

ФАКТОРИ РИЗИКУ КАРДІАЛЬНОЇ АВТОНОМНОЇ НЕЙРОПАТІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1 ТИПУ*

Степура О. А.^{1,2}, Шекера О. Г.¹, Маньковський Б. М.^{1,2}

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
Інститут сімейної медицини, м. Київ, Україна;

² ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ, Україна
olena.stepura@ukr.net

Кардіальна автономна нейропатія є грізним життєво-небезпечним ускладненням у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу. Автономний дисбаланс призводить до подовження інтервалу QT, тим самим, збільшуючи ризик фатальних аритмій та раптової коронарної смерті у хворих на ЦД [1]. У масштабних дослідженнях, таких як ACCORD, EURODIAB PCS, DIAD було показано, що КАН є незалежним предиктором серцево-судинної смертності та кардіоваскулярної захворюваності у пацієнтів з ЦД [2–4]. КАН являє собою актуальну проблему для пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типу.

Розповсюдженість КАН при ЦД 1 типу коливається від 17–66%, такий вагомий розмах у показниках спостерігається завдяки тому, що використовуються різні критерії постановки діагнозу та популяційні особливості країн [5, 6].

В літературі, багато робіт та масштабних досліджень стосовно взаємозв'язку між КАН та віком і тривалістю ЦД. В дослідженні DCCT/EDIC було показано зростання розповсюдженості КАН у пацієнтів з ЦД 1 типу з 5% пацієнтів під час DCCT до 9,4% на момент закінчення DCCT і до 31% хворих на початок дослідження EDIC. Описано, що вік пацієнтів — найсильніший фактор ризику КАН та кардіоваскулярних захворювань [7].

У дослідженні пацієнтів з ЦД 1 типу і нормоальбумінуриєю, Mogensen і співавторами, було показано, що у пацієнтів з КАН вищі показники віку, тривалості ЦД, систолічного артеріального тиску (САТ) і нижчі показники діастолічного артеріального тиску (ДАТ). А також, доведено зв'язок КАН з субклінічними проявами кардіоваскулярних захворювань (КВЗ) [8].

* Роботу виконано в межах планової наукової тематики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика «Ураження нервової системи у хворих на цукровий діабет: механізми розвитку, клінічні прояви та підходи до лікування» (державний реєстраційний № 0117U002462).

Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 28.11.2018

У 24-літньому, проспективному дослідженні полінейропатії у пацієнтів з ЦД 1 типу в групі з гіршим контролем глікемії ($\text{HbA}_{1c} \geq 7$ ммоль/л) було відмічено погіршення показників варіабельності серцевого ритму (ВСР), а саме коефіцієнта варіації, порівняно з групою $\text{HbA}_{1c} \leq 7$ ммоль/л [9].

В дослідженні Orlov S. та співавторами було показано, що у пацієнтів з ЦД 1 типу, яким було діагностовано КАН, відрізнялися від пацієнтів, у яких не виявлено цього ускладнення, старшим віком, довшою тривалістю ЦД, вищими показниками глікованого гемоглобіну та екскрецією альбу-

міну і нижчими показниками швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Також висвітлено, що знижена ВСР зв'язана зі зниженням ШКФ та 3-кратним ризиком виникнення хронічної хвороби нирок (ХХН) [10].

Таким чином, сучасні дані щодо розповсюженості та факторів ризику розвитку КАН у хворих на цукровий діабет 1 типу є суперечливими.

Метою нашого дослідження було вивчити розповсюженість КАН у пацієнтів з ЦД 1 типу, взаємозв'язок та фактори ризику виникнення КАН при ЦД 1 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Робота проводилась на базі кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Критеріями включення пацієнтів до дослідження були: наявність цукрового діабету 1 типу, підписана інформована згода пацієнта.

Критерії виключення: наявність порушень серцевого ритму, таких як фібриляція передсердь, часта екстрасистолія, наявність штучного водія ритму, тяжка ретинопатія.

Пацієнти перед проведенням КВТ не приймали ліки, які впливають на артеріальний тиск (АТ) та частоту серцевих скорочень (ЧСС), не палили, не споживали кави та чаю, не займалися важкими фізичними вправами.

Дослідження пацієнтів проводили зранку, при температурі в приміщенні $22-24\text{ }^{\circ}\text{C}$. КВТ проводились згідно з переглядом конференції по діабетичній нейропатії у Торонто та короткотривалого запису електрокардіограми (ЕКГ) і 5 тестів по D. Ewing. За допомогою програмного методу «Полі-Спектр-ритм.NET» досліджували ВСР при застосуванні відповідних тестів. Проба вважалась патологічною при отриманні 2 балів, максимальна оцінка всіх проб 10 балів. У пацієнтів, у кого було 2 порушені проби із 5 КВТ, виставлявся діагноз КАН, 3 і більше патологічні проби — виражена КАН [11]. Аналіз ВСР здійснювали за допомогою часового та спектрального аналізу. Вивчали показники SDNN (стан-

дартне відхилення величин нормальних інтервалів N-N, мс.), RMSSD (корінь квадратний із середнього від квадратів послідовних різниць нормальних інтервалів N-N, мс.), CV (коефіцієнт варіації, %), LF (низькочастотний компонент спектра, мс^2), HF (високочастотний компонент спектра, мс^2), LF/HF (симпатико-парасимпатичний індекс).

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою програми SPSS, версія 23.0 для Windows. Для аналізу демографічних даних використовували описову статистику, дані приводили як середнє значення \pm середнє відхилення або у відсотках. Для встановлення взаємозв'язку використовували аналіз лінійної регресії, дані представлені як нестандартизований показник (B) і 95% довірчий інтервал для B (95% ДІ). Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Нами обстежено 23 пацієнта з ЦД 1 типу, тривалістю діабету $16,39 \pm 2,2$ роки, рівень глікованого гемоглобіну становив $8,32 \pm 0,37\%$. У 52,2% пацієнтів з ЦД 1 типу була діагностована діабетична ретинопатія, у 82,6% діабетична полінейропатія нижніх кінцівок і у 34,8% діабетична хвороба нирок.

До контрольної групи було включено 17 пацієнтів відповідного віку, у яких в анамнезі не було порушень вуглеводного обміну. Характеристика пацієнтів з ЦД 1 типу та контрольної групи пацієнтів представлена в таблиці 1.

**Характеристика пацієнтів з ЦД 1 типу
та осіб контрольної групи**

Показники	Пацієнти з ЦД 1 типу (n = 23)	Контрольна група пацієнтів (n = 17)
Вік пацієнтів, роки	38,95 ± 2,4	32,24 ± 2,38
Стать, чоловіки/жінки	8/15	9/5
Частота серцевих скорочень (ЧСС)	76,52 ± 2,32	69,36 ± 2,3*
Систолічний артеріальний тиск (САТ), мм рт.ст.	114,13 ± 4,35	109,07 ± 4,13
Діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), мм рт.ст.	78,7 ± 2,5	76,42 ± 1,92
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м ²	25,1 ± 0,85	22,78 ± 1,19

Примітка:

* статистично значущі відмінності у порівнянні з даними контрольної групи, $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

КАН було діагностовано у 18 пацієнтів (78,3%) з ЦД 1 типу, виражена КАН у 5 (34,8%) хворих. Серед пацієнтів контрольної групи 2 патологічні проби КВТ зустрічались у 6 пацієнтів (15,8%), а 3 проби — у 2 пацієнтів (5,3%).

У пацієнтів з ЦД 1 типу виявлено вірогідне зниження показників часового та спектрального аналізу ВСР порівняно з особами контрольної групи, а також високі показники симпато-парасимпатичного коефіцієнту, що свідчить про підвищення тону симпатичної вегетативної нервової системи і зниження парасимпатичного відділу автономної нервової системи (табл. 2).

Тривалість цукрового діабету у пацієнтів позитивно корелювала з симпато-парасимпатичним індексом (LF/HF) В (95% CI) = 2,16 (1,35/2,97); $p < 0,0001$ та негативно з корнем квадратним із середнього від квадратів послідовних різниць нормальних інтервалів R-R (RMSSD) В (95% CI) = -0,29 (-0,55 / -0,03); $p < 0,05$.

Вік пацієнтів з ЦД 1 типу був позитивно взаємозв'язаний з симпато-парасимпатичним індексом (LF/HF) В (95% CI) = 1,6 (0,41/2,83); $p < 0,05$ та негативно з високо-частотним коливанням ритму серця (HF) В (95% CI) = -0,009 (-0,017 / -0,001); $p < 0,05$. При лінійному регресійному аналізі виявлено позитивний кореляційний

зв'язок між сумою балів всіх КВТ та віком пацієнтів В (95% CI) = 3,1(0,31/5,88); $p < 0,05$ (рис.).

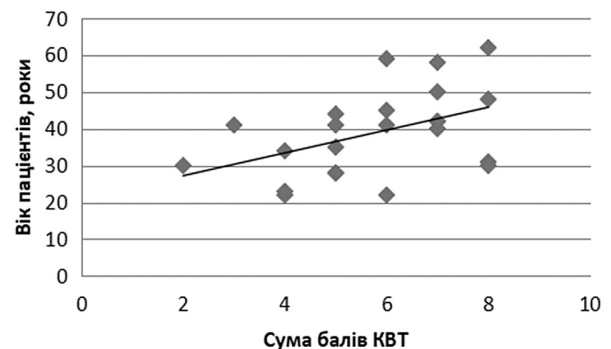


Рис. Взаємозв'язок віку пацієнтів з ЦД 1 типу та сумою балів всіх КВТ.

Рівень глікованого гемоглобіну був зв'язаний лише з симпато-парасимпатичним індексом (LF/HF) В (95% CI) = 0,33 (0,12/0,54); $p < 0,05$.

Не було знайдено взаємозв'язку між КАН та дистальною симетричною полінейропатією, ретинопатією та діабетичною хворобою нірок.

Таким чином, у пацієнтів з ЦД 1 типу відзначається вірогідне зниження показників часового і спектрального аналізу ВСР і високі показники коефіцієнтів симпато-парасимпатичного балансу під час спектрального аналізу ВСР, що характеризує зниження парасимпатичного та превалюю-

**Показники КВТ і параметри часового та спектрального аналізу ВСР
у пацієнтів з ЦД 1 типу та осіб контрольної групи**

Показники КВТ та ВСР	Пацієнти з ЦД 1 типу (n = 23)	Контрольна група (n = 17)
Сума балів всіх КВТ	5,78±0,35	4,5±0,37*
Коефіцієнт R-R, значення (проба з глибоким диханням)	1,23±0,04	1,39±0,04*
Коефіцієнт 30:15, значення (ортостатична проба)	1,2±0,05	1,27±0,05
Коефіцієнт Вальсальви, значення (проба Вальсальви)	1,77±0,13	2,24±0,36
Зниження САТ, значення (ортостатична проба)	8,1±2,6	3,07±1,92
Приріст ДАТ, значення (проба з ізометричним скороченням)	5,78±1,25	4±1,23
Стандартне відхилення величин нормальних інтервалів N-N (SDNN, мс)	37,26±3,13	59,85±6,45*
Корінь квадратний із середнього від квадратів послідовних різниць нормальних інтервалів N-N (RMSSD), мс ²	23,04±3,36	52,69±7,73*
Коефіцієнт варіації (CV), %	4,62±0,35	6,68±0,62*
Низькочастотний компонент спектра (LF), мс ²	583,09±126,36	1529,62±345,53*
Високочастотний компонент спектра (HF), мс ²	399,84±121,89	1458,08±335,29*
Симпатико-парасимпатичний індекс (LF/HF), у.о.	3,8±0,77	1,54±0,35*

Примітка:

* статистично значущі відмінності у порівнянні з даними групи контролю, $p < 0,05$.

вання симпатичного відділу автономної нервової системи. Вік пацієнтів є фактором

ризиком виникнення КАН у хворих на ЦД 1 типу.

ВИСНОВКИ

У пацієнтів з ЦД 1 типу виявлено виражене зниження показників часового та спектрального аналізу ВСР та підвищення коефіцієнта симпато-парасимпатичного балансу під час спектрального аналізу, що свідчить про зменшення парасимпатичного та превалювання симпатичного впливу автономної нервової системи.

У розвитку виникнення КАН як частого ускладнення ЦД 1 типу відіграє роль вік пацієнтів.

Ми не знайшли взаємозв'язку наявності КАН з дистальною симетричною поліневропатією, ретинопатією та діабетичною хворобою нирок, що в свою чергу може підкреслювати відмінність патогенезу ураження АНС від соматичного нейронального ушкодження.

ЛІТЕРАТУРА
(REFERENCES)

1. Sokolova LK. *Liky Ukrainy* 2011; 6(152): 31-35.
2. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, et al. *Diabetes Care* 2010; 33 (7): 1578-1584. doi: 10.2337/dc10-0125.
3. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, et al. *Diabetes Care* 2008; 31 (7): 1360-1366. doi: 10.2337/dc08-0107.
4. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, et al. *Diabetes Care* 2004; 27 (8): 1954-1961.
5. Pop-Busui R, Boulton A, et al. *Diabetes Care* 2017; 40 (1): 136-154. doi: 10.2337/dc16-2042.
6. Serhiyenko V, Serhiyenko A. *World J Diabetes* 2018; 9 (1): 1-24. doi: 10.4239/wjd.v9.i1.1.
7. Pop-Busui R, Martin C, Herman WH, Braffett BH. *Diabetes Care* 2017; 40: 94-100. doi: 10.2337/dc16-1397.
8. Mogensen UM, Jensen T, Kober L, et al. *Diabetes* 2012; 61 (7): 1822-1830. doi: 10.2337/db11-1235.
9. Ziegler D, Behler M, Schroers-Teuber M, et al. *BMJ Open* 2015;5: e006559. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006559.
10. Orlov S, Cherney DZ, Pop-Busui R, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10 (7): 1136-1144. doi: 10.2215/CJN.11441114.
11. Fisher VL, Tahrani AA, et al. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy* 2017; 10: 419-434. doi: 10.2147/DMSO.S129797.

ФАКТОРИ РИЗИКУ КАРДІАЛЬНОЇ АВТОНОМНОЇ НЕЙРОПАТІЇ
У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1 ТИПУСтепура О. А.^{1,2}, Шекера О. Г.¹, Маньковський Б. М.^{1,2}¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
Інститут сімейної медицини, м. Київ, Україна;² ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ, Україна
olena.stepura@ukr.net

Кардіальна автономна нейропатія (КАН) являється частим, життєво-небезпечним ускладненням, збільшуючи смертність та кардіоваскулярну захворюваність у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД).

В статті висвітлено розповсюдженість, взаємозв'язок та фактори ризику виникнення КАН у пацієнтів з ЦД 1 типу. У роботу було включено 23 пацієнта з ЦД 1 типу і 17 здорових пацієнтів. За допомогою кардіоваскулярних тестів за D.Ewing, які є «золотим» стандартом діагностики КАН, ми дослідили показники часового та спектрального аналізу ВСР. Пацієнти з ЦД 1 типу мали статистично значущі знижені показники часового та спектрального аналізу ВСР та високі показники симпато-парасимпатичного балансу під час спектрального аналізу ВСР, порівняно з контрольною групою пацієнтів, що свідчить про підвищення тону симпатичної вегетативної нервової системи і зниження парасимпатичного відділу автономної нервової системи. За допомогою лінійного регресійного аналізу виявили, що вік пацієнтів відіграє роль у розвитку КАН у пацієнтів з ЦД 1 типу та показник глікованого гемоглобіну був пов'язаний лише з симпато-парасимпатичним коефіцієнтом. Нами не знайдено зв'язку розвитку КАН з дистальною симетричною полінейропатією, ретинопатією та діабетичною хворобою нирок.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, кардіальна автономна нейропатія, кардіоваскулярні тести, варіабельність серцевого ритму.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ КАРДИАЛЬНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ
У ПАЦИЕНТОВ С СД 1 ТИПАСтепура Е. А.^{1,2}, Шекера О. Г.¹, Маньковский Б. Н.^{1,2}¹ Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика,
г. Киев, Украина;² ГНУ «Центр инновационных медицинских технологий Национальной академии наук Украины»,
г. Киев, Украина
olena.stepura@ukr.net

Кардиальная автономная нейропатия (КАН) является частым, жизненно-угрожающим осложнением, увеличивая смертность и кардиоваскулярную заболеваемость у пациентов с сахарным диабетом (СД).

В статье описаны распространённость, взаимосвязь и факторы риска КАН у пациентов с СД 1 типа. В работу было включено 23 пациента с СД 1 типа и 17 здоровых пациентов. С помощью кардиоваскулярных тестов по D. Ewing, которые являются «золотым» стандартом диагностики КАН, мы исследовали показатели временного и спектрального анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР).

Пациенты с СД 1 типа имели статистически значимое выраженное снижение показателей временного и спектрального анализа ВСР и высокие коэффициенты симпато-парасимпатического баланса во время спектрального анализа ВСР, в сравнении с контрольной группой пациентов, что свидетельствует о повышении тонуса симпатической вегетативной нервной системы и снижении парасимпатического отдела автономной нервной системы. С помощью линейного регрессионного анализа выявили, что возраст пациентов играет роль в развитие КАН у пациентов с СД 1 типа и показатель гликозилированного гемоглобина был взаимосвязан только с симпато-парасимпатическим коэффициентом. Нами не найдено связи КАН с дистальной симметрической полинейропатией, ретинопатией и диабетической болезнью почек.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, кардиальная автономная нейропатия, кардиоваскулярные тесты, вариабельность сердечного ритма.

RISK FACTORS CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS

O. Stepura^{1,2}, O. Shekera¹, B. Mankovsky^{1,2}

¹ P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine;

² Center for Innovative Medical Technologies, Kyiv, Ukraine
olena.stepura@ukr.net

Cardiac autonomic neuropathy (CAN) is frequent, life-threatening complications of diabetes mellitus (DM), increasing the mortality and cardiovascular morbidity in diabetes mellitus patients.

The article describes the prevalence, relationship and risk factors of CAN in patients with type 1 diabetes mellitus. We included 23 patients with type 1 diabetes and 17 healthy patients. Using the cardiovascular reflex Ewing tests, which are the «golden» standard for the diagnosis of CAN, we investigated the time-domain and spectral parameters of heart rate variability (HRV). Patients with type 1 diabetes had a statistically significant decrease in the parameters of time-domain and spectral analysis of HRV and high LF/HF ratio during spectral analysis, indicating an increase in the tone of the sympathetic autonomic nervous system and a decrease in the autonomic parasympathetic department nervous system. Using linear regression analysis, it was revealed that the age of patients plays a role in the development of CAN in patients with type 1 diabetes and the glycosylated hemoglobin was correlated only with the sympathetic-parasympathetic coefficient. We did not find the relationship of the CAN with distal symmetrical polyneuropathy, retinopathy and diabetic kidney disease.

Key words: diabetes mellitus type 1, cardiac autonomic neuropathy, cardiovascular reflex tests, heart rate variability.