

Ассоциация между кардиальной автономной нейропатией и жесткостью артерий у молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа без сердечно-сосудистых заболеваний

А.Ф.Сафарова, В.П.Ефимова, Д.А.Медведев,
И.И.Беликов
Российский университет дружбы народов,
Москва

В статье представляется обзор литературы, посвященный кардиальной автономной нейропатии как проявлению осложнения сахарного диабета. Особое внимание уделяется вариабельности сердечного ритма для оценки автономной функции сердца и связи между сердечной вегетативной функцией и ригидностью артериальной стенки. Представлены данные собственных исследований у пациентов СД 1 типа без ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии, средний возраст – 29,1±8,2 лет, 53 (78,8%) мужчин, ИМТ – 21,7±3,9 кг/м², САД – 121,9±15,6 мм рт. ст., ДАД – 77,3±8,6 мм рт. ст., длительность диабета – 6,7 лет [2; 11], NT-proBNP – 120,4 пг/мл, ФВ ЛЖ – 62%. Корреляционный анализ выявил взаимосвязь между СРПВ и возрастом ($r=0,43$, $p<0,05$), продолжительностью диабета ($r=0,36$, $p<0,05$), САД ($r=0,31$, $p<0,05$), ДАД ($r=0,33$, $p<0,05$). Многомерный линейный регрессионном анализ, выявил ассоциации между SDNN и СРПВ (β (SE) -0,32, $p<0,001$, R2 0,29), независимо от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, вариабельность сердечного ритма, скорость распространения пульсовой волны.

Association between Cardiac Autonomic Neuropathy and Arterial Stiffness in Young Patients with Type 1 Diabetes Mellitus without Cardiovascular Diseases

A.F.Safarova, V.P.Efimova, D.A.Medvedev,
I.I.Belikov
RUDN University, Moscow

The article presents a literature review about cardiac autonomic neuropathy which is one of the complica-

tions of diabetes mellitus. Particular attention is given to evaluation of heart rate variability, which can be indicative of the autonomic regulation of cardiovascular function and the association between cardiovascular autonomic function and arterial stiffness. Here we submit the results of our studies in patients with type 1 diabetes without ischemic heart disease and arterial hypertension, mean age 29,1±8,2 years, 53 (78,8%) men, BMI 21,7±3,9 kg/m², SBP 121.9±5.6 mm Hg, DBP 77.3±8.6 mm Hg, duration of diabetes 6.7 [2; 11], NT-proBNP 120.4 pg/ml, LVEF 62%. Correlation analysis showed the relationship between pulse wave velocity (PWV) and age ($r=0.432$, $p<0.05$), duration of diabetes ($r=0.36$, $p<0.05$), SBP ($r=0.31$, $p<0.05$), DBP ($r=0.33$, $p<0.05$). Multiple linear regression analysis revealed associations between SDNN and PWV (β (SE) -0.32, $p<0.001$, R2 0.29), regardless of the traditional risk factors for cardiovascular diseases.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, heart rate variability, pulse wave velocity.

Кардиальная автономная нейропатия (КАН) представляет собой частое осложнение сахарного диабета (СД), которое характеризуется хроническим течением с потенциально жизнеугрожающим исходом. КАН развивается в результате поражения автономных нервных волокон, отвечающих за регуляцию частоты сердечных сокращений (ЧСС), сердечного выброса, сократительной способности миокарда, электрофизиологических механизмов в сердце, а также констрикции и дилатации кровеносных сосудов. Такое поражение может вызывать широкий спектр сердечно-сосудистых расстройств, включая тахикардию покоя, различные аритмии, безболевые варианты ишемии и инфаркта миокарда и повышение смертности среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Факторы риска, ассоциированные с развитием автономной нейропатии, включают в себя недостаточный контроль гликемии, длительный стаж диабета, возраст, женский пол и индекс массы тела. Для диагностики КАН наиболее часто применяется оценка вариабельности сердечного ритма (физиологической вариабельности временного промежутка между последовательными сокращениями сердца), так как изменение данного показателя является одной из первых диагностических находок как у больных с клиническими проявлениями КАН, так и у бессимптомных пациентов [1]. Клинические симптомы, связанные с КАН, как правило, возникают на поздних стадиях развития заболевания и включают в себя повышенную утомляемость и снижение толерантности к физической нагрузке, ортостатическую гипотонию, головокружение, пресинкопальные и синкопальные состояния. В основе успешного лечения КАН лежат ранняя диагностика данной патологии, изменение стиля жизни пациентов, оптимизация контроля гликемии и модификация факторов сердечно-сосудистого риска [2].

Эпидемиология

В последние годы количество людей в мире, страдающих диабетом, приблизительно оценивается в 350 млн. Диабетические нейропатии, в том числе КАН, которые являются частым осложнением диабета как первого, так и второго типа оказывают влияние на качество жизни пациентов и потенциально могут приводить к летальному исходу [3]. Частота встречаемости диабетической нейропатии, согласно разным источникам, колеблется между 1,6% и 90% в зависимости от используемых диагностиче-

ских методов, исследуемой популяции и стадии заболевания. Исследование Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) показало, что аномальные значения вариабельности сердечного ритма (ВСР) отмечаются у 1,65%, 6,2% и 12,2% пациентов в популяции больных с длительностью диабета менее 5 лет, от 5 до 9 лет и более 9 лет, соответственно. В исследовании, включавшем 1171 пациента с диабетом, было показано, что нарушения ВСР имеют место у 25,3% больных с СД 1 типа и у 34,3% пациентов с СД 2 типа. Однако сравнительный анализ эпидемиологических данных крайне затруднен ввиду больших различий в методологии исследований. Среди факторов риска снижения ВСР у пациентов с диабетом 2 типа можно назвать возраст, продолжительность заболевания, ожирение и курение [3]. У больных с СД 1 типа к факторам риска развития КАН относятся повышенные уровни HbA_{1c} , наличие артериальной гипертензии, симметричной дистальной нейропатии, ретинопатии, а также длительная гипергликемия [2].

Патогенез

Патогенез диабетической КАН является многофакторным и включает в себя повышение митохондриальной продукции свободных радикалов на фоне оксидативного стресса, обусловленного гипергликемией [4]. Формирование конечных продуктов гликозилирования (AGE), запуск полиолового альдозоредуктазного пути метаболизма глюкозы, активация сигнальных каскадов с участием ферментов из группы поли(АДФ-рибоза)-полимераз, а также изменение работы Na^+/K^+ -АТФазы приводят к нарушению процессов нейрональной активности, работы митохондрий и регуляции проницаемости мембран, а также к развитию эндотелиальной дисфункции [2]. В запуске процессов апоптоза нейронов также играет роль механизм стресса эндоплазматического ретикула, индуцированного гипергликемией, наряду с нарушением перфузии нервных волокон, дислипидемией, изменением окислительно-восстановительного статуса, неспецифическим воспалением и нарушением метаболизма кальция [5].

Клинические проявления

Клинические проявления, ассоциированные с развитием КАН, как правило, наблюдаются на поздних стадиях заболевания и включают в себя такие симптомы как ортостатическая гипотония, головокружение, пресинкопальные и синкопальные состояния, общая слабость, повышенная утомляемость и снижение переносимости физической нагрузки [3]. Однако субклиническая автономная дисфункция, которая проявляется нарушением ВСР, может развиваться уже в течение года после дебюта СД 2 типа и в течение двух лет с момента установки диагноза СД 1 типа. P.A.Low и соавт. [4] в своей работе продемонстрировали, что при диабете 1 типа отмечается более высокая частота появления симптомов автономной дисфункции, чем при диабете 2 типа. При этом большее количество таких симптомов было ассоциировано с повышенным риском выявления КАН, по данным оценки ВСР [2].

Ввиду того, что при нейропатии в первую очередь поражаются наиболее длинные нервные волокна, дебют КАН обычно связан с поражением блуждающего нерва [4]. Поражение блуждающего нерва приводит к развитию тахикардии покоя, так как тонус симпатической нервной системы становится доминирующим [6]. В течение нескольких лет тахикардия постепенно подвергается регрессу в связи с

прогрессирующим поражением симпатических нервных волокон. Несмотря на это, повышенные значения ЧСС часто персистируют у таких пациентов. На прогрессирующее поражение автономной нервной системы указывают также дополнительные симптомы, такие как снижение переносимости физической нагрузки, ортостатическая гипотония и уменьшение ВСР. Восприятие болевого синдрома коронарогенного характера часто нарушено вследствие вовлечения в патологический процесс чувствительных нервных волокон, что делает таких пациентов более подверженными безболевого ишемии и инфаркту миокарда [2]. Смертность в популяции пациентов с симптомной автономной нейропатией, по разным данным, варьируется от 25% до 50% в течение наблюдения длительностью от 5 до 10 лет с момента выявления диагноза. При этом у пациентов с СД наличие поражения автономной нервной системы ассоциировано с повышением пятилетней смертности втрое [2].

Оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР)

В основе наиболее часто применяемых методов диагностики КАН лежит исследование ВСР. Неинвазивная оценка ВСР позволяет оценить автономные функции сердца и основывается на регистрации ЭКГ на фоне глубокого дыхания и при проведении пробы Вальсальвы. Анализ ВСР делает возможным независимое исследование симпатического и парасимпатического компонентов автономной нервной системы и может проводиться путем выполнения множества простых клинических тестов или использования цифровых устройств для суточной регистрации ЭКГ. В 1970-х годах D.J.Ewing и соавт. [7] описали пять простых тестов, выявляющих краткосрочные изменения интервала R-R и позволяющих диагностировать КАН у пациентов с диабетом: 1) ответ сердечного ритма на дыхание, который дает возможность выявить синусовую аритмию (изменение R-R) на фоне глубокого выдоха и вдоха (отношение E/I, где E – длительность R-R на выдохе, а I – длительность R-R на вдохе); 2) ответ сердечного ритма на переход из положения лежа на спине в положение стоя (ортостатическая проба), количественно оцениваемый как коэффициент 30:15, представляющий собой отношение наиболее длинного интервала R-R (обычно между двадцатым и сороковым ударами) и наиболее короткого интервала R-R (как правило, между пятым и двадцать пятым ударами); 3) проба Вальсальвы, оценивающая ответ сердечного ритма на произвольное повышение внутригрудного и внутрибрюшного давления; 4) ответ АД на переход из положения лежа в положение стоя (ортостатическая проба), который дает информацию о колебаниях АД на фоне изменения положения тела; 5) ответ АД на изометрическое сокращение, который определяется как нарастание диастолического АД при продолжительном мышечном сокращении с применением кистевого динамометра. Первый и второй тесты отражают парасимпатическую сердечно-сосудистую функцию, а четвертый и пятый тесты – симпатический компонент автономной регуляции [2]. В исследовании A.Stranieri и соавт. 2013 г. ответ ВСР на глубокое дыхание показал лучшие результаты в сравнении с другими тестами [8].

Благодаря появлению новых цифровых высокочастотных мультисканальных регистраторов, предназначенных для суточного мониторинга ЭКГ, а также применению статистических индексов временного и частотного доменов в настоящее время

оценка ВСР стала более простой и позволяет получить более подробное описание ВСР [9]. Недавние исследования, в том числе данные исследования SEARCH сердечно-сосудистых заболеваний (SEARCH CVD), показывают, что у молодых с СД 1 типа есть признаки ранней автономной дисфункции, в частности снижение общей ВСР со сниженным парасимпатическим обеспечением и симпатическим преобладанием. Вегетативная нервная система отвечает за регулирование частоты сердечных сокращений и сосудистого тонуса и, таким образом, может способствовать увеличению артериальной жесткости у пациентов СД 1 типа. В представленном отчете «Эпидемиология Осложнений Диабета» (С.Т.Prince, A.M.Secret, 2010) авторы представили данные 144 пациентов с сахарным диабетом 1 типа и продемонстрировали обратную связь между маркерами КАН и последующими измерениями артериальной жесткости, независимо от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Методы оценки временного домена ВСР

Методы оценки временного домена ВСР позволяют определить мгновенную частоту сердечного ритма в любой произвольный момент времени или величину временного интервала между любыми последовательными нормальными комплексами. К показателям, рассчитанным на основании непосредственных измерений, относятся стандартное отклонение всех интервалов NN (SDNN), отражающее суммарное изменение всех сердечных циклов, вносящих вклад в ВСР в течение мониторингования; стандартное отклонение средних значений интервала NN (SDANN), рассчитанных в течение некоторого периода (как правило, составляющего 5 мин), которое позволяет оценить изменения параметров работы сердца между циклами, отстоящими друг от друга более чем на 5 мин; среднее значение стандартных отклонений интервалов NN в течение каждого пятиминутного промежутка за время суточного мониторингования (индекс SDNN, SDNNi), которое позволяет количественно оценить вариабельность между сердечными циклами внутри пятиминутного промежутка [2].

Методы оценки частотного домена ВСР

В настоящее время пока остается не до конца понятным, что является предпочтительным для оценки ВСР – анализ временного домена, в том числе с применением стандартизованных методов оценки кардиоваскулярных автономных рефлексов, или оценка частотного домена ВСР. Несмотря на это, многие переменные, анализируемые при оценке как временного, так и частотного доменов в ходе суточного мониторингования ЭКГ, сильно коррелируют между собой. С другой стороны, в исследованиях, в которых проводился сравнительный анализ ВСР, основанный на данных мониторингования ЭКГ по Холтеру и данных с применением тестов кардиоваскулярных автономных рефлексов, была показана сильная (83%) ассоциация между полученными результатами. Преимуществами методов оценки ВСР на основании результатов холтеровского мониторингования являются простота выполнения анализа, а также возможность более быстрого и менее сложно внедрения в рутинную клиническую практику, отсутствие необходимости кооперации с пациентом и более высокая чувствительность, позволяющая выявить наличие автономной дисфункции на ранних стадиях [9]. Однако стоит отметить, что тесты для оценки кардиоваскулярных автономных рефлексов

могут быть проведены быстро (менее чем за 15 мин) с применением несложных цифровых устройств с участием одного оператора в ходе рутинного физического обследования [2].

Связь между сердечной вегетативной функцией и ригидностью артериальной стенки

Жесткость аортальной стенки является независимым прогностическим фактором для общей и сердечно-сосудистой смертности, частоты заболеваний коронарных артерий и смертности от них, а также смертности от инсульта у различных групп населения с высоким риском ССЗ. Эластичность как крупных, так и мелких артерий снижается у пациентов с СД 1 типа на ранней стадии заболевания до клинических проявлений макрососудистых или микрососудистых осложнений, что ведет к повышению риска сердечно-сосудистых событий [8].

В исследовании S.Liatis и соавт. артериальная жесткость была оценена путем измерения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) на участке от общей сонной до бедренной артерии. У пациентов с высокими показателями вегетативной сердечной нейрпатии (≥ 4) регистрировалась значительно большая скорость распространения пульсовой волны, чем у пациентов с низкими показателями (0–1). Была установлена отрицательная, не зависящая от сердечного ритма, корреляция между скоростью распространения пульсовой волны и вариабельностью сердечного ритма во время дыхания ($r = -0,53, p < 0,001$). В многофакторном анализе было установлено, что индекс E/I имеет корреляцию со СРПВ ($\beta = -0,32, p = 0,002$). Оценка парасимпатической сердечно-сосудистой функции может служить важным прогностическим фактором повышения жесткости артериальной стенки у молодых пациентов с СД 1 типа, не имеющих макрососудистых и почечных осложнений. [10]

Согласно результатам S.Liatis и соавт. (2011), сердечная вегетативная функция, особенно парасимпатическая активность, выраженная изменением ЧСС во время дыхания, сильно коррелирует с повышенной жесткостью артериальной стенки у пациентов с СД 1 типа [10].

Таким образом, повышение СРПВ ассоциируется с ССЗ независимо от традиционных факторов риска. Нарушение вариабельности сердечного ритма является распространенным осложнением СД. Однако связь ВСР с СРПВ мало изучена.

Результаты собственных исследований

Цель исследования: определить взаимосвязь между ВСР и СРПВ у молодых пациентов с СД 1 типа без ССЗ. В исследование включены 90 пациентов с СД 1 типа. Средний возраст пациентов – $29,1 \pm 8,2$ лет, 53 (78,8%) мужчин, ИМТ – $21,7 \pm 3,9$ кг/м², САД – $121,9 \pm 15,6$ мм рт. ст., ДАД – $77,3 \pm 8,6$ мм рт. ст., длительность СД – 6,7 лет [2; 11], NT-proBNP – 120,4 пг/мл, ФВ ЛЖ – 62%. Всем пациентам проводили клиническое измерение АД и СМАД для исключения АГ; тредмил-тест для исключения ИБС, а также холтеровское мониторингование (ХМ) ЭКГ (Shiller, Швейцария). Рассчитывали SDNN, SDNNi, rMSDD, pNN50. Определяли среднюю частоту сердечных сокращений (ЧСС) в дневное, ночное время суток, минимальную и максимальную ЧСС, рассчитывали циркадный индекс (ЦИ), как отношение среднедневной к средненочной ЧСС.

СРПВ измеряли с использованием прибора Sphygmocor (AtCor, Австралия) путем последовательной регистрации пульсовой волны на сонной и на бедренной артериях.

Статистический анализ результатов проводили с помощью прикладного пакета программ Statistica 8.0 (Statsot Inc., США). Для количественных показателей рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Различия статических величин и корреляционные связи считали статистически значимыми при $p < 0,05$. При анализе ВРС по временным показателям было получено: SDNN – $68,8 \pm 29,8$ мс, SDNNi – $108,5 \pm 10,4$ мс, rMSDD – $18,2 \pm 7,5$ мс и pNN50 – $12,3 \pm 10,2\%$. Среднесуточная ЧСС составила 98 уд/мин. Циркадный индекс (ЦИ) в среднем составил $1,2 \pm 0,3$ и в 59,2% случаев был ригидным (ЦИ $< 1,2$), в 18,3% – нормальным (ЦИ $= 1,2-1,4$) и в 22,5% – незначительно сниженным (ЦИ $= 1,2-1,23$). СРПВ в общей группе составила 7,2 м/с [6,8; 11,6]. В 62% случаев значения СРПВ были в пределах нормальных значений, в 38% случаев имели повышенные значения СРПВ с коррекцией на возраст.

При однофакторном анализе СРПВ положительно коррелировала с возрастом ($r = 0,43$, $p < 0,05$), продолжительностью диабета ($r = 0,36$, $p < 0,05$), САД ($r = 0,31$, $p < 0,05$), ДАД ($r = 0,33$, $p < 0,05$). Между СРПВ и полом, ИМТ, курением, HbA_{1c} , содержанием в плазме триглицеридов и липопротеинов корреляции установлено не было. При многомерном линейном регрессионном анализе, с поправкой на возраст и пол, была обнаружена ассоциация между SDNN и СРПВ (β (SE) $-0,32$, $p < 0,001$, $R^2 0,29$).

Эластичность крупных артерий, оцениваемая путем измерения СРПВ, у пациентов с СД 1 типа даже на относительно ранних стадиях заболевания связана с определенными показателями работы парасимпатической нервной системы, главным образом, с ВРС.

У молодых пациентов с СД 1 типа было выявлено, что ВРС ассоциируется с повышенной сосудистой жесткостью. Эта ассоциация не зависела от традиционных факторов риска ССЗ, включая АД, уровень липидов, курение.

Артериальная ригидность и вегетативная дисфункция могут развиваться параллельно и быть следствием старения и ускоряться под действием гипергликемической среды. В то же время, артериальная жесткость, приводящая к нарушению функции барорецепторов, может стать причиной дисфункции вегетативной нервной системы. С другой стороны, дисфункция вегетативной нервной системы может оказывать влияние на эластичность артериальной стенки, изменяя сосудистый тонус крупных артерий посредством трофического воздействия. Увеличение ЧСС само по себе приводит к увеличению

жесткости артериальной стенки независимо от изменений активности вегетативной нервной системы.

Дальнейшее наблюдение этих пациентов могло бы дать дополнительную информацию о прогрессировании как сердечной вегетативной функции (включая развитие сердечной вегетативной невропатии), так и артериальной ригидности.

Таким образом, у молодых пациентов СД 1 типа выявлена ассоциация между ВРС и жесткостью артерий, независимо от традиционных факторов риска ССЗ.

Литература

1. Metelka R. Heart rate variability – current diagnosis of the cardiac autonomic neuropathy. A review. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2014; 158: 327–338.
2. Akif Serhat Balcxo lu, Haldun Müderriso lu. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. World J Diabetes 2015 February 15; 6 (1): 80–91.
3. Vinik A.I., Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. Handb Clin Neurol 2013; 117: 279–294.
4. Low P.A., Benrud-Larson L.M., Sletten D.M., Opfer-Gehrking T.L., Weigand S.D., O'Brien P.C., Suarez G.A., Dyck P.J. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. Diabetes Care 2004; 27: 2942–2947.
5. Albers J.W., Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. Curr Neurol Neurosci Rep 2014; 14: 473.
6. Schönauer M., Thomas A., Morbach S., Niebauer J., Schönauer U., Thiele H. Cardiac autonomic diabetic neuropathy. Diab Vasc Dis Res 2008; 5: 336–344.
7. Ewing D.J., Martyn C.N., Young R.J., Clarke B.F. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years' experience in diabetes. Diabetes Care 1985; 8: 491–498.
8. Stranieri A., Abawajy J., Kelarev A., Huda S., Chowdhury M., Jelinek H.F. An approach for Ewing test selection to support the clinical assessment of cardiac autonomic neuropathy. Artif Intell Med 2013; 58: 185–193.
9. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Волковская И.В. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование. Анналы аритмологии. 2009; 4: 21–31. / Bokeria L.A., Bokeria O.L., Volkovskaya I.V. Cardiac rhythm variability: methods of measurement, interpretation, clinical use. Annaly aritmologii. 2009; 4: 21–31.
10. Liatis S., Alexiadou K., Tsiakou A., Makrilakis K., Katsilambros N., Tentolouris N. Cardiac Autonomic Function Correlates with Arterial Stiffness in the Early Stage of Type 1 Diabetes. Experimental Diabetes Research 2011. Article ID 957901. doi:10.1155/2011/957901

Сведения об авторах:

Сафарова Айтен Фуад кызы – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики РУДН, Москва

Ефимова Виктория Павловна – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и кардиологии ФПКМР РУДН, главный внештатный специалист по инструментальной диагностике Департамента здравоохранения г. Москвы

Медведев Денис Александрович – аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики РУДН, Москва

Беликов Игорь Игоревич – студент 6 курса медицинского института РУДН, Москва