

ВЛИЯНИЕ АВТОНОМНОЙ КАРДИОНЕЙРОПАТИИ НА РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Жданова Е.А.

ФГБУЗ ЦМСЧ-15 ФМБА России Челябинская обл, г. Снежинск (456770, Челябинская обл, г.Снежинск, ул.Дзержинского, д.13), e-mail uevgeniya88@yandex.ru

Автономная кардионейропатия (АКНП) является очень распространенным осложнением сахарного диабета, оказывающее большое влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и смертность у пациентов с СД. Взаимосвязи АКНП и ишемической болезни сердца (ИБС) посвящены многочисленные исследования, большинство из них демонстрируют ассоциацию АКНП и бессимптомной ишемии миокарда (БИМ). В нашем исследовании целью явилось выявление связи между АКНП и распространенностью различных форм ИБС. В соответствии с критериями включения и исключения, в исследование вошли 83 пациента с СД 1 и 2 типа. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и половому составу ($p > 0,05$). Все пациенты прошли комплексное обследование, в том числе, был проведен анализ вариабельности сердечного ритма методом компьютерной ритмокардиографии высокого разрешения. В ходе исследования было выявлено, что длительность СД в группе пациентов с АКНП была значимо выше, чем в группе без нарушений вегетативной регуляции сердечной деятельности ($p < 0,01$). Объем талии (ОТ), у пациентов с АКНП оказался больше, чем в группе без АКНП ($p < 0,05$). Распространенность и степень выраженности артериальной гипертензии была значительно выше в группе пациентов с АКНП ($p < 0,01$). Стабильная стенокардия напряжения была более распространена и протекала тяжелее у пациентов с АКНП, чем в группе без АКНП ($p < 0,05$). У пациентов с АКНП хроническая сердечная недостаточность развивалась чаще и приводила к более выраженному ограничению физической активности ($p < 0,01$).

Ключевые слова: автономная кардионейропатия, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, бессимптомная ишемия миокарда, хроническая сердечная недостаточность, вариабельность сердечного ритма, сахарный диабет

INFLUENCE OF CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY ON THE PREVALENCE OF CORONARY HEART DISEASE

Zhdanova E.A.

State Central hospital № 15 Federal Medical Agency of Russia, Chelabinsk region, Snezhinsk, (456770, Chelabinsk region, Snezhinsk, Dzerzhinskogo street, 13)

Cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is a very common complication of diabetes, has a great influence on the development of cardiovascular disease and mortality in patients with diabetes. Relationship of CAN and coronary heart disease (CHD) is the subject of numerous studies, most of them show an association of CAN and silent myocardial ischemia. In our study, the aim was to identify the relationship between CAN and prevalence of various forms of CHD. In accordance with the inclusion and exclusion criteria, the study included 83 patients with type 1 and type 2. Study groups were matched for age and sex ($p > 0,05$) All patients underwent a comprehensive examination, including an analysis of heart rate variability by computer rhythmocardiography. The study revealed that the duration of diabetes in patients with CAN was significantly higher than in the group without disorders of the autonomic cardiovascular regulation. ($P < 0,01$) Waist circumference in patients with CAN was greater than in group without CAN. ($P < 0,05$). Incidence and severity of hypertension was significantly higher in patients with CAN. ($P < 0,01$). Exertional angina was more common and more severe in patients with CAN than in the group without CAN. ($P < 0,05$) In patients with CAN chronic heart failure developed more often and resulted in a greater limitation of physical activity ($P < 0, 01$).

Keywords: Cardiovascular autonomic neuropathy, coronary heart disease, exertional angina, silent myocardial ischemia, chronic heart failure, heart rate variability, diabetes

Актуальность

По данным международной федерации диабета 381 млн. человек в мире страдает сахарным диабетом [3].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности у пациентов с сахарным диабетом (СД) [2].

Автономная кардионейропатия (АКНП) очень распространенное осложнение сахарного диабета, оказывающее большое влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и смертность у пациентов с СД [4].

Взаимосвязи АКНП и ишемической болезни сердца (ИБС) посвящены многочисленные исследования, большинство из них демонстрируют ассоциацию АКНП и бессимптомной ишемии миокарда (БИМ).

В 2003 году Vinik AI с соавторами провели метаанализ 12 исследований, 5 из которых показали статистически значимое увеличение частоты БИМ в группе больных с АКНП. Количество обследуемых пациентов в этих исследованиях колебалось от 21 до 925. Вегетативная регуляция сердечной деятельности оценивалась с помощью стандартных тестов Эвинга. БИМ в большинстве исследований регистрировалась с помощью суточного мониторирования ЭКГ, ЭКГ с нагрузочными пробами, в одном исследовании использовалась коронароангиография. Всего в метаанализ вошло 1468 пациентов, в группе с АКНП 399 пациентов, в группе с нормальной вегетативной регуляцией деятельности сердца 1069 пациентов, при этом распространенность безболевого ишемии миокарда составила 28 и 10 % соответственно.

В метаанализе оценка Mantel-Haenszel объединенного коэффициента распространенности риска бессимптомной ишемии миокарда составила 1,96 95% CI;1.53–2.51 ($P < 0.001$; $n = 1,468$). Эти данные демонстрируют последовательную связь между АКНП и БИМ [7].

Исследование DIAD (Регистрация бессимптомной ишемии миокарда у пациентов с СД 2) включило 1123 пациента с СД 2 типа. В исходном обследовании было выявлено, ВСП в маневре Вальсальвы является самой сильной детерминантой БИМ, зарегистрированной с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [8].

По прошествии 4,8 лет было выявлено, что снижение ВСП при переходе из положения лежа в положение стоя изолировано, связано с риском нефатального инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти (95% confidence interval 2.14–8.75) [9].

Однако, отдельные исследования демонстрируют отсутствие взаимосвязи АКНП с ИБС. Так, в 2000 г. в Дании было проведено исследование, целью которого было выявление распространенности АКНП и ее влияния на риск развития ИБС у пациентов с инсулинзависимым диабетом. В исследование вошли 69 пациентов с СД 1 типа, в возрасте от 40 до 75 лет. Вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы оценивалась с помощью дыхательного теста, показателем которого было соотношение выдох-вдох. Для регистрации

ишемии миокарда использовалась велоэргометрия. Кроме того, в исследовании оценивался 10-летний риск развития ИБС с помощью алгоритма, разработанного в фрамингемском исследовании, на основе пола, возраста, систолического АД, ХС/ЛПВП, гипертрофии левого желудочка, диабета и статуса курения. В результате исследования было выявлено, что отсутствует какая-либо связь между наличием АКНП и распространенностью случаев БИМ ($p=1,15$), случаев стенокардии ($p=1,14$), инфарктов миокарда в анамнезе ($p=1,15$) у пациентов с СД 1 типа. Однако 10-летний риск ИБС, оцениваемый по фрамингемской шкале был значительно выше в группе пациентов с АКНП ($p=0,001$)[5].

Таким образом, взаимосвязь АКНП и ишемической болезни сердца остается предметом дискуссии, в этом контексте выявление ассоциации между такими осложнениями СД как АКНП и ИБС представляется актуальным.

Цель: выявление связи между АКНП и распространенностью различных форм ИБС.

Материалы и методы

Из 1950 пациентов с СД, пролеченных в эндокринологическом отделении ЧОКБ в 2013 году методом случайного выбора отобрано 210 пациентов. Из них, в соответствии с критериями включения и исключения, в исследование вошли 83 пациента с СД 1 и 2 типа.

Критерии включения: пациенты с СД 1 и 2 типа, информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: острые и хронические сопутствующие заболевания, которые могли повлиять на показатели вариабельности сердечного ритма, выраженная аритмия, выраженная брадикардия, беременность,

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и половому составу ($p>0,05$)

1 группа: пациенты с АКНП, $n=43$; из них СД1 тип, $n=21$, СД 2 тип, $n=22$

2 группа: пациенты без АКНП; $n=40$, из них СД1 тип, $n=20$, СД2 тип, $n=20$

Пациентом было проведено следующее обследование:

-Сбор жалобы, анамнеза, физикальное исследование 100% пациентов

-Лабораторные исследования (ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, в т.ч. глюкоза крови, гликированный гемоглобин, липидограмма, анализ мочи на микроальбуминурию) 100% пациентов

-Инструментальные

ЭКГ 100% пациентов

ЭхоКГ 95% пациентов

Суточного мониторирования ЭКГ 40% пациентов

Велоэргометрия 30% пациентов

Для выявления АКНП всем пациентам был проведен анализ variability сердечного ритма методом компьютерной ритмокардиографии высокого разрешения. Исследование проводилось в покое и при нагрузочных пробах (проба Вальсальвы-Бюнкера, проба Ашнера, ортостатическая проба, проба с физической нагрузкой дозированная по ЧСС 120) АКНП регистрировали при низкой ВСП менее 10 мс, неадекватной реакции на стимулы, ортостатической избыточной реакции.[1]

Кроме того, все больные были консультированы неврологом и окулистом для выявления ретинопатии и периферической полинейропатии.

Диагноз бессимптомная ишемия миокарда выставлялся при наличии депрессии сегмента ST >0,1 мс на ЭКГ покоя, велоэргометрии, либо суточном мониторинге ЭКГ, не сопровождающееся болевым синдромом.

Диагноз стенокардия напряжения выставлялся на основании опросника Роиуз [6], либо при сочетании боли за грудиной и депрессии сегмента ST при проведении ЭКГ, велоэргометрии или суточного мониторинга ЭКГ, функциональный класс определялся согласно рекомендациям канадской ассоциации кардиологов.

Диагноз хронической сердечной недостаточности выставлялся в соответствии с рекомендациями всероссийского научного общества кардиологов, функциональный класс ХСН выставлялся на основании классификации ХСН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, кроме того была использована шкала оценки клинического состояния больного ХСН в модификации Мореева В.Ю.

Методы статистического анализа:

Для сравнения в группах 1 и 2 средних показателей, заданных в интервальных шкалах, использовали параметрический Z – критерий сравнения средних двух независимых выборок (аналог критерия Стьюдента, ориентированный на выборки большого объема). Различия между группами по значениям параметров считали значимыми на уровне значимости $p < 0,05$, если критическое значения критерия $Z_{крит}(p=0,05)$ меньше эмпирического (вычисленного по выборкам) $Z_{эмпир.}(p=0,05)$ ($Z_{эмпир.}(p=0,05) > Z_{крит}(p=0,05)$), и тем более значимыми, если $Z_{эмпир.}(p=0,01) > Z_{крит}(p=0,01)$.

Для сравнительного анализа показателей, представленных в номинативной шкале измерений, использовали многофункциональный непараметрический критерий Фишера (φ-критерий Фишера сравнения процентных долей).

Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,01$, незначимыми – при $p > 0,05$; в промежуточных случаях ($0,01 < P \leq 0,05$) обнаруженные эффекты обсуждали как тенденции.

Результаты: Две группы пациентов, вошедшие в исследование, были сопоставимы по возрасту и половому составу ($p>0,05$).

Кроме того, исследуемые группы не отличались по таким параметрам, как курение, семейный анамнез ранних ССЗ, семейный анамнез СД, ($p>0,05$).

Параметры компенсации углеводного обмена: глюкоза крови, гликированный гемоглобин, также не имели значимых отличий в группе пациентов с АКНП и без нее ($p>0,05$).

Группы пациентов с АКНП и с нормальной вариабельностью сердечного ритма не отличались по показателям липидного обмена: общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды ($p>0,05$).

В ходе исследования было выявлено, что длительность СД в группе пациентов с АКНП была значимо выше, чем в группе без нарушений вегетативной регуляции сердечной деятельности ($p<0,01$).

Объем талии (ОТ) у пациентов с АКНП оказался больше, чем в группе без АКНП. ($p<0,05$), в то время, как достоверных различий индекса массы тела (ИМТ) в исследуемых группах выявлено не было ($p>0,05$) (Таблица 1).

Таблица 1

Результаты сравнительного анализа групп по параметрам «длительность СД» и «ОТ»

Показатели	Средние значения показателей в группах $\pm m$		Коэф-нт Z-критерия $Z_{эмпир}$	Уровень значимости различий
	АКНП+ n=43	АКНП- n=40		
Длительность СД	7,7 \pm 1,1	13,9 \pm 1,6	3,36	Значимые различия (P<0,01)
ОТ	92,1 \pm 2,1	99,2 \pm 1,8	1,98	Значимые различия (P<0,05)

Распространенность и степень выраженности артериальной гипертензии была значительно выше в группе пациентов с АКНП ($p<0,01$).

Стабильная стенокардия напряжения была более распространена и протекала тяжелее у пациентов с АКНП, чем в группе без АКНП ($p<0,05$).

В распространенности БИМ значимых различий в группе пациентов с АКНП и с нормальной вариабельностью сердечного ритма выявлено не было ($p>0,05$).

У пациентов с АКНП хроническая сердечная недостаточность развивалась чаще и приводила к более выраженному ограничению физической активности ($p<0,01$)(Таблица 2).

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа групп по параметрам степень артериальной гипертензии, бессимптомная ишемия миокарда, функциональный класс стенокардии напряжения и функциональный класс ХСН

Показатели		Средние значения показателей в группах $\pm m$		Коэф-нт критерия Фишера Фэмпир	Уровень значимости различий
		АКНП+ n=43	АКНП- n=40		
АГ	ст 1-0	58,2%	25,0%	3,1	Значимые различия (P<0,01)
	ст 2-3	41,9%	75,0%	3,1	Значимые различия (P<0,01)
Стенокардия бессимптомная	ст 1-0	86,10%	87,5%	0,2	Нет значимых различий (P>0,05)
	ст 2-3	13,9%	12,5%	0,2	Нет значимых различий (P>0,05)
Стабильная стенокардия напряж	ст 1-0	86,0%	67,5%	2,1	Значимые различия (P<0,05)
	ст 2-3	14,0%	32,5%	2,1	Значимые различия (P<0,05)
ФКХСН	ст 1-0	69,9%	35,0%	3,0	Значимые различия (P<0,01)
	ст 2-3	30,1%	65,0%	3,0	Значимые различия (P<0,01)

В группе больных с АКНП выявлена большая распространенность и тяжесть диабетической полинейропатии ($p<0,05$).

Не было выявлено значимых различий в исследуемых группах в распространенности и выраженности микроангиопатических осложнений СД: ретинопатия, нефропатия ($p>0,05$)

Обсуждение

Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по многим параметрам, влияющим на риск ССЗ: возраст, пол, курение, семейный анамнез ранних ССЗ, показатели липидограммы, уровень компенсации углеводного обмена. Несмотря на это, распространенность и тяжесть стенокардии напряжения и ХСН в группе пациентов с АКНП оказались значительно выше, чем в группе пациентов без нарушений variability сердечного ритма.

Полученные результаты позволяют предположить изолированное влияние АКНП на развитие ИБС у больных с СД, однако для однозначного ответа на этот вопрос необходимо проведение дальнейших исследований.

Выявленное отсутствие связи АКНП с БИМ, идущее вразрез с литературными данными, также требует дополнительного изучения.

Список литературы

1. Миронов В.А., Миронова Т.Ф. Ритмокардиография высокого разрешения в клинической нейрокардиологии.
2. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100:1134–1146.
3. IDF Diabetes Atlas 6th edn. Brussels, Belgium, 2013.
4. Maser RE, Pfeifer MA, Dorman JS, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ. Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study III. Arch Intern Med*.1990;150:1218–1222.
5. O. May, H. Arildsen, E. M. Damsgaard , H. Mickley Cardiovascular autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and estimated risk of coronary heart disease in the general population *Journal of Internal Medicine*, Volume 248, Issue 6, pages 483–491, December 2000
6. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF & Prineas RJ. *Cardiovascular Survey Methods*, 2nd edn. Geneva: WHO, 1982.
7. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1553–1579.
8. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects:the DIAD study. *Diabetes Care*2004; 27: 1954–1961.
9. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1547–1555.

Рецензенты:

Синицын С.П., д.м.н., зав.кафедрой факультетской терапии, ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г.Челябинск.

Миронов В.А., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №2, ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г.Челябинск.