

## **ЗНАЧИМОСТЬ ГИПОРЕАКТИВНОСТИ НАДСЕГМЕНТАРНЫХ ВЕГЕТАТИВНЫХ НЕРВНЫХ СТРУКТУР В ФОРМИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ СУТОЧНЫХ РИТМОВ ГЛИКЕМИИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ПАРАМЕТРОВ У ПАЦИЕНТОВ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И КОРОНАРОАНГИОПАТИЕЙ**

Демидова Т.А., Кицышин В.П., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б.

<sup>1</sup>ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, [tany120982@mail.ru](mailto:tany120982@mail.ru)

66 пациентам с сахарным диабетом (СД) 2 типа, сопоставимым по основным критериям отбора и разделенным на подгруппы в зависимости от отсутствия (1-я группа) или наличия (2-я группа) ИБС, выполнено синхронное длительное (24–72 часа) мониторирование глюкозы (метод CGMS), сердечного ритма (холтеровское исследование) и АД. Методами дескриптивной статистики и линейного дискриминантного анализа Фишера осуществлен поиск закономерностей по влиянию функционального состояния вегетативной нервной системы на характер суточной динамики гликемии и сердечно-сосудистых параметров в исследуемых подгруппах. Анализировались переменные суточных ритмов глюкозы, ЧСС, АД, статистических и волновых показателей вариабельности сердечного ритма (CV, HRVi, SDD, RMSSD, pNN50, SDNN, SDANN, ULF, VLF, LF, HF). Установлено, что у пациентов 2-й группы достоверно чаще встречались ночная гипергликемия с циркадным индексом (ЦИ) < 1, повышенная вариабельность глюкозы, сниженный ЦИ ЧСС и АД. Выраженный вклад в частную модель вносили MEAN, SDD, RMSSD, SDNN, SDANN. Анализ суточных ритмов параметров волнового спектра ВСР выявил значимое снижение ЦИ VLF, LF, HF волн, исчезновение во 2-й группе суточного ритма VLF. Сделан вывод о наличии во 2-й группе нарушений гипоталамо-эпифизарных процессов регуляции, являющихся, по всей видимости, одним из проявлений диабетической нейропатии у лиц с выраженной ангиопатией.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, суточный ритм, мониторирование глюкозы, вариабельность сердечного ритма, артериальное давление, автономная нервная система.

## **SIGNIFICANCE OF HYPORESPONSIVENESS SUPRASEGMENTAL AUTONOMIC NERVOUS STRUCTURES IN FORMATION JET LAG GLYCAEMIA AND CARDIOVASCULAR PARAMETERS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND KORONAROANGIOPATIEY**

Demidova T.A., Kityshin V.P., Khalimov U.S., Shustov S.B.

<sup>1</sup>Medical Military Academy, Saint-Petersburg, [tany120982@mail.ru](mailto:tany120982@mail.ru)

66 patients with diabetes mellitus (DM) type 2, comparable to the main selection criteria and divided into groups according to the absence (group 1) or presence (group 2) ischemic heart disease, performed synchronous long-term (24 - 72 hours) glucose monitoring (method CGMS), heart rate (Holter study) and blood pressure (BPM). Methods of descriptive statistics and Fisher linear discriminant analysis was done on the effect of search patterns of the functional state of the autonomic nervous system on the nature of the daily dynamics of glycemia and cardiovascular parameters in the studied subgroups. Variables analyzed daily rhythms of glucose, heart rate, blood pressure, statistical and wave heart rate variability (CV, HRVi, SDD, RMSSD, pNN50, SDNN, SDANN, ULF, VLF, LF, HF). Found that patients in group 2 were significantly more frequent nocturnal hyperglycemia with circadian index (CI) < 1, increased variability of glucose, lowering CI of heart rate and blood pressure. Pronounced contribution to the private model contributed MEAN, SDD, RMSSD, SDNN, SDANN. Analysis of circadian rhythm parameters of the wave spectrum of HRV showed a significant reduction in CI VLF, LF, HF waves, the disappearance of the daily VLF wave rhythm in the second group. Concluded that there were violations of regulatory processes in the hypothalamus and epiphysis in group 2, as one of the manifestations of diabetic neuropathy in patients with severe arterial disease.

Keywords: type 2 diabetes, coronary heart disease, the circadian rhythm, glucose monitoring, heart rate variability, blood pressure, autonomic nervous system.

Пусковым механизмом развития диабетической нейропатии при сахарном диабете (СД) 2 типа является гипергликемия, вызывающая структурные изменения нервных клеток и

нарушения протекающих в них биохимических процессов [3]. В многочисленных исследованиях показано, что чем менее миелинизирована нервная клетка, тем быстрее при СД в ней развиваются дегенеративные процессы. Поэтому вначале поражаются именно вегетативные нервные структуры, волокна которых не имеют миелиновой оболочки, или она слабо выражена. Развитие автономной нейропатии (ДАН) ведет к нарушению функционирования и уменьшению числа клеточных нервных структур, ухудшению межнейронных ассоциативных взаимосвязей в вегетативной нервной системе (ВНС) [11]. Считается, что развитие процесса, как правило, идет от дистальных участков к сегментарным и надсегментарным отделам ВНС [13]. Ряд авторов выделяют периферическую и центральную формы диабетической нейропатии, подразумевая, что в генезе поражения нервных структур, расположенных до и после гемато-энцефалического барьера (ГЭБ), лежат разные механизмы [6]. Однако и в пределах ВНС уровень поражения может быть разным [1]. Различными будут клинические проявления и методы диагностики локализаций поражения. Для дистальной ДАН, например, используются методы определения тактильной чувствительности или электрография, для оценки поражения сегментарных структур – анализ variability сердечного ритма (VCP) [9].

Роль ЦНС в метаболизме глюкозы важна не менее, чем гуморальные факторы. Сбои на этом уровне регуляции способны существенно изменить состояние метаболизма. Современные данные о характере и роли ЦНС в регуляции глюкозы получены в основном экспериментальным путем на животных и здоровых людях. Однако существует ряд подходов, позволяющих, до определенной степени, анализировать функциональную активность ряда центральных регуляторных механизмов у людей и в повседневной деятельности. Поскольку в формировании суточных ритмов физиологических функций человека, и в частности динамики глюкозы, ведущая роль принадлежит гипоталамусу и эпифизу, изучение циркадных ритмов, на наш взгляд, позволяет оценивать состояние данного уровня регуляции [4; 7]. Следует отметить также, что зона эпифиза не имеет ГЭБ [5], она иннервируется немиелиновыми волокнами из верхнего шейного симпатического ганглия, таким образом, вероятность локализации нейропатии на этом уровне так же высока, как в других отделах ВНС.

Учитывая вышеизложенное, нам представилось интересным на частной модели у пациентов с СД 2 типа и различной выраженностью коронароангиопатии, отражающей тяжесть диабетических осложнений, проанализировать методом суточного мониторирования ряда параметров взаимосвязи между циркадными ритмами функционального состояния ВНС, гликемии и некоторых гемодинамических показателей, тем самым уточнив роль

возможного влияния нарушенной гипоталамо-эпифизарной регуляции на паттерн суточной динамики глюкозы.

**Материалы и методы исследования.** Для проведения исследования нами отобрано 66 больных компенсированным и субкомпенсированным сахарным диабетом (СД) 2 типа (36 женщин и 30 мужчин). По данным анамнеза и предварительного инструментального обследования, пациенты были разделены на 2 подгруппы: 1-я – без сопутствующей ИБС, 2-я – с ее наличием. Группы были сопоставимы по основным параметрам. В исследование не включали больных тяжелыми формами СД 2 типа и ИБС, а также больных с сопутствующей манифестной патологией желудочно-кишечного тракта. Характеристика и дозы сопутствующей терапии в подгруппах были сопоставимы. Главным отличием обследуемых в группах являлся прием во 2-й подгруппе  $\beta$ 1-адренолитиков. На фоне одинаковых условий повседневной деятельности и пищевого режима (нахождение в стационаре), а также схожей сахароснижающей терапии проведено синхронное холтеровское мониторирование ВСР, мониторирование АД и непрерывное измерение интерстициальной глюкозы прибором CGMS на протяжении от 24 до 72 часов и более. Изучались динамика R-R интервалов с получением статистических и спектральных показателей variability (MEAN, SDNN, SDANN, SDDSD, RMSSD, pNN50, CV, HRV<sub>i</sub>, ULF, VLF, LF, HF) в течение суток, в дневные (12.00 – 23.00) и ночные (23.00 – 4.00) часы, ранние утренние часы перед пробуждением (4.00 – 7.00) и в первой половине дня (7.00 – 12.00), циркадные их индексы (ЦИ). Определялись средние значения и вариабельность систолического и диастолического АД за дневные (с 7 до 23 ч) и ночные часы (с 23 до 7 ч), степень их ночного снижения, величина и скорость утреннего подъема. Оценивались показатели, отражающие индивидуальный суточный профиль глюкозы: средние значения глюкозы в дневное и ночное время, а также за периоды с 24.00 до 04.00 часов утра, с 04.00 до 07.00 часов и с 07.00 до 9.00 часов утра, средние максимальные и минимальные значения уровня глюкозы за данные периоды; средние постпрандиальные значения глюкозы через 1 и 3 часа после завтрака, обеда и ужина, средние минимальные и средние максимальные значения в это время; размах колебаний в ночные и дневные часы, стандартное отклонение значений, как показатель выраженности их рассеивания; ЦИ глюкозы. Для сравнения использовались методы дескриптивной статистики. При построении решающих правил применялся метод линейного дискримантного анализа Фишера с включением в анализ переменных, измеренных только в количественной шкале.

**Результаты собственных исследований и обсуждение.** Для выявления возможных закономерностей в формировании исследуемой модели по оценке изменений суточной вариабельности глюкозы, параметров функционального состояния сердечно-сосудистой

системы (ССС) и ВСР у пациентов с СД 2 типа и сопутствующей ИБС по сравнению с лицами СД 2 типа без коронарной патологии нами проведена попытка разработки рабочего решающего правила, позволяющего на основании полученных значений исследуемых переменных в обследованных группах дифференцировать со статистической достоверностью обследованных больных по двум классам: больным СД 2 типа с наличием или отсутствием ИБС. Решались частные задачи определения наиболее информативных признаков с построением математической модели оценки вероятности распределения обследованных лиц по подгруппам. Анализировалась вся матрица суточных показателей variability глюкозы, динамики артериального давления и среднесуточных статистических показателей ВСР. После предварительной оценки совокупности признаков были отобраны 13 наиболее информативных переменных (таблица 1). По выбранным признакам максимальный уровень критерия значимости составил  $F(14,81)=5,7667$  при  $p<0,00001$ , что свидетельствует о высокой чувствительности сформированной модели. Наиболее значимый вклад в рабочую модель внесли значения таких суточных параметров ВСР, как MEAN, отражающий средневзвешенное значение ЧСС; SDSA и RMASSD, характеризующие активность парасимпатического отдела ВНС. В меньшей степени влияли параметры SDNN и SDANN, характеризующие симпатикотонию, коэффициент вариации R-R интервалов (CV). Среди показателей суточного ритма глюкозы наиболее значимыми оказались: средний уровень гликемии утром натощак с 7 до 9 ч утра, среднедневные его значения, ЦИ гликемии, variability глюкозы днем; менее весомыми - средняя гликемия в период с 23 до 4 ч ночи, variability глюкозы ночью, уровень глюкозы через 1 час после обеда.

Таблица 1

Вклад переменных суточного мониторинга глюкозы, артериального давления и сердечного ритма в формирование модели по оценке вероятности наличия выраженной коронароангиопатии и ИБС у больных СД 2 типа

Показатели	Лямбда Уилкса	Частная лямбда	F-критерий	Уровень значимости – P	Толерантность	Толерантность (R-кв)
MEAN (сут), мс	0,60257	0,83114	16,4562	0,00011	0,25651	0,74348
Средний уровень глюкозы в 7–9 ч утра (сГЛу), ммоль/л	0,58625	0,85428	13,8166	0,00037	0,08799	0,91200
SDSD (сут), мс	0,57469	0,87146	11,9466	0,00087	0,07170	0,92829
RMSSD (сут), мс	0,56197	0,89118	9,89004	0,00232	0,10839	0,89160
Среднедневной уровень глюкозы (сГЛд), ммоль/л	0,56099	0,89275	9,73085	0,00251	0,04703	0,95296
Циркадный индекс гликемии (ЦИ гл), усл. ед.	0,54019	0,92711	6,36817	0,01357	0,03737	0,96262

SDNN (сут), мс	0,53791	0,93104	5,99916	0,01647	0,03917	0,96082
Вариабельность гликемии днем (ВАР ГЛд), ммоль/л	0,52850	0,94762	4,47720	0,03742	0,37942	0,62057
Средний уровень глюкозы с 23 до 4 ч ночи (сГЛн), ммоль/л	0,52313	0,95734	3,60875	0,06103	0,06329	0,93670
Вариабельность гликемии ночью (ВАР ГЛн), ммоль/л	0,51848	0,96593	2,85701	0,09482	0,46280	0,53719
SDANN (сут), мс	0,51273	0,97677	1,92622	0,16897	0,07226	0,92774
Глюкоза через 1 час после обеда, ммоль/л	0,50845	0,98498	1,23481	0,26976	0,30234	0,69765
CV (сут), %	0,50731	0,98721	1,06867	0,30875	0,10767	0,89232
HRVi (сут), усл. ед.	0,51108	0,99521	0,38505	0,53667	0,11292	0,88707
pNN 50 (сут), %	0,50871	0,99985	0,01132	0,91553	0,14831	0,85168

Оценка структуры взаимосвязи между исследуемыми группами подтвердила высокое качество классификации. Квадрат расстояния Махаланобиса между группами составил 3,843685,  $p < 0,000001$ . В модель не вошли параметры суточной динамики АД из-за низкой значимости вкладов, хотя при описательной оценке различий во 2-й группе значения суточных индексов систолического и диастолического АД оказались достоверно ниже, чем в 1-й. Таким образом, дополнительно опираясь на результаты дескриптивного статистического анализа, данную модель можно трактовать следующим образом: у лиц с СД 2 типа и ИБС по сравнению с пациентами без коронарной патологии на фоне более выраженного снижения реактивности ВНС, особенно парасимпатического его отдела, отмечается формирование измененных суточных ритмов ЧСС и АД со снижением их суточной вариабельности, а также циркадной динамики глюкозы с ночной гипергликемией, выраженным dawn-феноменом и высокой вариабельностью.

Анализ суточной динамики значений волнового спектра вариабельности сердечного ритма, выполненных у обследованных лиц, и сопоставление данных по подгруппам выявили ряд существенных различий между функциональным состоянием ВНС. В группе больных с сочетанием СД 2 типа и ИБС обнаружены существенные изменения в спектре волновых характеристик ВСР с достоверным снижением мощности всех спектральных составляющих: ULF-волн, отражающих нейрогуморальный и метаболический уровень регуляции деятельности синусового узла (СУ); VLF-волн, характеризующих гипоталамический контур регуляции; LF- и HF-волн, указывающих на состояние симпато-вагальных взаимоотношений на сегментарном уровне ( $p < 0,01$ ).

При межгрупповом сравнении отмечалось сохранение суточного ритма мощности ULF-волн и автономного контура регуляции СУ (HF- и LF-волны) в обеих подгруппах. У пациентов с СД 2 типа без ИБС отмечен также отчетливый суточный ритм мощности VLF со снижением значений в ночной период, с минимальными значениями в 4–7 часов утра, и повышением в утренние, а также дневные часы. В группе пациентов СД 2 типа с ИБС суточный ритм мощности VLF-волн отсутствовал ( $p < 0,05$ ). Характер циркадной динамики VLF-спектра у больных с ИБС заключался в существенном снижении колебаний в утренние и дневные часы, что, вероятно, обусловлено существенной гипореактивностью гипоталамического звена регуляции в этот период. При сопоставлении уровня циркадных индексов волновых составляющих спектра ВСР в обследованных группах (таблица 2) достоверных различий не выявлено лишь для ULF-спектра ( $p > 0,05$ ). В группе с СД 2 типа и ИБС отмечено значимое снижение уровня ЦИ для VLF-, LF- и HF-компонентов.

Таблица 2

Циркадные индексы параметров волнового спектра variability сердечного ритма в обследованных группах

Показатели	Обследуемые группы		
	СД 2 типа без ИБС N=34 Median [10-90%]	СД 2 типа с ИБС N=32 Median [10-90%]	P-уровень различий между группами
ЦИ ULF, %	63,9 [14,7-83,9]	52,5 [-40,1-75,3]	$p > 0,05$
ЦИ VLF, %	32,7 [-26,4-67,4]	19,4 [-93,7-59,3]	$P < 0,05$
ЦИ LF, %	57,7 [28,0-68,2]	34,7 [-36,4-81,0]	$P < 0,05$
ЦИ HF, %	68,1 [60,9-82,2]	49,4 [-59,6-82,0]	$P < 0,05$

**Заключение.** Таким образом, по полученным в нашем исследовании данным, у пациентов с СД 2 типа и ИБС выявлены схожие по направленности изменения суточных профилей в виде недостаточного ночного снижения параметров гемодинамики и гликемии, что может указывать на наличие единого патогенетического механизма в их формировании. В ряде исследований также было показано, что у больных с более тяжелым течением СД 2 типа ночное снижение АД отсутствовало при очень низкой ВСР. Авторами высказано предположение о снижении модулирующего влияния ВНС на динамику АД [10]. Было также показано, что имеется определенная взаимосвязь между суточной динамикой АД и глюкозы. В другом исследовании в ночное время также отмечено недостаточное снижение как систолического, так и диастолического АД при частом сохранении высокого ночного уровня глюкозы [12].

Поскольку деятельность ССС и метаболических процессов тесно взаимосвязаны между собой, правомерно считать, что одним из общих механизмов их регуляции является активность гипоталамуса. По нашему мнению, выявленные у пациентов с нарушением

углеводного обмена и выраженной ангиопатией снижение ЦИ волновых компонентов спектра, нарушение циркадного ритма активности VLF, указывают на формирование гипореактивности регуляторных процессов в этой области, являющейся, возможно, одним из проявлений ДАН. В исследовании М. Curione с соавт. было показано, например, что нарушение у больных СД 2 типа суточного ритма изменения ВСР является индикатором развития ДАН [2]. При анализе взаимосвязи степени изменения инсулинорезистентности (ИР) с характером суточного ритма волновых составляющих ВСР ряд авторов установили, что при наличии достоверной прямой значимой связи между данными параметрами у больных СД 2 типа признаки существования такой зависимости есть и среди лиц без СД [8].

### Список литературы

1. Вейн А.М. Лекции по неврологии неспецифических систем мозга // МЕДпресс-информ. - М., 2010. – 112 с.
2. Curione M. Analysis of the chaotic component of the sinus R-R intervals as a tool for detecting a silent cardiac dysautonomia in type 2 diabetes mellitus // Clin. Ter. – 2005. – Vol. 156. N 4. – P. 151-158.
3. Dimitropoulos G. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus / G. Dimitropoulos, A.A. Tahrani, M.J. Stevens // World J. Diabetes. - 2014. – Vol. 5. N 1. – P. 117-39.
4. Feng D. Clocks, metabolism, and the epigenome // Mol. Cell. – 2012. – Vol. 47. N 2. – P. 158-67.
5. Fry Mark. The sensory circumventricular organs: Brain targets for circulating signals controlling ingestive behavior / Mark Fry, Alastair V. Ferguson // Physiology & Behavior. – 2007. – Vol. 91. – P. 413-423.
6. Manschot S.M. Peripheral and central neurologic complications in type 2 diabetes mellitus: no association in individual patients / S.M. Manschot et al. // J. Neurol. Sci. – 2008. – Vol. 264. – P. 157-62.
7. Morris C.J. Circadian system, sleep and endocrinology // Mol. Cell. Endocrinol. – 2012. – Vol. 349. N 1. - P. 91-104.
8. Rodríguez-Colón S.M. Insulin resistance and circadian rhythm of cardiac autonomic modulation // Cardiovasc. Diabetol. – 2010. – Vol. 6. N 9. - P. 85.
9. Spallone V. Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management / V. Spallone et al // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2011. - Vol. 7. - P. 639-53.

10. Tamura K.U. A possible relationship of nocturnal blood pressure variability with coronary artery disease in diabetic nephropathy // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2007. – Vol. 1. - P. 31-42.
11. Vinik A.I., Erbas T., Casellini C.M. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease // *J. Diabetes Investig.* – 2013. – Vol. 4. N 1. - P. 4-18.
12. Yano Y. Nighttime blood pressure, nighttime glucose values, and target-organ damages in treated type 2 diabetes patients // *Atherosclerosis.* – 2013. – Vol. 227. N 1. - P. 135-139.
13. Ziegler D. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes // *Handb. Clin. Neurol.* – 2014. – Vol. 126. - P. 3-22.

**Рецензенты:**

Харитонов М.А., д.м.н., профессор первой кафедры терапии усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», г. Санкт-Петербург;

Шуленин К.С., д.м.н., профессор кафедры военно-морской терапии ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», г. Санкт-Петербург.