

Миронова Т.Ф.<sup>2</sup>, Миронов В.А.<sup>1</sup>, Николаенко О.В.<sup>1</sup>, Нуждина Е.В.<sup>3</sup>

## Дизрегуляции синоатриального узла сердца при диабете 1 и 2 типов

1 ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, 2ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург; 3ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» Минздрава РФ, г. Челябинск

Mironova T.F., Mironov V.A., Nikolayenko O.V., Nuzhdina Ye. V.

## Dysregulation of the sinoatrial node of the heart in type 1 and 2 diabetes

### Резюме

Изучалась автономная регуляция пейсмекерной активности синоатриального узла сердца (СУ) с помощью высокоразрешающей ритмокардиографии (РКГ) для анализа variability сердечного ритма (ВСР) у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов (СД1, СД2). При статистическом временном и спектральном анализе волновой структуры сердечного ритма выявлено выраженное снижение всех ВСР флукуаций, а также патологическая дизрегуляция в СУ - повышенное гуморально-метаболическое медленное руководство ритмом за счёт уменьшения роли быстрой автономной регуляции. Снижение и перераспределение степеней воздействия регуляторных факторов в СУ является предиктором кардиоваскулярного неблагополучия у больных с СД1 и СД2. Выделены также низкоамплитудные ВСР-волны определённых периода и частоты в высокочастотном спектральном диапазоне, которые предполагают их патогенетическую связь с эндогенной интоксикацией. В норме парасимпатическое удлинение происходит лишь в 1 или редко в 2-х межсистолических RR-интервалах из-за высокой скорости импульсов по парасимпатическим волокнам. Описанные RR-удлинения низкоамплитудные, распространяются на 3-5 RR-интервалов, имеют определённые период и спектральную плотность.

**Ключевые слова:** диабет 1 и 2 типов, variability сердечного ритма, предикторы сердеч-но-сосудистых осложнений, автономная кардионейропатия

### Summary

The purpose of presented researches was studying of the autonomic and humoral-metabolic regulation of sinoatrial (SN) heart node pacemaker activity in patients with diabetes of 1 and 2 types (D1, D2). There was used the high-resolution rhythmocardiography (RCG) for analysis of heart rate variability (HRV) in time-domain and frequency-domain. There were defined an expressive reduction of all HRV-waves in the analysis and also there was defined pathological distribution of the regulative influences in SN – increase of ineffective humoral-metabolic influence at the expense of the autonomic sympathetic and parasympathetic regulations. These pathological reductions and distribution of regulative factors are predictors of the cardiovascular breaches in pts with D1 and D2. Besides, there were de-fined special HRV-fluctuations with low amplitudes lengthening of 3-5 RR-intervals, of certain periods and spectral density. It may be supposed, that these named HRV-waves are as marker of the endogenous toxicosis at D1 and D2.

**Key words:** Heart rate variability, predictors of cardiovascular breaches, diabetes 1 and 2 types, markers and predictors

### Введение

**Цель работы** - изучение периферической регуляции синоатриального узла сердца (СУ) с помощью высокоразрешающей ритмокардиографии (РКГ) и анализа variability сердечного ритма (ВСР), определение и научное обоснование автономных предикторов и маркеров диабетического кардиоваскулярного неблагополучия при сахарном диабете 1 и 2 типа (СД1 и СД2). Обоснование актуальности темы связано с высокой значимостью

проблемы, поскольку в мире более 360 миллионов человек больны СД (ВОЗ, 2013) и эта распространённость растёт. Кардиологические и сосудистые осложнения часто становятся непосредственной первопричиной преждевременной смертности 50% - 80% больных СД (ВОЗ, 2013). Участие вегетативной системы в сердечно-сосудистых нарушениях при СД многократно доказано и не нуждается в дополнительном обосновании [1, 2, 3, 4, 5]. Однако нельзя считать этот вопрос окончательно решен-

ным. Это касается периферических отделов автономной регуляции СУ сердца, наиболее близких к симптомообразованию [6]. Дизрегуляции СУ, пейсмекера первого порядка и сократительной деятельности сердца, оказались многовариантными, патогенетически обусловленными, обязательно участвующими в формировании кардиоваскулярной патологии. Они осложняют течение СД, прогрессируя приводят к смерти от сердечно-сосудистых событий. Возможность оценки автономной периферической регуляции СУ опосредуется анализом волновой структуры ВСР, однако требует соблюдения высокой точности съёма электрокардиосигнала ( $1000 \pm 3$  Гц), таких же расчётов и хранения в оперативной памяти компьютера, а также корректного программного обеспечения. Иначе результат может получиться не только приблизительным, но и принципиально неточным. В итальянских рекомендациях анализа ВСР, Task Force (1996) [7], клиническая часть к применению анализа ВСР фактически отсутствует. Эту работу ещё предстоит осуществить. По нашим данным анализ ВСР вполне перспективен хотя бы потому, что физиологически ориентирован на оценку быстрой автономной регуляции функций внутренних органов и при достаточно точной регистрации ВСР содержит особенности многовариантных дизрегуляций, связанных с патогенезом заболеваний. Обязательным условием является учёт влияния гуморально-метаболической среды, в частности её ионного состава, на медленные потенциалы действия в пейсмекерных клетках СУ, что доказано физиологами-вегетологами в трёхчастотной структуре спектрального анализа ВСР [8, 9, 10].

## Материалы и методы

В исследование были включены 587 пациентов с СД1 и СД2, госпитализированных в 2011-2014 гг по поводу ухудшения состояния. С учётом специальных критериев включения и исключения, основные группы составили 147 пациентов с СД1 и 163 с СД2. Группа контроля (К) была сформирована по результатам многопрофильного обследования 718 работников промпредприятий и составила 41 человек. Лица из гр. К, были здоровы, не имели актуальных или скрытых болезней, были сопоставимы по полу и возрасту с группами СД1 и СД2, были отобраны из работников без воздействия неблагоприятных производственных факторов. Помимо стандартного для СД обследования специализированным методом оценки ВСР являлась ритмокардиография (РКГ) на КАП-РК-01-«Микор» высокого разрешения (регистрационное удостоверение №ФС-02262005/2447-06). Показатели РКГ измерялись в секундах с точностью до 0,001 секунды (с), с дискретизацией электрокардиосигнала -  $1000 \pm 3$  Гц и такой же точностью хранения в памяти компьютера. Математическая обработка материала включала временной статистический и спектральный анализ стационарной РКГ, отдельно анализировались периоды стимуляции в пробах. Оценивались средние значения РКГ показателей в секундах (с): RR(NN) – средняя длительность всех межсистолических интервалов; SDNN – стандартная девиация от средней величины RR; среднеквадратичные

отклонения гуморальных- $\square$ 1, симпатических - $\square$ m, парасимпатических волн ВСП- $\square$ s. В спектральном анализе с быстрым преобразованием Фурье и окнами Хамминга и Парсена для оценки соотношения влияния регулирующих факторов в СУ выделялись доли для каждого из трёх регулирующих факторов в виде энергетических вкладов трех частотных диапазонов в тотальном спектре ВСП (100%): влияний очень низкочастотного гуморально-метаболического -VLF%, низкочастотного симпатического -LF%, и высокочастотного парасимпатического -HF%. Интерпретация результатов включала оценку спектрограммы, графического изображения ритмокардиограммы (Ркг) и синхронной ЭКГ в реальном текущем времени, что обеспечивало контроль артефактов и нестационарностей (шевеления, кашель и т.п.). Сопоставлялись записи одинаковой длины, по 260-300 интервалов стационарной части Ркг. Запись проводилась в строго контролируемых условиях после периода адаптации. Эпизоды нестационарностей удалялись 4-мя программными редакторами с интерполяцией нормальных RR-интервалов. В РКГ-исследовании использовались пробы: модифицированная Вальсальвы-Бюркера (Vm) с преимущественной парасимпатической направленностью, гуморальная Ашнера-Даньни (рА), симпатическая активная ортостатическая (Аор) и нагрузочная (PWC120) с дозированной по ЧСС-120 нагрузкой на велоэргометре. ВСП в пробах сопоставлялась с исходной Ркг (Ph) и в постстимульных периодах проб. Периоды стимуляции в пробах оценивались: tAB(с)- время достижения максимальной реакции,  $\square$ RR(%) - величина максимальной реакции на стимул, tr(с)- время восстановления после стимула. С учётом «Закона исходного уровня» [11] рассчитывались также нормированные ВСП-показатели. В статье представлены результативно совпадающие данные между абсолютными и нормированными показателями. Статобработка проводилась в пакете прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoftInc.,USA), MSEXcel и SPSS 17.0 для Windows (USA).

## Результаты и обсуждение

В таблице1 представлены результаты сравнения ВСП-показателей в гр. К, СД1 и СД2. Симпато-парасимпатическая вегетативная регуляция пейсмекерной функции СУ при СД1 и СД2 по всем ВСП данным, значительно отличалась от гр. К.

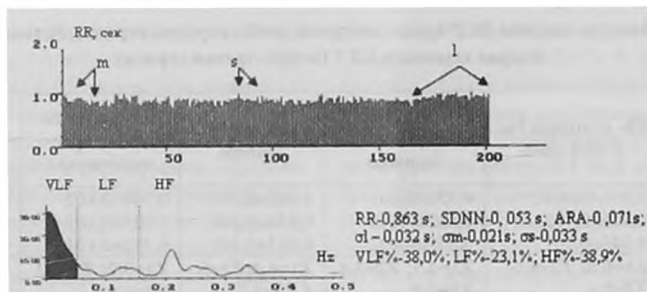
В гр. К временные и спектральные ВСП показатели имели трёхкомпонентную волновую структуру(Рис.1), были достаточными и адекватно меняющимися в ответ на стимулы в пробах. Максимальная реакция быстро достигалась, и восстановление после проб соответствовало норме [6]. Реагирование формировалось преимущественно за счёт преобладающего в спектральном соотношении автономного влияния в СУ. Данные РКГ- анализа в гр. К соответствовали норме.

Сравнение ВСП в гр. К и СД1 (n=147) свидетельствовало о достоверном снижении при СД1 автономной регуляции в СУ почти во всех позициях, формировании патологического паттерна реагирования на стимулы из-за

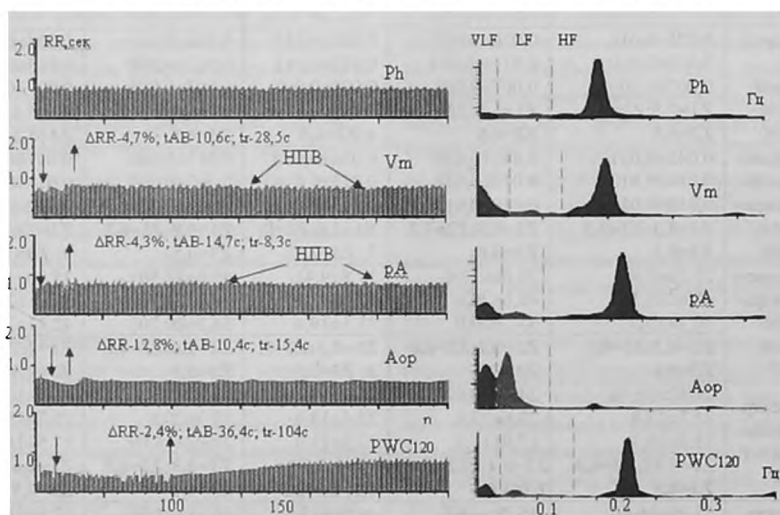
Таблица 1. Показатели анализа ВСП групп контроля (n=41, верхняя строка), больных СД 1 (n=147, вторая строка) и СД 2 (n=163, третья строка)

ВСП показатели (M±σ) в секундах (с) и %	Rh- исходная R <sub>кг</sub> в позе лёжа	Vm- проба Вальсальвы - Бюрокера	pA- проба Ашнера	Aop-проба активная ортостатическая	PWC 120 проба с физической нагрузкой
RR,с средний интервал	1,001±0,101 0,806±0,102 0,846±0,101	0,951±0,101 0,812±0,101 0,855±0,102	1,005±0,101 0,821±0,101 0,863±0,101	0,740±0,102 0,657±0,101 0,752±0,101	0,995±0,101 0,842±0,101 0,870±0,111
	Z1=6,5; Z2=5,6 Z3=2,6	Z1=4,7; Z2=3,4 Z3=2,9	Z1=6,4; Z2=5,4 Z3=2,7	Z1=3,7; Z2=0,3 Z3=6,5	Z1=4,6; Z2=4,1 Z3=1,6
SDNNс среднеквадр. отклонение всех интервалов	0,058±0,0111 0,026±0,0112 0,020±0,0101	0,058±0,0101 0,023±0,051 0,019±0,031	0,055±0,021 0,025±0,011 0,020±0,011	0,040±0,011 0,019±0,012 0,017±0,010	0,063±0,020 0,028±0,010 0,020±0,010
	Z1=8,03; Z2=9,1 Z3=3,7	Z1=7,0; Z2=7,6 Z3=2,8	Z1=7,4; Z2=8,5 Z3=3,1	Z1=6,7; Z2=7,7 Z3=1,7	Z1=7,0; Z2=8,1 Z3=3,7
σi,с среднеквадр. отклонение гуморально-метаболических волн	0,028±0,011 0,015±0,008 0,013±0,006	0,027±0,011 0,014±0,081 0,013±0,070	0,028±0,010 0,015±0,008 0,013±0,007	0,023±0,009 0,012±0,007 0,011±0,006	0,029±0,011 0,014±0,008 0,012±0,007
	Z1=6,8; Z2=7,9 Z=2,2	Z1=5,2; Z2=5,8 Z3=1,09	Z1=6,2; Z2=7,1 Z3=1,6	Z1=6,3; Z2=6,6 Z3=0,4	Z1=5,8; Z2=7,1 Z=2,4
σm, с среднеквадр. отклонение симпатических волн	0,025±0,011 0,012±0,010 0,007±0,006	0,026±0,011 0,011±0,011 0,007±0,060	0,028±0,011 0,012±0,011 0,008±0,007	0,024±0,012 0,011±0,008 0,007±0,004	0,024±0,011 0,013±0,010 0,007±0,006
	Z1=7,5; Z2=9,1 Z3=5,5	Z1=6,5; Z2=7,8 Z3=4,6	Z1=7,1; Z2=8,4 Z3=4,5	Z1=6,5; Z2=8,5 Z3=4,3	Z1=5,6; Z2=7,8 Z3=5,2
σс,с среднеквадр.отклонение парасимпатических волн	0,042±0,021 0,014±0,010 0,010±0,010	0,041±0,020 0,012±0,011 0,010±0,011	0,036±0,020 0,013±0,011 0,010±0,011	0,015±0,008 0,007±0,007 0,008±0,011	0,047±0,020 0,017±0,010 0,012±0,011
	Z1=8,3; Z2=9,3 Z3=3,3	Z1=7,3; Z2=7,7 Z3=3,0	Z1=7,6; Z2=8,7 Z3=2,8	Z1=5,9; Z2=6,2 Z3=0,5	Z1=7,0; Z2=7,9 Z3=3,3
VLF% спектр. доля гуморально-метаболических волн ВСП	25,24±9,9 46,6±20,1 56,1±19,5	23,06±13,6 46,6±20,8 55,7±20,0	27,8±9,41 47,08±20,9 55,1±19,4	40,6±17,501 50,8±21,702 58,3±20,701	25,80±18,61 36,81±20,91 42,81±22,21
	Z1=6,2; Z2=8,1 Z3=4,1	Z1=5,2; Z2=6,6 Z3=3,9	Z1=5,3; Z2=5,3 Z3=3,3	Z1=2,6; Z2=4,8 Z3=3,1	Z1=2,7; Z2=4,0 Z3=2,3
LF% спектр. доля симпатических волн ВСП	21,62±10,50 21,7±13,8 15,2±10,3	24,1±12,02 23,6±13,6 17,0±11,5	25,6±12,1 23,4±14,4 17,2±11,9	42,7±18,3 33,3±20,6 20,02±14,09	16,5±10,7 23,7±15,4 17,5±14,5
	Z1=0,48; Z2=4,0 Z3=4,8	Z1=0,49; Z2=3,0; Z3=4,6	Z1=1,3; Z2=4,1; Z3=2,3	Z1=2,8; Z2=6,5 Z3=6,1	Z1=2,6; Z2=0,3 Z3=4,5
HF% спектр. доля парасимпатических волн ВСП	53,09±16,60 31,51±20,60 28,61±20,10	55,28±18,3 29,70±19,7 27,20±20,3	46,50±15,3 29,50±19,5 27,61±18,7	16,61±11,08 15,70±15,10 21,51±19,70	57,6±21,40 39,4±19,51 37,5±22,11
	Z1=5,9; Z2=6,6 Z3=1,3	Z1=5,1; Z2=5,4 Z3=1,5	Z1=5,0; Z2=5,0 Z3=0,8	Z1=1,4; Z2=0,6 Z3=3,1	Z1=4,0; Z2=4,0 Z3=0,16
ARR% максимальная реакция ВСП относительно исхода	-	16,70±12,91 14,71±11,50 10,71±8,90	16,11±11,40 10,21±8,52 6,70±5,711	-33,61±9,30 -25,31±10,51 -19,35±8,50	-29,40±14,10 -20,81±10,21 -16,90±11,11
	-	Z1=1,9; Z2=2,6 Z3=3,1	Z1=3,1; Z2=5,6; Z3=3,6	Z1=4,2; Z2=6,8 Z3=5,3	Z1=3,2; Z2=4,5 Z3=2,9
Tав, (с) время достижения максимальной реакции	-	6,50±4,11 7,41±2,01 7,80±2,10	9,11±5,1 7,38±2,93 7,91±2,6	13,51±6,61 17,11±5,50 17,50±5,82	29,90±12,51 33,80±4,82 36,71±7,20
	-	Z1=2,8; Z2=3,3 Z3=1,6	Z1=1,9; Z2=0,4; Z3=2,7	Z1=3,8; Z2=3,8 Z3=0,8	Z1=2,2; Z2=3,1 Z3=4,8
Tг, (с) время восстановления ВСП после пробы	-	6,11±1,32 7,27±3,50 8,60±4,81	9,11±2,61 11,37±5,60 13,07±7,61	10,71±8,70 10,61±5,21 12,51±5,31	69,2±42,50 77,1±20,01 82,8±20,21
	-	Z1=1,9; Z2=3,6 Z3=2,6	Z1=1,9; Z2=3,5; Z3=2,0	Z1=2,1; Z2=3,3 Z3=3,7	Z1=2,3; Z2=1,3 Z3=2,9

Примечания: в таблице жирным шрифтом выделены значения критерия Z (аналог t для непараметрических выборок большого объёма), при которых гипотеза равенства вариационных рядов отвергалась при p<0,05. Z1 обозначены различия между K и СД1, Z2- различия между K и СД2, Z3- между СД1 и СД2.



**Рис.1.** Ритмокардиограмма, спектрограмма и средние значения показателей variability сердечного ритма (BCP) в покое у здорового человека. Показатели BCP: RR – средняя величина всех межсистолических интервалов, m-волны физиологически связаны с симпатической регуляцией. S-волны с парасимпатической регуляцией. l-волны обусловлены гуморально-метаболическими влияниями на пейсмекеры в синусном узле сердца (СУ). SDNN – стандартное отклонение всех флуктуаций BCP. ARA – средняя величина амплитуды дыхательной аритмии.  $\sigma_1, \sigma_2, \sigma_3$  – величины среднеквадратичных дисперсий, названных выше воли BCP. VLF%, LF% и HF% - процентное соотношение степеней влияния гуморально-метаболического, симпатического и парасимпатического факторов регуляции активности пейсмекеров СУ.



**Рис.2.** Pкг и спектрограммы больной сахарным диабетом 1 типа с декомпенсацией и непарасимпатическими волнами (НПВ) BCP. В покое (Ph) и пробах Вальсальвы-Бюркера (Vm), Ашнера (pA), активной ортостатической (Aop), с физической нагрузкой на тредмиле PWC120 преобладают низкоамплитудные высокочастотные удлинения 3-5 интервалов, имеющие «пик» спектральной плотности, в диапазоне  $0,23 \pm 0,045$  Гц. Реакции на стимулы в пробах снижены, время их достижения и восстановления увеличено (периоды стимуляции отмечены вертикальными стрелками). НПВ со средней и умеренной степенью коррелировали ( $r=0,543 \pm 0,028$ ) с клиническими и лабораторными симптомами эндогенной интоксикации.

глубоких нарушений пейсмекерной функции СУ. У пациентов с СД1 автономная регуляция была значительно угнетена в целом (SDNN). Судя по значениям  $\sigma_3$  и частотной доле парасимпатического влияния в СУ - HF%, угнетение относилось в наибольшей степени к парасимпатическому фактору регуляции, что характеризовало диссоциацию нарушений в автономной регуляции СУ и соответствовало формированию автономной кардионейропатии. Выраженное снижение автономной регуляции СУ ( $\sigma_3, \sigma_2$ ), а также увеличение неэффективного гуморального влияния при СД1 манифестировало недостаточ-

ное и неадекватное вегетативное обеспечение и в снижении реакций ( $\Delta RR\%$ ), медленном их достижении (TAB) и восстановлении (tr) после проб. Внимания в гр.СД1 заслуживают особые флуктуации BCP. В 117(80%) случаях обнаружены высокочастотные волны, которые состояли из низкоамплитудных удлинений 3-5 интервалов (рис.2).

Эти флуктуации патологичны и названы «непарасимпатические волны» (НПВ), поскольку в норме истинные парасимпатические колебания интервалов в ответ на парасимпатические импульсы в СУ образуются из удлинения 1 и, редко, 2-х RR-интервалов (при поступлении импульса в

Таблица 2. Показатели анализа ВСР пациентов с СД1 без НПВ (n=30, верхняя строка) и СД1 с НПВ (n=117, нижняя строка)

ВСР показатели М±σ в секундах (с) и %.	Ph, фон исходный в позе лёжа	Vm, Вальсальвы маневр	pA, проба Ашнера	Aop, Активная ортопроба	PWC 120, проба с физ. нагрузкой
<b>RR(NN),с</b> средний интервал	0,856±0,1 0,795±0,1	0,864±0,1 0,799±0,10	0,876±0,1 0,807±0,10	0,683±0,10 0,651±0,10	0,919±0,1 0,822±0,1
	Z=1,8	Z=2,01	Z=2,2	Z=1,5	Z=2,7
<b>SDNN,с</b> среднеквадр. отклонение всех ин- тервалов	0,035±0,02 0,024±0,01	0,032±0,02 0,020±0,01	0,033±0,02 0,023±0,01	0,024±0,01 0,017±0,01	0,037±0,02 0,026±0,01
	Z=2,3	Z=2,5	Z=2,2	Z=2,1	Z=2,3
<b>σI,с</b> среднеквадр. отклонение гумо- рально-метаболичес- ких волн ВСР	0,020±0,01 0,014±0,007	0,019±0,01 0,013±0,006	0,019±0,01 0,014±0,06	0,016±0,009 0,010±0,006	0,018±0,01 0,013±0,008
	Z=2,3	Z=2,2	Z=1,2	Z=2,5	Z=2,2
<b>σm,с</b> среднеквадр. отклонение симпа- тических волн ВСР	0,019±0,02 0,01±0,008	0,018±0,01 0,01±0,007	0,019±0,01 0,01±0,007	0,015±0,01 0,01±0,007	0,021±0,02 0,011±0,009
	Z=2,5	Z=2,7	Z=2,2	Z=2,4	Z=2,8
<b>σs,с</b> среднеквадр. отклонение парасим- патических волн ВСР	0,017±0,01 0,014±0,01	0,015±0,01 0,011±0,01	0,016±0,01 0,012±0,01	0,007±0,006 0,006±0,005	0,020±0,01 0,016±0,01
	Z=0,9	Z=1,3	Z=1,3	Z=0,9	Z=1,4
<b>VLF%</b> спектр. доля гуморально-метабо- лических волн ВСР	46,9±23,4 46,6±19,3	45,4±21,1 47,0±20,8	42,5±21,5 48,2±20,6	51,1±18,5 50,7±22,5	36,1±21,6 37,0±20,8
	Z=0,2	Z=-0,4	Z=-1,3	Z=-0,1	Z=-0,18
<b>LF%</b> спектр. доля симпатических волн ВСР	27,5±17,8 20,3±12,5	29,5±15,7 22,1±12,6	29,2±16,5 21,8±13,4	38,0±17,6 32,1±21,2	30,1±21,3 22,0±13,1
	Z=1,924	Z=2,3	Z=2,3	Z=1,92	Z=1,9
<b>HF%</b> спектр. доля парасимпатических волн ВСР	25,4±22,2 33,09±20,0	25,0±20,7 30,9±19,3	28,1±22,0 29,8±18,9	10,7±6,7 17,1±16,4	33,7±18,5 40,8±19,9
	Z=-2,5	Z=-1,8	Z=-0,9	Z=-1,2	Z=-1,6

Примечания: в таблице жирным шрифтом выделены значения критерия Z (аналог t для непараметрических выборок большого объёма), при которых гипотеза равенства вариационных рядов отвергалась при  $p < 0,05$ .

конец диастолической деполаризации) из-за высокой скорости прохождения импульсов по парасимпатическим волокнам [12] Они реализуются через 200 миллисекунд и исчезают за тот же период времени, менее, чем за 0,5 секунды реакция после действия стимула формируется и исчезает. При спектральном анализе НПВ включались в высокочастотный диапазон (HF%), увеличивая его долю, то есть, истинное парасимпатическое влияние в СУ при СД1 было ещё ниже представленных результатов. При СД1 (147 чел.) НПВ имели период 2,33±2,35 секунд и пик спектральной плотности 0,23±0,045 Гц. Эти данные средне коррелировали с лабораторными и клиническими данными интоксикации ( $r=0.543±0.028$ ). Все пациенты исходно были обследованы для исключения инфекционно-воспалительных процессов, как причины неудовлетворительной компенсации СД1. Предполагается, что НПВ у 80% пациентов с СД1 связано с перманентным нарушением углеводного обмена и накоплением продуктов измененного метаболизма. Установлено, что основным субстратом, ответственным за аутоагрессию при эндогенной интоксикации (ЭИ), являются продукты неполного распада белков крови и тканей в виде среднемoleкулярных пептидов (СМП) с молекулярной массой от 500 до 5000 Дальтон (Да) [13, 14, 15, 16]. Основным источником СМП при СД считается усиление протеолиза белков крови и тканей. Особенностью СМП является их высокая биологическая активность из-за агрегационной способности. Кроме того, они угнетают биосинтез белка, обладают нейротоксичностью, способны подавлять активность ряда ферментов [17]. D.Vasilenko [13]

показано, что при СД в стадии субкомпенсации уровень СМП в плазме значительно возрастает, что умеренно и сильно коррелирует с клинической тяжестью ЭИ. В крови пациентов с СД1 и СД2 концентрация СМП значительно возрастает, преимущественно за счёт фракций массой 1-3 кДа. Ухудшение статуса при СД и переход в субкомпенсацию сопровождался ещё большим повышением СМП при СД1 и СД2 [13]. Диагностика ЭИ при диабете имеет практическое и теоретическое значение. При СД1 в сочетании с НПВ были значимо продолжительнее стаж болезни (12,1±6,8 vs 9,4±6,4 лет,  $p < 0,05$ ), более высокий интегральный показатель углеводного обмена – HbA1C (10,4±2,2 vs 9,5±2,0%,  $p < 0,05$ ), суточной протеинурии (0,244±0,35 vs 0,111±0,12 г/сутки,  $p < 0,05$ ) и мочевины крови (5,23±2,49 vs 4,3±1,2 ммоль/л,  $p < 0,05$ ). Последнее патогенетически связано с усилением катаболизма белка, как альтернативного источника энергии при декомпенсации СД1. При недостаточности инсулина транспорт глюкозы в клетку нарушается, что сопровождается энергодифицитом, несмотря на избыток глюкозы в гуморальных средах. Для его компенсации запускаются липолиз и катаболизм белков. Названные показатели у больных СД1 и СД2 при корреляционном анализе имели среднюю и умеренную корреляцию с НПВ ( $r=0.543±0.028$  при СД1 и 0,388±0,034 при СД 2). Показатели ВСР при СД1 с НПВ (n=117) статистически значимо отличались по сравнению с пациентами без НПВ (n=30) наибольшим стажем СД (12,1±6,8 лет vs. 9,4± 6,4 лет,  $p < 0,05$ ) и более высоким уровнем мочевины крови. Результаты ВСР при НПВ представлены в таблице 2.

Таблица 3. Показатели анализа ВСР пациентов с СД2 без НПВ (n=85, верхняя строка) и СД2 с НПВ (n=78, нижняя строка)

ВСР показатели в секундах (с) и %, M±σ	Ph, фон исходный в позе лёжа	Vm, маневр Вальсальвы	рА, проба Ашнера	Аор. Активная ортопроба	PWC 120, проба с физ. нагрузкой
RR(NN),с средний интервал	0,863±0,1 0,827±0,1	0,869±0,1 0,839±0,1	0,877±0,1 0,848±0,1	0,762±0,1 0,741±0,1	0,889±0,1 0,849±0,1
	Z=1,3	Z=0,9	Z=0,7	Z=0,3	Z=1,3
SDNN,с среднеквадр. отклонение всех RR- интервалов	0,022±0,01 0,017±0,01	0,022±0,01 0,017±0,009	0,021±0,01 0,018±0,01	0,019±0,05 0,014±0,08	0,021±0,01 0,019±0,01
	Z=2,5	Z=1,9	Z=1,1	Z=1,8	Z=0,9
σI,с среднеквадр. отклонение гумо- рально-метаболиче- ских волн ВСР	0,015±0,007 0,011±0,005	0,015±0,007 0,011±0,005	0,014±0,008 0,012±0,005	0,013±0,07 0,010±0,05	0,013±0,008 0,011±0,006
	Z=3,3	Z=2,6	Z=1,3	Z=2,3	Z=1,6
σm,с среднеквадр. отклонение симпа- тических волн ВСР	0,009±0,007 0,006±0,003	0,009±0,008 0,006±0,003	0,010±0,009 0,006±0,004	0,007±0,05 0,006±0,03	0,008±0,006 0,007±0,006
	Z=3,1	Z=2,7	Z=2,0	Z=1,2	Z=2,2
σs,с среднеквадр. отклонение парасим- патических волн ВСР	0,011±0,01 0,010±0,009	0,011±0,01 0,010±0,007	0,011±0,01 0,010±0,009	0,008±0,01 0,007±0,06	0,013±0,01 0,012±0,008
	Z=0,9	Z=0,9	Z=0,5	Z=0,03	Z=1,0
VLF% спектральная доля гуморально-ме- таболических волн ВСР	59,8±21,4 52,1±16,4	58,3±19,7 52,8±20,1	55,7±20,5 54,4±18,3	61,2±21,9 55,3±19,0	45,2±23,0 40,3±21,3
	Z=2,8	Z=1,8	Z=0,6	Z=2,3	Z=1,3
LF% спектральная доля симпатических волн ВСР	17,2±13,0 13,0±7,4	18,9±12,0 15,10±10,7	19,8±13,6 14,4±8,9	19,7±14,5 20,2±13,7	20,1±16,7 14,8±11,1
	Z=1,9	Z=2,3	Z=2,4	Z=0,5	Z=2,0
HF% спектральная доля парасимпатиче- ских волн ВСР	23,0±20,0 35,0±18,3	22,7±19,2 32,2±20,4	24,4±18,6 31,1±18,2	19,0±20,3 24,4±19,1	34,7±21,4 44,8±21,8
	Z=5,0	Z=3,6	Z=2,9	Z=2,8	Z=2,9
Δ RR% максималь- ная реакция ВСР относительно исхода		10,6±9,6 5,0±8,3	6,4±5,8 4,1±5,7	-20,6±8,4 -18,0±8,4	-18,2±11,2 -15,6±9,8
		Z=0,3	Z=0,4	Z=2,1	Z=2,0

Примечания: в таблице жирным шрифтом выделены значения критерия Z (аналог t для непараметрических выборок большого объёма), при которых гипотеза равенства вариационных рядов отвергалась при p<0,05.

Средний RR-интервал В группе СД1+НПВ был значи-  
мо короче в Vm, рА, PWC120, что отражало тенденцию  
к компенсаторному увеличению ЧСС у пациентов с НПВ.  
Во всех 5-позициях в гр.СД1+НПВ было выраженное  
снижение показателей SDNN, σI, σm и σs в сравнении с  
СД1 без НПВ. У пациентов с НПВ во всех пробах сни-  
жался показатель симпатической регуляции (σm). Он был  
при СД1+НПВ в два раза ниже, чем при СД1 без НПВ.  
Среднеквадратичное отклонение гуморальных волн (σI)  
также показало их сниженную амплитуду при НПВ, со  
статистической значимостью во всех пробах, кроме рА  
(Таб.2). При спектральном соотношении различия были  
в значимом снижении доли симпатических колебаний-  
LF% в пользу небольшого, без достоверности, увеличе-  
ния долей парасимпатических и гуморально-метаболиче-  
ских флуктуаций (HF%, VLF%) в Vm и рА при СД1+  
НПВ из-за увеличения доли высокочастотного диапазона  
вследствие формирования НПВ. Реагирование в про-  
бах - ΔRR%, ТАВ(с),tr(с), не имело значимых различий  
в сравниваемых подгруппах и соответствовало сниже-  
нию реактивности при СД1 в целом. То есть, в группе  
СД1+НПВ дисрегуляция в СУ была наихудшей. Для до-  
казательства связи описанных НПВ с декомпенсацией  
при СД проведен корреляционный анализ между значе-

ниями ВСР в группе СД1 с НПВ и клинико-лаборатор-  
ными показателями. Выявлена значимая отрицательная,  
обратная корреляция длительности СД1 с показателями  
ВСР в покое (Ph) и пробах (RR, SDNN, АРА,σI, σm, σs),  
а также со сниженным реагированием (ΔRR%) в пробах  
(r=-0,330-0,500 при p<0,001).Обнаружена прямая корре-  
ляция спектральных долей гуморальных волн - VLF% в  
покое и во всех пробах при большом стаже СД1. Выяв-  
лена обратная слабая и средняя корреляция уровня мо-  
чевины крови со всеми ВСР показателями (r=-0,24-0,5;  
p<0,05), как одного из немногих значимо различающихся  
клинико-лабораторных показателей при СД1+ НПВ и без  
НПВ. Таким образом, ухудшение степени компенсации  
углеводного обмена сопровождалось увеличением гумо-  
рально-метаболического влияния в СУ (VLF%), вплоть  
до максимального в соотношении регулирующих фак-  
торов, и симпатического воздействия в СУ (LF%), а так-  
же уменьшением парасимпатического (HF%). При СД1  
впервые обнаружены особенности автономной дисрегу-  
ляции СУ в виде НПВ с «пиком» спектральной плотности  
в диапазоне 0,23±0,045 Гц и периодом 2,33±2,35с (Рис.2).  
Частотный диапазон НПВ определен в выборках из 1500  
RR интервалов. (r=-0,24-0,5, p<0,05). Клинически у каж-  
дого больного с СД1+ НПВ (100%) это сопровождалось

стандартной клинической симптоматикой – астенией с повышенной истощаемостью внимания, диффузными головными болями и несистемными головокружениями, вечерними подъёмами температуры, инсомнией и другими надсегментарными расстройствами при средней и сильной корреляции ( $r=0,540-0,734$ ). У пациентов с описанными особенностями периферическая вегетативная регуляция пейсмейкерной активности СУ при СД1+НПВ была наиболее угнетенной за счёт снижения амплитуды и симпатических, и парасимпатических флуктуаций ( $\sigma\mu$ ,  $\sigma\delta$ ). Однако в спектральном анализе парасимпатическая доля (HF%) изменена из-за включения НПВ в высокочастотный диапазон, хотя по статистическим показателям Ркг амплитуда парасимпатических волн  $-\sigma\delta$  была наименьшей, в единицах миллисекунд (Таб.2). По совокупности клинических и параклинических данных можно считать НПВ при неинвазивном анализе ВСР не просто дополнительным инструментальным автономным маркёром декомпенсации СД, но и наиболее чувствительным показателем перед стандартными лабораторными признаками ЭИ при диабете. Такая же значимость этих флуктуаций была показана в исследованиях А.В. Садырина [18] с воспалительными сдвигами в периферической крови и иммунными нарушениями у онкологических больных.

В группе всех больных СД2 оказалось, что исходно в покое и при проведении проб значимые ( $Z=2,1-9,3$ ) различия с гр.К получены почти по всем показателям РКГ (Таб.1). Зарегистрировано снижение ВСР по средним значениям статистических данных SDNN,  $\sigma I$ ,  $\sigma\mu$ ,  $\sigma\delta$ . Выявлено значительное, в 4 раза, снижение парасимпатических s-волн при высокой значимости различий ( $Z=9,3$ , таб.1). Симпатические волны тоже оказались низкоамплитудными с высокой значимостью ( $Z=9,1$ ). Гуморально-метаболические флуктуации тоже были низкоамплитудными и тоже достоверно ( $Z=7,9$ , таб.1). В пробах динамика ВСР при СД2 также была ниже, чем в гр. К. Наименьшая динамика при СД2 была по значениям парасимпатических волн ВСР -  $\sigma\delta$ . Реактивность у больных СД2, как и при СД1, была снижена и само реагирование отличалось от нормы неадекватностью. В спектральном соотношении факторов регуляции анализ показал патологическое перераспределение влияний в СУ. Более чем в 2 раза выше, чем в контроле, было гуморально-метаболическое неэффективное воздействие в СУ-VLF%. Наименьшими же значениями представлен вклад парасимпатических колебаний - HF% в тотальный спектр за счёт увеличения плотности в VLF% диапазоне. Эти изменения с высокой значимостью сохранялись во всех позициях. Снизилось влияние симпатической регуляции-LF%, различия были достоверными в большинстве проб (Таб.1). Таким образом, у больных с СД2 по сравнению с гр. К периферическая симпато-парасимпатическая регуляция значительно угнетена в целом - SDNN. По статистическим показателям  $-\sigma\delta$  и частотной доле парасимпатического влияния -HF% угнетение относилось в наибольшей степени к парасимпатическому фактору в СУ. При СД2 сформировалось недостаточное и патологическое обеспечение регуляции СУ в виде снижения ВСР,

замедления максимальных реакций на стимулы ( $\Delta RR\%$ ) и продолжительного восстановления после их действия ( $tr$ ), а также иное, нежели у здоровых, реагирование на стимулы в пробах.

При сопоставлении ВСР данных между СД1 и СД2 наиболее выраженная дизрегуляция в СУ, судя по критерию Z3 для оценки результата сравнения между 1 и 2 типами СД, оказалась при СД2 (таб.1). Во всех 5 позициях стационарной Ркг показатели SDNN,  $\sigma\mu$  и  $\sigma\delta$  были достоверно наименьшими, и даже гуморальный показатель  $\sigma I$  был значимо ниже в Ph, PWC120, что свидетельствовало о субклеточных изменениях в пейсмейкерах СУ, что было показано нами при исследованиях ВСР при ИБС [6, 10]. Спектральное распределение влияния регулирующих факторов на пейсмейкеры СУ показало окончательный переход руководства ритмом на неэффективный гуморально-метаболический уровень (VLF%). При этом, доля очень низкочастотных гуморальных колебаний была наибольшей за счёт снижения автономного влияния в СУ-LF% и HF% при недостаточных значениях Z3 при сравнении доли высокочастотного диапазона из-за включения в него НПВ, хотя  $\sigma\delta$ -данные были всё-таки наименьшие.

У больных СД2 уже описанные высокочастотные колебания были обнаружены в 78 (48%) случаях – НПВ из низкоамплитудных удлинений 3-5 интервалов (Таб.3).

При СД2 НПВ имели «пик» спектральной плотности в диапазоне  $0,24\pm 0,16$  Гц и период  $2,3\pm 2,1$ с. У больных СД2+НПВ ВСР была угнетена в наибольшей степени, чем при СД2 без НПВ, за счёт предельно низкой амплитуды m-волн (Таб.3). Несмотря на увеличение высокочастотной доли в спектре – HF% за счёт НПВ, регуляция в СУ осталась патологической, с преобладанием, как и при СД2 без НПВ, медленного гуморального влияния, неспособного обеспечить быстрое реагирование ритма на меняющиеся условия жизнедеятельности. Максимальная реакция  $-\Delta RR\%$  была значимо ниже в Аор и PWC120 при СД2+НПВ. ТАВ(c),  $tr(c)$  не имели значимых различий в подгруппах СД2 и СД2+НПВ и соответствовали замедлению реактивности в гр.СД2 в целом (Таб.1).

Начало СД2 часто является латентным, имеет стертость клинической картины, у половины пациентов заболевание выявляется спустя 10-15 лет от его начала [19]. Как и при СД1+НПВ в обсуждаемой подгруппе с СД2+НПВ у всех 78 больных были нарушения, которые клинически соотнесены с проявлениями эндотоксикоза - диффузные головные боли, несистемные головокружения, астения, терморегуляционные и эмоционально-личностные изменения. При СД2 +НПВ были значимо повышенными интегральный показатель углеводного метаболизма ( $HbA1C=10,8\pm 1,85\%$ ), суточная протеинурия ( $0,258\pm 0,4$ г/сут.), мочевины крови ( $6,32\pm 2,0$  ммоль/л) при  $p<0,05-0,01$ .

Стандартных, диагностически значимых, клинико-параклинических кардиоваскулярных расстройств в обсуждаемых группах больных СД1 и СД2 не было, что свидетельствовало об опережающей манифестации дизрегуляторных нарушений в СУ. Представленные результаты исследования свидетельствуют, что анализ пе-

риферической автономной регуляции пейсмейкерной активности СУ высоко чувствителен, содержит вегетативные маркёры эндогенной интоксикации и декомпенсации, характеризует патологические сдвиги в автономной регуляции сократительной деятельности сердца и формируется до диагностического дебюта сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 1 и СД2, что переоценить невозможно.

## Выводы

1. При ритмокардиографии высокого разрешения у пациентов с СД 1 и 2 типов выявлены разновариантные периферические нарушения автономной и гуморально-метаболической регуляции пейсмейкерной активности синусного узла сердца в виде снижения статистических временных показателей вариабельности сердечного ритма, а также снижения и замедления её реакций. В спектральном же соотношении регулирующих факторов найдено патологическое перераспределение влияний за счёт угнетения нормального преобладания быстрого симпатопарасимпатического и усиления неэффективного гуморально-метаболического воздействий на пейсмейкерную автоматическую активность синусного узла сердца.

2. У пациентов с СД 1 и 2 типов на фоне декомпенсации определены высокочастотные волны вари-

бельности сердечного ритма в спектральных диапазонах  $0,23 \pm 0,045$  Гц и  $0,24 \pm 0,16$  Гц, патологически отличающиеся от нормальных парасимпатических удлинений RR-интервалов, средне- и умеренно коррелирующие с клиническими и параклиническими симптомами диабетического эндотоксикоза, по-видимому вследствие накопления в гуморальных средах продуктов изменённого патологического метаболизма.

3. Найденные дизрегуляции синусного узла сердца являются предикторами кардиоваскулярного неблагополучия при СД 1 и 2 типа, представленные же особенности непарасимпатической волновой структуры вариабельности сердечного ритма можно считать автономными предикторами и маркёрами диабетической автономной кардионейропатии и эндогенной интоксикации. ■

**Миронова Т.Ф., Миронов В.А., Николаенко О.В., Нурждина Е.В.,** ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Екатеринбург, ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих прампредприятий» Роспотребнадзора, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» Минздрава РФ, г.Челябинск. Автор, ответственный за переписку - Миронова Татьяна Феофановна, [micor\\_mail@mail.ru](mailto:micor_mail@mail.ru)

## Литература:

- Maser R.E. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis / R.E. Maser, B.D. Mitchell, A.I. Vinik [et al.] // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 1895-1901.
- Wu J.S. Epidemiological evidence of altered cardiac autonomic function in subjects with impaired glucose tolerance but not isolated impaired fasting glucose / J.S. Wu, Y.C. Yang, T.S. Lin [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2007. – Vol. 92. – P. 3885-3889.
- Beijers, H.J. Microalbuminuria and cardiovascular autonomic dysfunction are independently associated with cardiovascular mortality: evidence for distinct pathways: the Hoorn Study / H.J. Beijers, I. Ferreira, B. Bravenboer [et al.] // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32. – P. 1698-1703.
- Pop-Busui, R. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial / R. Pop-Busui, G.W. Evans, H.C. Gerstein [et al.] // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33. – P. 1578-1584.
- Hsiao, J.Y. The Relationship between Diabetic Autonomic Neuropathy and Diabetic Risk Factors in a Taiwanese Population / J.Y. Hsiao, K.J. Tien, C.T. Hsiao [et al.] // *The Journal of International Medical Research*. – 2011. – Vol. 39, № 4. – P. 1155-1162. (8).
- Mironova T., Mironov V *Clinical Analysis of Heart Rate Variability*. 2000: Zauralye. -208 с.
- Task Force of the European Society of cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology./ *Heart Rate Variability. Standard of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. Circulation*. 1996; 93:1043-1065
- Baselli G., Porta A., Ferrari G. *Models for the Analysis of Cardiovascular Variability Signals.* / *Heart Rate Variability*. Ed.Malik M., Camm A., 1995: Futura Publishing Company, Inc. Armonk, NY.-135-146
- Akselrod S. *Components of Heart Rate Variability.* / *Heart Rate Variability*. Ed.Malik M., Camm A., 1995: Futura Publishing Company, Inc. Armonk, NY.-147-164
- Миронова Т.Ф., Миронов В.А. *Вариабельность сердечного ритма при ишемической болезни сердца /2-е изд., испр. и доп.: Рекюл – Челябинск, Россия, 2008. – 173 с.*
- Wielder W.*The law of initial value in neurology and psychiatry*//*J. Ment. Dis.* 1957;125:73-86
- Warner. H.R. *Effect of combined sympathetic and vagal stimulation on heart rate in the dog* / H.R. Warner, R.O. Russell // *Jr. Circulation Research*. – 1969. – Vol.24. – P. 567-573.
- Alalabovskii V., Vasilenko D., Maslov A. *Mean molecule peptides of plasma and blood serum.* /*Klin Lab Diagn.* – 2005. – №2. – P. 21-22
- Грекова Т.И. *Эффективность медикаментозной терапии и состояние совокупности олигопептидов сыворотки крови при острой коронарной недостаточности: дис. ... д-ра мед. наук / Т.И. Грекова. – Воронеж, 1993. – 301 с.1993*



15. Петросян Э.А. Диагностическая ценность оценки проницаемости мембран эритроцитов в качестве критерия интоксикационного синдрома / Э.А. Петросян, Н.А. Неделько, А.Х. Хаде и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 8. – С. 5-8.
16. Иванов П.А., А.В. Гришин, Е.Д. Сыромятникова и др. Динамика среднелекулярных пептидов сыворотки крови в прогнозировании течения острого панкреатита / П.А. Иванов, А.В. Гришин, Е.Д. Сыромятникова и др. // Вестн. хирургии им. Грекова. – 1999. – № 6. – С. 32-35. 1999
17. Leypoldt, J.K. *Small-solute and middle-molecule clearances during continuous flow peritoneal dialysis / J.K. Leypoldt, J.M. Burkart // Adv. Perit Dial. – 2002. – № 18. – P. 26-31.*
18. Садырин А.В. Иммунологические и вегетативные нарушения у больных с церебральными опухолями при лучевой терапии: дис. ... канд. мед. наук / А.В. Садырин. – Челябинск, 2008. – 208 с.
19. Rydén, L. *ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Rydén, P.J. Grant, S.D. Anker [et al.] // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34, №39. – P. 3035-3087.*