

Состояние автономной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 1 типа с артериальной гипертензией и нормальным уровнем артериального давления

Е. А. Шапкова¹, О. В. Мамонтов^{1,2},
А. А. Быстрова^{1,2}, Т. Л. Каронова^{1,2}

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Каронова Татьяна Леонидовна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, пр. Пархоменко,
д. 15, Санкт-Петербург, Россия, 194156.
Тел.: +7(812)702-51-29.
E-mail: karonova@mail.ru

Статья поступила в редакцию
26.08.15 и принята к печати 30.08.15.

Резюме

Цель исследования — проанализировать клинические признаки кардиальной автономной нейропатии (КАН) и сопоставить их с данными инструментальных исследований, характеризующих показатели автономной регуляции кровообращения, у больных сахарным диабетом 1-го типа (СД1) для оценки вклада КАН в развитие артериальной гипертензии (АГ). **Материалы и методы.** Обследованы 60 больных СД1 (37 женщин, 23 мужчины), средний возраст $40,3 \pm 1,3$ года. Группу контроля составили 40 практически здоровых добровольцев (21 женщина, 19 мужчин), средний возраст $30,0 \pm 6,1$ года. Проведена оценка клинических данных и результатов спектрального анализа вариабельности сердечного ритма и динамики артериального давления в ходе пассивного ортостаза, маневра Вальсальвы, пробы с глубоким дыханием, динамометрической и холодовой вазоконстрикторной пробы, индекса 30/15, артериального и кардиопульмонального барорефлексов. **Результаты.** Клинические признаки кардиальной автономной нейропатии выявлены у 39 больных СД1 (65%), из них у 30 пациентов наличие автономной дисфункции было подтверждено инструментально. У 9 больных без клинических проявлений наличие КАН установлено при инструментальном обследовании. Наиболее частыми нарушениями были снижение спонтанного артериального барорефлекса (69%), кардиопульмонального барорефлекса (64%) и вариабельности сердечного ритма (49%). АГ выявлена у 37 пациентов с СД1 (62%) и существенно чаще встречалась в группе больных с автономной дисфункцией сердечно-сосудистой системы ($p < 0,05$). У больных с КАН отмечен более длительный анамнез АГ ($5,7 \pm 2,80$ и $2,3 \pm 2,80$ года, $p < 0,05$) и более высокая степень гипертензии ($\chi^2 = 8,06$, $p < 0,01$), чем у больных с неповрежденной автономной регуляцией сердца. **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о вкладе КАН в развитие АГ у больных СД1, что делает целесообразным

применение инструментальных методов оценки состояния автономной регуляции сердечно-сосудистой системы для своевременной диагностики КАН.

Ключевые слова: сахарный диабет, кардиальная автономная нейропатия, артериальная гипертензия

Для цитирования: Шапкина Е. А., Мамонтов О. В., Быстрова А. А., Каронова Т. Л. Состояние автономной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 1 типа с артериальной гипертензией и нормальным уровнем артериального давления. Артериальная гипертензия. 2015;21(4):394–402. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-394-402.

Autonomic regulation of cardiovascular system in patients with type 1 diabetes mellitus with arterial hypertension and normal blood pressure

E. A. Shapkova¹, O. V. Mamontov^{1,2},
A. A. Bystrova^{1,2}, T. L. Karonova^{1,2}

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

² V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Tatyana L. Karonova,
V.A. Almazov Federal North-West Medical
Research Centre, 15 Parkhomenko avenue,
St Petersburg, 194156 Russia.
Phone: +7 (812)702–51–29.
E-mail: karonova@mail.ru

Received 26 August 2015;
accepted 30 August 2015.

Abstract

Objective. To determine whether cardiac autonomic neuropathy (CAN) influences the development of arterial hypertension (HTN) in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM). **Design and methods.** We examined 60 patients with T1DM (37 women and 23 men, mean age $40,3 \pm 1,3$ years) and 40 healthy controls (21 women and 19 men, mean age $30,0 \pm 0,6$ years). Clinical symptoms of CAN as well as instrumental parameters were assessed. The following methods were used: spectral analysis of heart rate variability, blood pressure changes during tilt-test, the Valsalva maneuver, test with deep respiration, hand-grip and cold-pressor test, an index 30/15, arterial and cardiopulmonary baroreflexes. Blood pressure monitor (Finometer) and occlusion plethysmograph (Dohn) with parallel registration of electrocardiogram were used for data assessment. **Results.** Clinical symptoms of CAN had 39 patients with T1DM (65%), in 30 of them CAN was confirmed by instrumental methods. In 9 patients without clinical manifestations CAN was diagnosed instrumentally. The most frequent disorders in T1DM patients were the reduction of spontaneous arterial baroreflex (69%), cardiopulmonary baroreflex (64%), and heart rate variability (49%). HTN was diagnosed in 37 T1DM patients (62%) and was more frequent in patients with autonomic dysfunction ($p < 0,05$). The patients with CAN had longer duration of HTN ($5,7 \pm 2,80$ vs $2,3 \pm 2,80$ years, $p < 0,05$) and higher HTN degree ($\chi^2 = 8,06$, $p < 0,01$) than patients without CAN. **Conclusions.** Cardiac autonomic neuropathy contributes to the development of HTN in T1DM patients. Implementation of instrumental methods for timely diagnosis of CAN is reasonable in T1DM patients.

Key words: diabetes mellitus, cardiac autonomic neuropathy, arterial hypertension

For citation: Shapkova EA, Mamontov OV, Bystrova AA, Karonova TL. Autonomic regulation of cardiovascular system in patients with type 1 diabetes mellitus with arterial hypertension and normal blood pressure. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(4):394–402. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-394-402.

Введение

Сахарный диабет (СД) — широко распространенное заболевание, при котором наибольшую опасность представляют хронические осложнения. В клинической практике в связи с высоким риском ранней инвалидизации больных традиционно более пристальное внимание уделяется диагностике и лечению диабетической периферической сенсорной полинейропатии [1]. Наряду с этим исследования последних лет продемонстрировали, что больные сахарным диабетом 1-го типа (СД1) имеют высокий риск развития патологии сердечно-сосудистой системы, в формирование которой может вносить вклад кардиальная автономная нейропатия (КАН) [2]. Несвоевременная диагностика автономной дисфункции сердечно-сосудистой системы, по мнению ряда экспертов, может быть обусловлена как отсутствием доступных и стандартизированных методов исследования, так и поздним появлением клинических признаков КАН у больных СД [3].

Согласно литературным данным, распространенность КАН значительно варьирует и составляет от 1 до 90 % [4]. Столь большой разброс данных нередко обусловлен различной выборкой обследованных больных (включая отсутствие учета типа СД, длительности заболевания, возраста больных, сопутствующей патологии), а также методами, использованными для диагностики автономной дисфункции сердечно-сосудистой системы. Так, P. Valensi и соавторы (2003) показали, что на основании клинических признаков диагноз КАН устанавливается лишь у 24,5 % больных, в то время как использование функциональных тестов позволило диагностировать автономную дисфункцию сердечно-сосудистой системы у половины обследованных [5]. Необходимо отметить, что количество тестов, применяемых для диагностики, также отражается на выявлении данного осложнения СД [6].

Хорошо известно, что автономная нервная система представлена различными по функциональной направленности центральным и периферическим отделами вегетативной нервной системы, в рамках которой выделяют симпатические и парасимпатические отделы. СД может быть причиной дисфункции как отдельного звена, так и всей автономной нервной системы, приводя к широкому диапазону системных поражений. Однако, по мнению ряда экспертов, поражению симпатического звена у больных СД1 в большинстве случаев предшествуют нарушения парасимпатического отдела [7].

В 70-х годах XX века D. Ewing впервые описал пять неинвазивных тестов, позволяющих оценивать автономные нарушения сердечно-сосудистой системы у больных СД. Эти тесты, названные

«батарея Эвинга», получили широкое применение в клинической практике. Однако позднее было установлено, что результаты некоторых тестов зависят от ряда факторов, в том числе и от возраста больных, и обладают невысокой чувствительностью и специфичностью. Все это послужило поводом для поиска более точных методов оценки состояния сердечно-сосудистой системы у больных СД. В последние годы в качестве «золотого стандарта» предложен спектральный анализ вариабельности сердечного ритма, проведение которого позволяет, нередко на доклинических стадиях, выявлять нарушения регуляции как симпатического, так и парасимпатического отделов автономной нервной системы [8]. Кроме спектрального анализа вариабельности сердечного ритма для диагностики поражения симпатической нервной системы предлагается широкое использование холодовой пробы. Изменения барорецепторной регуляции при СД послужили поводом к включению тестов с определением чувствительности артериального и кардиопульмонального барорефлексов в обследование больных [9].

Исследования последних лет показали, что автономная дисфункция сердечно-сосудистой системы у больных СД ассоциирована с увеличением риска развития артериальной гипертензии (АГ), нарушений сердечного ритма, безболевого инфаркта миокарда, диабетической кардиомиопатии. К наиболее частым клиническим проявлениям КАН относятся тахикардия в покое, фиксированный сердечный ритм, ортостатическая гипотензия, снижение толерантности к физическим нагрузкам, однако у достаточно большого количества больных КАН может протекать бессимптомно [10].

В связи с этим **целью** настоящего исследования было проанализировать клинические признаки КАН и сопоставить их с данными инструментальных исследований, характеризующих показатели автономной регуляции кровообращения, у больных СД1 для оценки вклада КАН в развитие АГ.

Материалы и методы

В исследование были включены 60 больных СД1 (37 женщин и 23 мужчины). Группу контроля составили 40 практически здоровых добровольцев (21 женщина и 19 мужчин), средний возраст $30,0 \pm 6,1$ года. Сбор жалоб (наличие клинических проявлений автономной дисфункции сердечно-сосудистой системы в виде ощущения плохой переносимости ортостаза, ощущения постоянной тахикардии), анамнестических данных (характер течения заболевания, наследственность) были проведены у всех включенных в исследование пациен-

тов. Антропометрическое исследование (рост, масса тела) и измерение артериального давления (АД) проводилось утром стандартным методом. Диагноз АГ устанавливался согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [11].

Оценка автономной регуляции сердечно-сосудистой системы осуществлялась на основании результатов:

- спектрального анализа variability сердечного ритма и динамики АД в ходе пассивного ортостаза;
- маневра Вальсальвы;
- пробы с глубоким дыханием;
- динамометрической и холодовой вазоконстрикторной пробы;
- индекса 30/15;
- артериального и кардиопульмонального барорефлексов.

Пациенты обследовались в первую половину дня, более чем через 1 час после необильного завтрака; перед исследованием исключались активная физическая нагрузка, курение и прием тонизирующих напитков. Все фармакологические препараты, кроме инсулина в обычной для пациента дозировке, исключались за 8 периодов полувыведения.

Анализ variability сердечного ритма выполнялся на фрагментах, стандартизированных по количеству отчетов (R-R) интервалов. В основе расчета спектральной мощности лежал метод быстрого преобразования Фурье, за стандартную величину фрагмента принималось его значение в 512 сердечных циклах. Расчет показателей проводился с помощью программного обеспечения «HRV-24 Hours.EXE». Каждый спектральный компонент рассчитывался в абсолютных и относительных единицах. За стандарт диапазона низкочастотного компонента, согласно рабочей группе Европейского общества кардиологов [12], принимался диапазон от 0,03 до 0,14 Гц, высокочастотного компонента — от 0,15 до 0,40 Гц. Кроме того, оценивалось соотношение спектральной мощности в высоко- и низкочастотных диапазонах — Lp/Hp , а также общая мощность спектра — Tr . Во время проведения пробы Вальсальвы осуществлялась непрерывная регистрация АД и ритма сердца после глубоких вдохов и последующим выдохом с сопротивлением 40 мм рт. ст. в течение 10 секунд. Индекс Вальсальвы рассчитывался как максимальный R-R интервал (в IV фазу) к минимальному R-R интервалу (II–III фазы). Оценка гемодинамических реакций во время маневра осуществлялась с использованием непрерывного неинвазивного монитора АД Finometer. Индекс Вальсальвы вычислялся из среднего значения, полученного в двух пробах из четырех, в которых

его величина была наибольшей. В ходе оценки индекса 30/15 осуществлялась запись электрокардиограммы с выделением R-R интервалов. На полученной ритмограмме выделялся минимальный интервал как самый короткий R-R от 5-го до 20-го сердечного сокращения и максимальный — самый длинный R-R интервал с 20-го по 40-е сердечное сокращение от момента начала ортостатической нагрузки. Отношение минимального R-R интервала к максимальному интервалу с момента начала ортостатической пробы являлось диагностическим критерием автономной дисфункции. При проведении пробы с пассивным ортостазом (тилт-тест) после 5-минутного отдыха в горизонтальном положении выполнялась непрерывная регистрация АД с помощью неинвазивного монитора, частоты сердечных сокращений и variability сердечного ритма в течение 10 минут; затем проводилась запись тех же параметров аналогичной длительности во время и после перехода в ортостатическое положение, а также в течение 5 минут после возвращения пациента в горизонтальное положение. По завершении теста проводилась обработка результатов с расчетом динамики АД, частоты сердечных сокращений и variability сердечного ритма. Тестирование кардиопульмонального барорефлекса осуществлялось с помощью измерения кровотока в верхней трети предплечья методом окклюзионной плетизмографии до и после создания разрежения — 10 мм рт. ст. в области нижней половины тела в камере отрицательного давления. Чувствительность спонтанного артериального барорефлекса осуществлялась методом кросс-корреляции пульсовых интервалов и моментальных измерений АД, предложенным разработчиками FMS Finapres medical system и выполненной стандартным программным обеспечением PRVBRs. Оценка холодовой вазоконстрикторной реакции рассчитывалась как относительная динамика кожно-мышечного кровотока в ходе холодового стресса (аппликации мелкодисперсного льда, $t = -4^\circ\text{C}$) на противоположном предплечье.

В ходе исследования учитывался ряд близких по характеру критериев; если оба маркера были положительными, учитывался только один из них. При отклонении значения маркера автономной дисфункции за пределы нормальных значений данный маркер считался положительным, и учитываемому параметру присваивался 1 балл. После проведения исследования баллы суммировались. При наличии 2–3 положительных маркеров диагностировалась легкая КАН, при наличии отклонений в 4–5 тестах — средняя степень нарушений, при наличии 6–7 патологических тестов — тяжелые повреждения.

Полученные данные были обработаны с помощью статистической программы STATISTICA 8.0. Для оценки значимости различий использованы методы непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни и двухвыборочный критерий Колмогорова-Смирнова). При сравнении дискретных величин и встречаемости использовался критерий χ^2 . При рассмотрении более двух переменных, относящихся к одной и той же выборке, использовался дисперсионный анализ (ANOVA) с повторными измерениями, а также многомерный дисперсионный анализ (MANOVA). Взаимосвязи между переменными оценивались непараметрическими корреляционными критерием Спирмена. При $p < 0,05$ различия считались значимыми. Данные в таблицах и тексте приведены в виде $M \pm \sigma$.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст включенных в исследование больных составил $40,3 \pm 1,3$ года (от 20 до 67 лет). Средняя длительность СД — $17,1 \pm 10,8$ года (от 1,5 до 43 лет). Все больные имели нормальную или избыточную массу тела, в среднем индекс массы тела составил $23,2 \pm 3,79$ кг/м². Средний уровень гликированного гемоглобина составил $7,3 \pm 2,0\%$.

Диабетическая полинейропатия была выявлена у 54 больных (90%), ретинопатия — у 50 больных (83%), нефропатия — у 37 больных (62%). Было установлено, что частота осложнений СД закономерно возрастала с увеличением длительности заболевания, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [13]. Так, у лиц с длительностью СД более 20 лет, встречаемость диабетической периферической полинейропатии была на 25%, диабетической ретинопатии на 42% и диабетической нефропатии на 36% выше, чем у больных с длительностью диабета менее 10 лет ($p < 0,05$).

АГ была выявлена у 37 больных (62%), и несколько чаще встречалась среди женщин, чем среди мужчин (65 и 57% соответственно, $p > 0,05$). Возраст больных АГ не отличался от данного показателя у лиц с нормальным уровнем АД ($42,6 \pm 6,7$ и $35,6 \pm 6,8$ года соответственно, $p > 0,05$). Вместе с тем длительность СД у лиц с АГ была большей, чем у больных с нормальным уровнем АД ($19,0 \pm 4,4$ и $13,5 \pm 4,2$ года соответственно, $p < 0,05$). Установлено, что у больных АГ диабетическая нейропатия встречалась в 2 раза чаще, чем у лиц с нормальным уровнем АД (64 и 29% соответственно, $p < 0,05$).

При проведении анализа было установлено, что для больных СД1 характерно выраженное снижение кардиопульмонального и артериального барореф-

лексов, снижение индекса Вальсальвы и вазоконстрикторной реакции в ответ на аппликацию льда по сравнению с группой контроля (табл. 1). Вместе с тем значимых различий в показателях индекса 30/15 и динамики АД в ходе пассивного ортостаза между больными СД1 и группой контроля получено не было.

Необходимо отметить, что встречаемость отклонений в отдельных тестах была различна. Так, снижение вариабельности сердечного ритма было выявлено у 49% обследованных больных СД1, снижение индекса 30/15 — всего у 20%, снижение индекса Вальсальвы — у 44%, избыточное снижение уровня АД в ответ на ортостатическую нагрузку — у 35%, снижение вазоконстрикторной реакции в ответ на аппликацию льда — у 48%, снижение спонтанного артериального барорефлекса — у 69% и кардиопульмонального барорефлекса — у 64% больных. Таким образом, наиболее частыми нарушениями у больных СД1 были снижение барорефлексов и вариабельности сердечного ритма.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что клинические проявления автономной дисфункции сердечно-сосудистой системы присутствовали у 39 больных СД1 (65,0%), включая плохую переносимость ортостаза у 34 человек (87,2%) и постоянную тахикардию у 19 человек (48,7%). Показатели автономной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных с наличием и отсутствием клинических проявлений кардиальной автономной нейропатии представлены в таблице 2.

Проведенный анализ показал, что только у 30 из 39 больных СД1 (76,9%) с клиническими проявлениями автономной дисфункции наличие КАН было подтверждено результатами инструментального исследования. У 9 из 21 больных (42,9%) без клинических проявлений автономной дисфункции КАН была диагностирована при инструментальном обследовании. Вместе с тем у 9 из 39 пациентов (23,1%) с клиническими проявлениями параметры автономной регуляции сердечно-сосудистой системы были в норме. Таким образом, результаты проведенного инструментального исследования позволили диагностировать КАН у 39 больных СД1 (табл. 3).

Как видно из представленных данных (табл. 3), возраст и длительность СД1 у больных с клиническими и инструментальными признаками КАН были максимальными, в то время как уровень гликированного гемоглобина не отличался от данного показателя у лиц без КАН и при бессимптомном течении. Было выявлено, что для больных с бессимп-

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА И ЛИЦ ГРУППЫ КОНТРОЛЯ

Параметры	Больные СД 1-го типа n = 60	Группа контроля n = 40	p
Вариабельность сердечного ритма в ходе пассивного ортостаза			
R-R, сек	0,82 ± 0,15	0,83 ± 0,18	нз
Тр, мсек × мсек	1633,28 ± 2128,92	2241,04 ± 1441,51	нз
dR-R, сек	0,15 ± 0,12	0,17 ± 0,06	нз
dLp/(Lp ± Hp), %	-16,36 ± 18,77	-21,98 ± 16,70	нз
Динамика АД (мм рт. ст.) в ортостазе:			
Исходный уровень АД, мм рт. ст.	134,6 ± 22,62	124,2 ± 10,62	p < 0,05
Динамика АД на 1-й минуте ортостаза, мм рт. ст.	14,5 ± 19,20	8,6 ± 5,57	нз
Динамика АД в ортостазе, мм рт. ст.	11,9 ± 17,01	7,4 ± 4,90	нз
Проба 30/15	1,12 ± 0,11	1,14 ± 0,11	нз
Маневр Вальсальвы	1,39 ± 0,25	1,71 ± 0,32	p < 0,01
Холодовая вазоконстрикция кожно-мышечных сосудов, отн. ед.	0,34 ± 0,15	0,46 ± 0,12	p < 0,05
Спонтанный артериальный барорефлекс, мс/мм рт. ст.	5,8 ± 3,92	13,0 ± 6,01	p < 0,01
Кардиопульмональный барорефлекс, отн. ед.	0,13 ± 0,23	0,31 ± 0,11	p < 0,01

Примечание: СД — сахарный диабет; R-R — средняя длина интервала R-R; Тр — общая мощность; dR-R — динамика средней длины R-R; dLp/(Lp ± Hp) — динамика процентного соотношения спектра низких частот в ходе ортостатической пробы; АД — артериальное давление; нз — нет значимых различий.

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА С НАЛИЧИЕМ И ОТСУТСТВИЕМ
КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ КАРДИАЛЬНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ**

Параметры	КАН (–) n = 21	КАН (+) n = 39	p
Вариабельность сердечного ритма в ходе пассивного ортостаза:			
R-R, сек	0,89 ± 0,15	0,79 ± 0,12	p < 0,05
Тр, мсек × мсек	3435,10 ± 3100,85	1259,19 ± 2039,12	p < 0,01
dR-R, сек	0,24 ± 1,15	0,12 ± 0,10	p < 0,01
dLp/(Lp ± Hp), %	-29,57 ± 26,03	-11,73 ± 13,31	p < 0,01
Динамика АД мм рт. ст. в ортостазе:			
Исходный уровень АД	124,75 ± 17,67	137,55 ± 23,62	нз
Динамика АД на 1 минуте ортостаза	-0,6 ± 5,12	15,07 ± 17,69	p < 0,01
Динамика АД в ортостазе	-2,2 ± 8,9	18,31 ± 19,38	p < 0,05
Проба 30/15	1,14 ± 0,12	1,11 ± 0,07	нз
Маневр Вальсальвы	1,56 ± 0,16	1,34 ± 0,23	p < 0,001
Холодовая вазоконстрикция кожно- мышечных сосудов, отн. ед.	0,50 ± 0,08	0,28 ± 0,12	p < 0,001
Спонтанный артериальный барорефлекс, мс/мм рт. ст.	12,75 ± 3,73	4,7 ± 2,80	p < 0,001
Кардиопульмональный барорефлекс, отн. ед.	0,30 ± 0,21	0,06 ± 0,20	p < 0,001

Примечание: КАН — кардиальная автономная нейропатия; R-R — средняя длина интервала R-R; Тр — общая мощность; dR-R — динамика средней длины R-R; dLp/(Lp ± Hp) — динамика процентного соотношения спектра низких частот в ходе ортостатической пробы; АД — артериальное давление; нз — нет значимых различий.

Таблица 3

**ПОКАЗАТЕЛИ АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА
С НАЛИЧИЕМ И ОТСУТСТВИЕМ КЛИНИЧЕСКИХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ,
ПОДТВЕРЖДАЮЩИХ НАЛИЧИЕ КАРДИАЛЬНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ**

Параметр	Отсутствие КАН n = 21 1	Только инструментальные признаки КАН n = 9 2	Клинические и инструментальные признаки КАН n = 30 3	P _{1-2, 1-3, 2-3}
Возраст, годы	31,00 ± 15,51	35,30 ± 13,47	44,04 ± 11,28	p ₁₋₃ < 0,05
Длительность СД, годы	10,12 ± 5,71	15,50 ± 9,80	19,78 ± 11,02	p ₁₋₃ < 0,01
HbA _{1c} , %	7,15 ± 2,18	9,61 ± 1,67	7,50 ± 1,82	нз
Вариабельность сердечного ритма в ходе пассивного ортостаза R-R, сек Tp, мсек × мсек dR-R, сек dLp/(Lp ± Hp), %	0,83 ± 0,15 3026 ± 3480,83 0,20 ± 0,08 -37,63 ± 15,18	0,92 ± 0,18 2189,44 ± 1946,93 0,21 ± 0,02 -9,16 ± 20,05	0,77 ± 0,12 1091,49 ± 2285,27 0,09 ± 0,06 -11,41 ± 11,56	p ₂₋₃ < 0,05 p ₁₋₃ = 0,05 p ₁₋₃ < 0,001, p ₂₋₃ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,01, p ₂₋₃ < 0,05
Динамика АД (мм рт. ст.) в ортостазе: Исходное АД, мм рт. ст. Динамика АД на 1-й минуте ортостаза, мм рт. ст. Динамика АД в ортостазе, мм рт. ст.	120,86 ± 7,52 8,79 ± 8,55 5,97 ± 8,62	153,13 ± 34,38 15,26 ± 25,88 18,58 ± 20,01	136,65 ± 21,51 17,57 ± 18,22 21,94 ± 26,88	p ₁₋₃ < 0,05, p ₂₋₃ < 0,05 p ₁₋₂ < 0,05, p ₁₋₃ < 0,05 p ₁₋₂ < 0,05, p ₁₋₃ < 0,05
Проба 30/15	1,17 ± 0,07	1,15 ± 0,11	1,10 ± 0,14	нз
Маневр Вальсальвы	1,52 ± 0,14	1,47 ± 0,41	2,27 ± 0,19	p ₁₋₂ = 0,05, p ₂₋₃ = 0,05
Холодовая вазоконстрикция кожно-мышечных сосудов, отн. ед.	0,42 ± 0,21	0,36 ± 0,11	0,27 ± 0,12	p ₁₋₃ < 0,01, p ₂₋₃ = 0,05
Спонтанный артериальный барорефлекс, мс/мм рт. ст.	10,18 ± 5,84	4,47 ± 4,33	5,20 ± 3,20	p ₁₋₂ < 0,05, p ₁₋₃ < 0,05
Кардиопульмональный барорефлекс, отн. ед.	0,20 ± 0,23	0,14 ± 0,15	0,08 ± 0,22	p ₁₋₂ < 0,05, p ₁₋₃ < 0,01

Примечание: КАН — кардиальная автономная нейропатия; СД — сахарный диабет; R-R — средняя длина интервала R-R; Tp — общая мощность; dR-R — динамика средней длины R-R, dLp/(Lp ± Hp) — динамика процентного соотношения спектра низких частот в ходе ортостатической пробы; АД — артериальное давление; нз — нет значимых различий.

томным течением КАН характерны более высокий исходный уровень АД и его существенное снижение в ортостазе по сравнению с больными СД1, у которых автономная дисфункция была исключена. Как и ожидалось, наибольшие отклонения исследуемых показателей выявлены в группе больных с клинической и инструментально подтвержденной КАН (табл. 3). Вместе с тем показатель индекса 30/15 у больных с различной степенью нарушений

автономной регуляции сердечно-сосудистой системы не отличался (p > 0,05).

При сопоставлении данных, полученных при инструментальном исследовании, с уровнем АД и встречаемостью АГ у больных СД1 было установлено, что при наличии снижения вариабельности сердечного ритма частота АГ составила 89% по сравнению с больными с высокой вариабельностью ритма, у которых данный показатель составил

55% ($p < 0,05$). Аналогичные данные были получены и в группе больных со сниженным показателем маневра Вальсальвы. Так, в группе больных с нарушением показателя маневра Вальсальвы встречаемость АГ составила 92%, а у больных с сохраненным показателем лишь 58% соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что АГ чаще встречалась в группе больных с автономной дисфункцией сердечно-сосудистой системы. Кроме того, лица с КАН имели более длительный анамнез АГ ($5,7 \pm 2,80$ и $2,3 \pm 2,80$ года, $p < 0,05$) и более высокую степень АГ ($\chi^2 = 8,06$, $p < 0,01$), чем больные с неповрежденной автономной регуляцией сердца.

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования было установлено, что диагноз КАН у больных СД1 на основании клинических признаков не всегда подтверждался инструментальными методами исследования и мог стать причиной ложной диагностики. В то же время в группе больных с тяжелыми поражениями автономной нервной системы клинические проявления дисфункции со стороны сердечно-сосудистой системы в ряде случаев могли отсутствовать, и без проведения специального инструментального исследования могли быть пропущены.

Следует отметить, что среди больных СД1 молодого возраста довольно часто встречалась АГ, формирование которой напрямую может зависеть от состояния автономной регуляции. Так, снижение вариабельности сердечного ритма во время гипервентиляции и в ответ на ортостатическую нагрузку, а также снижение показателя пробы Вальсальвы, свидетельствующее о нарушении хронотропной регуляции сердца, сопровождалось увеличением встречаемости АГ. Такие ассоциации свидетельствуют о вероятном вкладе хронических осложнений СД, а именно КАН, в формирование ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных СД1. Выявленные в нашей работе закономерности согласуются с результатами ранее проведенных исследований [14, 15].

Все это делает необходимым более широкое использование инструментальных методов исследования состояния автономной регуляции сердечно-сосудистой системы для раннего выявления КАН у больных СД1 независимо от возраста и степени компенсации.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Красильникова Е. И., Шляхто Е. В., Каронова Т. Л., Быстрова А. А., Хмельницкий О. К., Шапкина Е. А. и др. Диабетическая нейропатия. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова 2005; XII (4): 60–68. [Krasil'nikova EI, Shlyakhto EV, Karonova TL, Bystrova AA, Chmelnitsky OK, Shapkova EA et al. Diabetic neuropathy. Scientific notes of Pavlov Saint-Petersburg State Medical University 2005; XII(4): 60–68. In Russian].
2. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lave CJ et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease. A scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*. 2014;130(13): 1110–1130.
3. Красильникова Е. И., Каронова Т. Л., Бабенко А. Ю., Гринёва Е. Н., Бреговский В. Б., Мамонтов О. В. и др. Диабетическая автономная нейропатия. Патогенез. Диагностика. Лечение. Учебное пособие. Санкт-Петербург: Издательство СПбГМУ; 2010. 45 с. [Krasil'nikova EI, Karonova TL, Babenko AY, Grineva EN, Bregovsky VB, Mamontov OV et al. Diabetic autonomic neuropathy. Pathogenesis. Diagnostics. Treatment. Textbook. Saint-Petersburg: Publishing office of Pavlov Saint-Petersburg State Medical University; 2010. 45 p.].
4. Vinik AI, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2013;117:279–294.
5. Valensi P, Pariès J, Attali JR. French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications — the French multicenter study. *Metabolism*. 2003;52(7):815–820.
6. Gulichsen E, Fleischer J, Ejksjaer N, Eldrup E, Tarnow L. Screening for diabetic cardiac autonomic neuropathy using a new handheld device. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(4):965–972.
7. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes. A clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010;33(2):434–441.
8. Гурьева И. В., Светлова О. В. Основные принципы диагностики и лечения диабетической автономной нейропатии. Доктор Ру. 2013;1(79):94–100. [Gur'yeva IV, Svetlova OV. Main principles of diagnostics and treatment of diabetic autonomic neuropathy. Doctor Ru. 2013;1(79):94–100. In Russian].
9. Rolim LC, de Souza JST, Dib SA. Tests for early diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy: critical analysis and relevance. *Front Endocrinol*. 2013;4:173. doi:10.3389/fendo.2013.00173.
10. Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diab Invest*. 2013;4(1):4–18.
11. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007;28(12):1462–1536.
12. Malik M. Heart rate variability. standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043–1065.
13. Panamonta N, Prathipanawatr T, Panamonta O. Factors influencing chronic diabetic complications in type 1 diabetes. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2012;43(5):1245–1251.
14. Istenes I, Keresztes K, Hermányi Z, Putz Z, Vargha P, Gandhi R et al. Relationship between autonomic neuropathy and hypertension — are we underestimating the problem? *Diabet Med*. 2008;25(7):863–866.
15. Ayad F, Belhadj M, Pariès J, Attali JR, Valensi P. Association between cardiac autonomic neuropathy and hypertension and its

potential influence on diabetic complications. *Diabet Med.* 2010;27(7):804–811.

Информация об авторах:

Шапкина Евгения Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Мамонтов Олег Викторович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, врач отделения функциональной диагностики научно-исследовательского отдела физиологии кровообращения ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Быстрова Анна Андреевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, внешний научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диабетологии Института Эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Каронова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, заведующая научно-исследовательской лабораторией клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Evgenia A. Shapkova, MD, PhD, Assistant, Department of Therapy № 1 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics n. a. G. F. Lang, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Oleg V. Mamontov, MD, PhD, Assistant, Department of Therapy № 1 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics n. a. G. F. Lang, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Functional Diagnostics Department, Research Department for Cardiovascular Physiology, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Anna A. Bystrova, MD, PhD, Associate, Department of Therapy № 1 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics n. a. G. F. Lang, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Researcher, Diabetology Laboratory, Institute of Endocrinology, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Tatyana L. Karonova, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Therapy № 1 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics n. a. G. F. Lang, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Head, Clinical Endocrinology Laboratory, Institute of Endocrinology, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre.