Кардиальная автономная нейропатия в диагностике ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом типа 1

И.И. Дедов, И.З. Бондаренко, Ф.Д. Ахматова, Ан.А. Александров, М.И. Мержоева

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) среди больных сахарным диабетом (СД) в 2-4 раза превышает соответствующий показатель у лиц без нарушения углеводного обмена. Чаще, чем среди других групп больных, ИБС у пациентов с СД протекает клинически бессимптомно и выявляется уже на стадии тяжелых сердечно-сосудистых осложнений или внезапной смерти. Высказано предположение, что такой тип течения ИБС у больных СД типа 1 (СД 1) может быть связан с наличием у них автономной нейропатии, которая является характерным поздним осложнением СД. Клинические проявления диабетической кардиальной автономной нейропатии (ДКАН), такие как тахикардия покоя, ортостатическая гипотензия, различные нарушения ритма, несомненно, могут оказывать влияние на течение ИБС и ее исходы, представлять определенные трудности в ранней диагностике ИБС. Своевременное выявление ИБС может реально предотвратить раннюю инвалидизацию и смертность больных СД, особенно у лиц трудоспособного возраста.

Разработанные в последние годы тесты по клиническому выявлению ДКАН делают возможным выяснение ее роли в развитии атипичных форм ИБС, особенностях ее диагностики у больных СД. Раскрытие данной взаимосвязи позволит разработать алгоритмы адекватной диагностики ИБС у больных СД 1 и выделить среди них группы больных, у которых возникновение ИБС наиболее вероятно.

В связи с этим мы провели исследование, целью которого явилось выяснение особенностей диагностики ИБС у больных СД 1 с явлениями кардиальной автономной нейропатии.

Материалы и методы

Группы обследованных больных сформированы согласно критериям включения-исключения (табл. 1). Было отобрано 98 больных СД 1 (42 мужчины и 56 женщин) в возрасте от 30 до 62 лет (44,9±8,1*) с длительностью заболевания от 4 до 48 лет (17,5±12,4), находящихся на стационарном лечении или под амбулаторным наблюдением в ГУ ЭНЦ РАМН. После проведения тредмил-теста с субмаксимальной физической нагрузкой у 25 больных была диагностирована ИБС. Эти больные были включены в группу I – больные СД 1 с ИБС. У 32 больных тест на тредмиле был нерепрезентативен. Эти пациенты не достигли субмаксимальной частоты сердечных сокращений по возрасту на фоне нагрузки. Причиной остановки теста могли явиться подъем САД>200 мм рт.ст, мышечная усталость, боли в ногах. 16 больных, у которых по данным тредмил-теста ИБС отсутствовала, отказались от дальнейшего исследования. Контрольную группу (группу II) составили 25 больных СД 1, у которых ИБС отсутствовала, которые не имели противопоказаний и изъявили желание к дальнейшему обследованию. Клинико-лабораторная характеристика сформированных групп представлена в табл. 2.

Диагностика ИБС. Диагноз ИБС устанавливали на основании пробы с субмаксимальной физической нагрузкой на тредмиле [2]. Тест проводили на тредмиле «Wood Way EXO 43» (США) с многофункциональной ЭКГ-станцией «Cardiovit CS-

Таблица 1

Критерии включения и исключения в исследование

Критерии включения в исследование

- Мужчины/женщины в возрасте 25 – 70 лет, больные СД типа 1.
- Отсутствие каких-либо клинических симптомов и изменений на ЭКГ в покое, характерных для ИБС
- HbA1c < 13,5%
- Пациенты с СД типа 1, имеющие два и более факторов риска развития ИБС

Критерии исключения

- Альбуминурия > 300 мг/сут
- Пациенты, имеющие противопоказания к проведению тестов функциональной диагностики, а именно наличие: хронической диабетической полиневропатии с выраженным синдромом; трофических нейропатических язв стоп; перемежающейся хромоты; нестабильной пролиферативной диабетической ретинопатии (начальной или высокого риска); лазерной фотокоагуляции сетчатки глаза, проведенной менее чем за 5 дней до нагрузочной пробы; указания на частые тяжелые спонтанные гипогликемические состояния; уровня гликемии перед проведением теста >15,0 ммоль/л или <4,0 ммоль/л
- Беременные и кормящие женщины

* Данные представлены в виде M±σ, где M – среднее арифметическое, σ – стандартное отклонение.

100» фирмы «Shciller» (Швейцария) с автоматизированным управлением через встроенный интерфейс. Использовался общепринятый протокол, предложенный Bruce R.A. [3], согласно которому толерантность к физической нагрузке оценивалась по максимальному углу наклона дорожки, максимальной скорости ее движения, а также времени проведения пробы до критериев ее прекращения.

Диагностика кардиальной формы автономной нейропатии. ДКАН диагностирована при помощи стандартных «прикроватных» кардиоваскулярных тестов и вариабельности ритма сердца (ВРС).

Мы использовали тест с глубоким дыханием, пробу Вальсальва, пробу с активным ортостазом (ПАО), пробу 30/156 и пробу с изометрической нагрузкой [4-7]. Последовательность проведения тестов соответствовала рекомендациям D.J. Ewing [8].

Оценка ВРС проводилась на коротком участке ЭКГ (1024 интервалов) с использованием программного обеспечения, разработанного фирмой «Shiller» (Швейцария).

На основе оценки изменений стандартных кардиоваскулярных тестов выделяли три типа ДКАН: вагусный, симпатический и смешанный (симпато-вагусный) Оценка вагусных нарушений осуществлялась при анализе результатов теста с глубоким дыханием, пробы Вальсальва, а также пробы 30/15. Нарушения симпатических влияний оценивались по данным ПАО и изометрической нагрузки. Выделяли больных с различной степенью тяжести ДКАН: мягкой, умеренной и тяжелой. Тяжесть течения ДКАН оценивали по балльной системе, имеющей вагусную и симпатическую шкалу (табл. 3) [9]. На основании суммирования количества баллов, полученных при оценке кардиоваскулярных тестов, выделяли три степени тяжести ДКАН: мягкую (1-3 балла), умеренную (4-6 баллов), тяжелую (7 баллов и более).

Статистическая обработка данных. Данные, полученные в результате исследования обрабатывались общепринятыми методами вариационной статистики на ПК с использованием стандартных статистических программ: «Statgraphics for Windows 95», «Microsoft Excel, Professional Office 2000» (пакет статистического анализа данных), «Биостатистика», SPSS. Оценка значимости различия величин для независимых переменных и долей, связанных между собой парных рядов, осуществлялась по двустороннему t-критерию Стьюдента и на основе критерия χ^2, рассчитанного с поправкой Йейтса при $\nu=1$. При незначительном количестве наблюдений в сравниваемых группах (ожидаемые значения в одной из клеток <5) использовался двусторонний критерий Фишера.

Таблица 2

Клиническая характеристика обследованных групп больных СД типа 1

Параметр	M±σ (абс, %)		χ^2	p
	С ИБС	Без ИБС		
Мужчины	8 (30,8±9,2%)	13 (52,0±10,2%)	1,58	
Возраст, лет	47,00±8,00	42,88±7,91		0,08
Длительность СД типа 1, лет	22,25±13,96	12,96±8,97		0,009
Возраст в дебюте заболевания, лет	24,75±13,72	29,84±13,51		0,197
ИМТ, кг/м^2	25,73±4,22	24,43±3,13		0,259
СД типа 2 у ближайших родственников, %	9 (36,0±9,8%)	2 (8,0±5,5%)	**4,2**	
HbA1c, %	8,47±2,20	9,80±2,09		**0,041**
МАУ, %	9 (36,0±9,8%)	10 (40,0±10,0%)	0,00	
Суточная альбуминурия	89,80±163,00	36,72±39,45		0,13
Курильщики, n, %	14 (56,0±0,1%)	5 (16,0±7,5%)	**7,03**	
Ретинопатия, %	24 (96,0±4,0%)	19 (76,0±8,7%)	2,66	
непролиферативная	14 (58,3±10,3%)	13 (68,4±11,0%)		0,20
препролиферативная	7 (29,2±9,5%)	5 (26,3±10,4%)		0,26
пролиферативная	3 (12,5±6,9%)	1 (5,3±5,3%)		0,31
Гипертоническая болезнь, %	18 (69,2±9,2%)	16 (64,0±9,8%)	0,09	
1 стадии	5 (27,8±10,9%)	10 (62,5±12,5%)		**0,037**
2 стадии	13 (72,2±10,9%)	6 (37,5±12,5%)		**0,037**
Длительность артериальной гипертензии, лет	5,46±5,07	3,13±3,09		0,137
Креатинин сыворотки крови, мг %	93,71±33,53	84,07±23,21		0,260
Общий холестерин сыворотки крови, ммоль/л	6,49±1,49	5,6±1,31		**0,034**
Триглицериды сыворотки крови, ммоль/л	1,97±1,78	2,25±2,47		0,680

Жирным шрифтом выделены достоверные различия

Таблица 3

Оценка кардиоваскулярных тестов

Парасимпатическая (вагусная) шкала	
Тест с глубоким дыханием	
1 балл	Значение E/I >50% величины возрастной нормы
2 балла	Значение E/I <50% величины возрастной нормы
Проба Вальсальвы	
1 балл	КВ <50% величины возрастной нормы
Сочетанное изменение теста с глубоким дыханием и пробы Вальсальва	
3 балла	E/I и КВ <50% величины возрастной нормы
Симпатическая (адренергическая) шкала	
Проба Вальсальвы	
1 балл	Изменение среднего АД на 20-40 мм рт.ст. в фазе IIe
2 балла	Изменение среднего АД более чем на 40 мм рт.ст. в фазе IIe
1 балл	Уменьшение пульсового АД <50% от исходной величины
3 балла	Сочетание снижения среднего АД >40 мм рт.ст. в фазе IIe и отсутствие фазы Iii и IV
Проба с активным ортостазом Оценивается разница между исходными значениями САД и ДАД и значениями данных показателей в ортостазе	
1 балл	Транзиторное падение САД в ортостазе на ≥ 30 мм рт.ст. в пределах 1 минуты
1 балл	Падение САД в ортостазе на ≥ 20 мм рт.ст. в течение ≥2 мин.
1 балл	Снижение ДАД в ортостазе на 10 мм рт.ст.в течение ≥2 мин.
1 балл	Снижение среднего АД на ≥20 мм рт.ст. в течение не менее 50% продолжительности времени ортостаза
1 балл	Снижение пульсового АД более чем на 50% от исходной величины
2 балла	Падение САД при ПАО на ≥30 мм рт.ст. в течение 2 мин.
3 балла	Падение САД при ПАО на ≥ 30 мм рт.ст. в течение ≥ 3 мин.

Результаты представлены в виде M±σ, где M – средняя арифметическая изучаемого параметра, σ – стандартное отклонение, r – коэффициент корреляции.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам теста с субмаксимальной физической нагрузкой на тредмиле ИБС была выявлена у 25 из 98 обследованных пациентов с СД 1, что составило 25,5%. По данным наблюдения за популяцией больных СД 1 в исследованиях EDC и EURODIAB распространенность ССЗ составила 7,4-8,5% [10]. Критериями установки диагноза ИБС в данных исследованиях являлись результаты ЭКГ покоя и данные анамнеза заболевания. Такая высокая распространенность ИБС среди больных СД 1 в нашем наблюдении была, по-видимому, обусловлена тем, что пациенты, включенные в исследование, наблюдались в специализированном лечебном учреждении. Это позволяет предположить, что мы обследовали наиболее тяжелую группу больных СД 1. Кроме того, в исследование мы включали пациентов как минимум с двумя факторами риска развития ИБС.

У больных ИБС чаще встречались факторы риска ее развития. Пациенты без ИБС в основном имели не более 2 факторов риска ИБС (64 и 28%), а больные с ИБС – 3 и более фактора риска ИБС (72 и 36%). Эти различия были достоверны (χ^2=5,15) (рис. 1).

Таким образом, у большинства больных СД 1 в возрасте 45 лет уже, по-видимому, имеются два и более факторов риска ИБС. Полученные нами данные подтверждают положение о необходимости проведения нагрузочных тестов всем больным СД типа 1, имеющим два и более независимых факторов риска развития ИБС.

Среди специфических факторов риска ИБС хотелось бы отметить следующие. Пациенты с ИБС достоверно дольше болели СД 1. Так, средняя длительность заболевания в группе с ИБС составила 22,25±13,96 лет в сравнении с 12,96±8,97 лет в группе без ИБС (p=0,009). Пациенты с ИБС имели достоверно выше уровень общего холестерина сыворотки крови (6,5±1,5 и 5,6±1,3; p=0,034). Хронические курильщики также чаще встречались в группе больных СД с ИБС (56,0 и 16,0%; χ^2=7,03). Пациенты с ИБС чаще имели отягощенную наследственность по СД типа 2 (36,0±9,8 и 8,0±5,5%; χ^2=4,20]). Практически все пациенты с ИБС (96%) имели изменения на глазном дне. В контрольной группе диабетическая ретинопатия выявлялась у 76,0%, но эта разница была недостоверна (χ^2=2,66). У больных ИБС чаще встречалась более тяжелая стадия артериальной гипертонии (p=0,037).

Средний уровень HbA1c составил 8,5±2,2 и 9,8±2,1% соответственно в группах с ИБС и без ИБС. Эти различия были достоверны (p=0,041).

По результатам тредмил-теста у обследованных больных выявлялись статистически значимые различия по следующим показателям. С одной стороны, у больных ИБС значительно короче было общее время нагрузки и ниже уровень достигнутой максимальной ЧСС (p=0,001). С другой стороны, депрессия сегмента ST наступала гораздо позднее (p=0,038) и была большей длительности (p=0,037) и глубже (p=0,00012). Таким образом, показатели ишемического порога миокарда у больных СД 1 были достоверно ниже, чем у больных без ИБС (рис. 2).

При оценке спектральных показателей ВРС у 96% больных в обеих группах была обнаружена ДКАН. Выраженное изменение ВРС, а именно

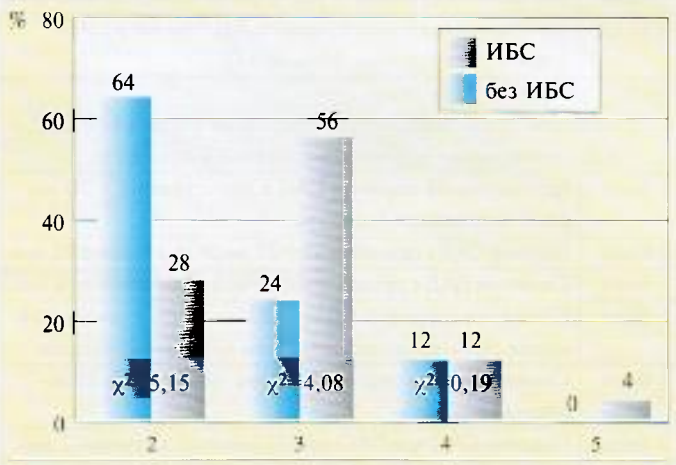


Рис. 1. Факторы риска ИБС у обследованных больных СД 1.

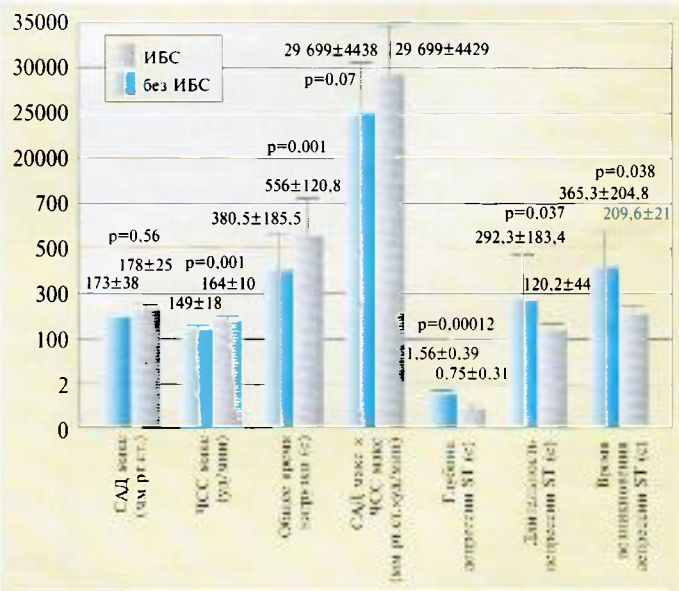


Рис. 2. Оценка ишемического порога миокарда при проведении теста с субмаксимальной физической нагрузкой на тредмиле у больных СД 1.

значительное снижение мощности как высокочастотного (HF), так и низкочастотного спектров (LF) одновременно ниже уровня в 100 мс² (в 10 раз ниже нормы) чаще встречалось у пациентов с ИБС в сравнении с таковыми без ИБС (68 и 28,0%, χ^2=6,5). Преимущественное снижение мощности высокочастотного спектра (отношение LF/HF>2), отражающего парасимпатический тонус, достоверно чаще встречалось в группе пациентов с ИБС (65,2±10,2 и 30,4±9,8%; χ^2=4,27). Преимущественное же снижение мощности низкочастотного спектра (отношение LF/HF <1,5), отражающего тонус симпатической нервной системы, в 2 раза чаще встречалось в группе пациентов без ИБС (50,2±10,7 и 26,1±9,5%). Однако эти различия были недостоверны (χ^2=2,28). Таким образом, оценка ВРС позволяет обнаружить ДКАН у абсолютного большинства больных СД 1. При этом выраженные нарушения автономной нервной системы у больных с ИБС встречаются статистически значимо в 2,5 раза чаще, чем у больных без ИБС.

При анализе типов ДКАН по данным ВРС симпато-вагусный тип встречался у подавляющего большинства пациентов (95,8%) в обеих группах. Только в одном случае из 24 больных с ДКАН в обеих группах имел место вагусный тип поражения. У больных со смешанным характером поражения автономной иннервации сердца по данным ВРС преимущественное снижение мощности высокочастотного спектра (отношение LF/HF>2), отражающего парасимпатический тонус, достоверно чаще встречалось в группе пациентов с ИБС (65,2±10,2 и 30,4±9,8%; χ^2=4,27). Преимущественное же снижение мощности низкочастотного спектра (отношение LF/HF<1,5), отражающего тонус симпатической нервной системы, в два раза чаще встречалось в группе пациентов без ИБС (50,2±10,7 и 26,1±9,5%). Хотя эти различия были и незначимы статистически (χ^2=2,28), можно предположить, что по данным оценки спектральных показателей ВРС выявленное преимущественное снижение парасимпатического тонуса являлось основой для развития относительной симпатикотонии у больных СД 1 с ИБС.

При оценке результатов проведенных «прикроватных» тестов ДКАН была выявлена у 80,0% пациентов с ИБС и только 40,0% больных СД 1 без ИБС (p=0,0037).

У 5 пациентов был выявлен симпатический тип ДКАН, у 16 – вагусный и у 9 – смешанный тип ДКАН. Среди больных СД типа 1 чаще встречался вагусный (у 40,0 и 24,0%) и смешанный тип поражения (24,0±8,7 и 12,0±6,6). Однако у пациентов с ИБС отмечен больший процент симпатической нейропатии (в 2 раза). Кроме того, у 2 пациентов встречались даже тяжелые формы ДКАН, однако эти различия были статистически незначимы (p=0,44).

При сопоставлении результатов «прикроватных» тестов с данными, полученными при оценке ВРС, были выявлены различные типы нарушений автономной иннервации сердца. Коэффициент корреляции результатов составил 0,14 (p=0,35).

Частота ДКАН, выявленная в обследованных группах по результатам «прикроватных» тестов, лишь незначительно совпадала с уже выраженными изменениями ВРС (рис. 3).

Выявленная нами высокая встречаемость нарушений автономной иннервации сердца у больных СД 1 с ИБС позволяет высказать следующие предположения. С одной стороны, при наличии ДКАН всем больным с СД 1 показано проведение диагностического стресс-теста. С другой стороны, сама по себе ДКАН может оказывать значительное влияние не только на диагностику, но и на течение ИБС при СД типа 1.

При сравнении результатов оценки нарушения автономной иннервации сердца посредством анализа ВРС и «прикроватных» кардиоваскулярных тестов в нашем исследовании было показано, что с помощью «прикроватных» тестов ДКАН можно выявить только у больных с выраженным снижением ВРС. Определение типа ДКАН у больных с ИБС не имеет существенного значения, так как при помощи «прикроватных» тестов и ВРС выявлены разные типы нарушений (r=0,14; p=0,35). Тип теста позволяет лишь чаще выявлять симпатическую дисфункцию. Гораздо большее значение имеет факт наличия ДКАН и степень ее тяжести.

Таким образом, «прикроватные» тесты по выявлению ДКАН обладают меньшей чувствительностью, чем оценка ВРС. При этом с помощью «прикроватных» тестов можно выявить только далеко зашедшие нарушения автономной нервной системы сердца при СД 1.

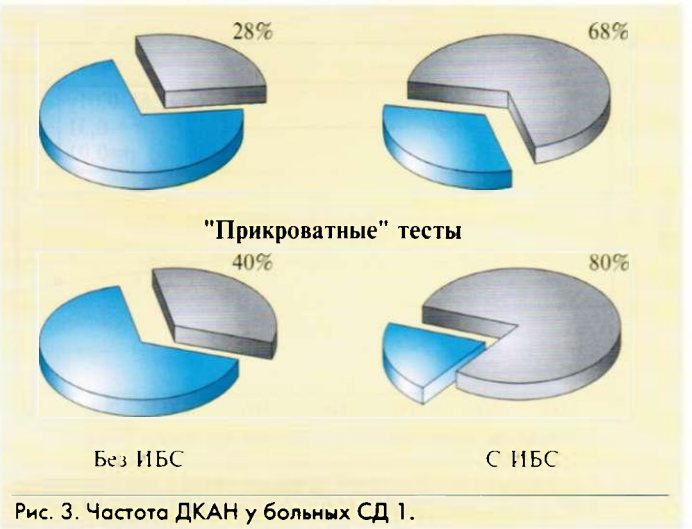


Рис. 3. Частота ДКАН у больных СД 1.

Проведенный нами корреляционный анализ результатов тестов с субмаксимальной нагрузкой на тредмиле позволяет сделать заключение, что показатели ДКАН, выявленные при оценке ВРС, статистически значимо влияют на показатели ишемического порога миокарда при тесте с субмаксимальной физической нагрузкой на тредмиле. Как видно из рис. 4, чем выше были показатели симпатической дисфункции (LF), тем ишемический порог был достоверно ниже (общее время нагрузки) (r=-0,477; p=0,02). У больных с ИБС выявлена отрицательная связь между значениями общей ВРС (SDNN) и временем возникновения депрессии сегмента ST. Чем меньше был общий тонус АНС, тем позднее возникала депрессия сегмента ST. Чем сохраннее было состояние иннервации миокарда, то есть выше ВРС по данным анализа показателя SDNN, тем меньший уровень нагрузки требовался для достижения диагностически значимой депрессии сегмента ST у больных с ИБС (r=-0,309; p=0,01) (рис. 5).

Длительность депрессии сегмента ST отрицательно коррелировала с показателями «прикроватных» тестов, а именно отношением 30/15 (r=-0,70; p=0,038]) (рис. 4). Из этого следует, что чем меньше выраженность парасимпатического тонуса у больных СД 1, тем больше длительность депрессии сегмента ST. Таким образом, изменения, выявленные при проведении «прикроватных» тестов, не коррелировали с показателями ишемического порога миокарда, однако удлиняли время восстановления миокарда после приступов ишемии (снижение RR 30/15)

Все это позволяет сделать заключение, что наличие ДКАН может существенно изменять чувствительность нагрузочных тестов, используемых для диагностики ИБС при СД 1. Выраженные нарушения автономной иннервации сердца, выявленные при ВРС, могут значительно затруднить выявление ИБС с помощью электрокардиографии при стресс-тесте, что указывает на целесообразность проведения более чувствительных диагностических мероприятий (эхо-стресс-тест, тест с введением радионуклидных препаратов).

Выводы

1. Выраженные нарушения автономной нервной системы встречаются у 68% больных сахарным диабетом типа 1 с ИБС и у 28% у больных без ИБС.
2. «Прикроватные» тесты обладают меньшей чувствительностью, чем оценка ВРС по выявлению ДКАН. При этом с помощью «прикроватных» тестов можно выявить только далеко зашедшие нарушения автономной иннервации сердца при СД 1.
3. Показатели ДКАН, выявленные при оценке ВРС, статистически значимо влияют на показатели ишемического порога миокарда при тесте с субмаксимальной физической нагрузкой на тредмиле.
4. Чем более выражена ДКАН по данным оценки ВРС, тем больше времени требуется для появления диагностически значимой депрессии сегмента ST и проведения нагрузочного теста у больных с ИБС.

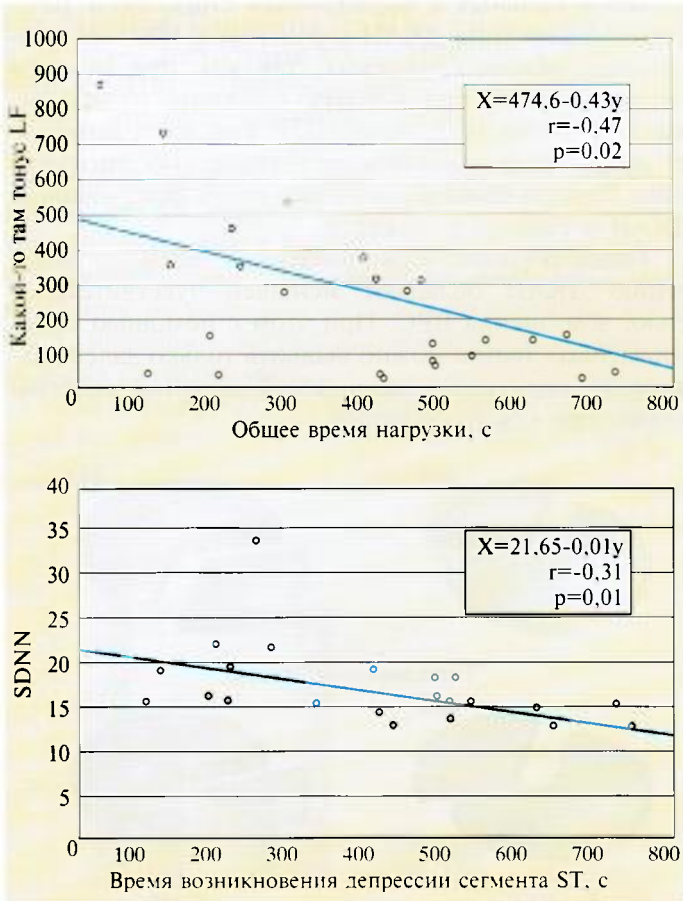


Рис. 4. Корреляции показателей тредмил-теста с показателями ВРС у больных СД 1 с ИБС.

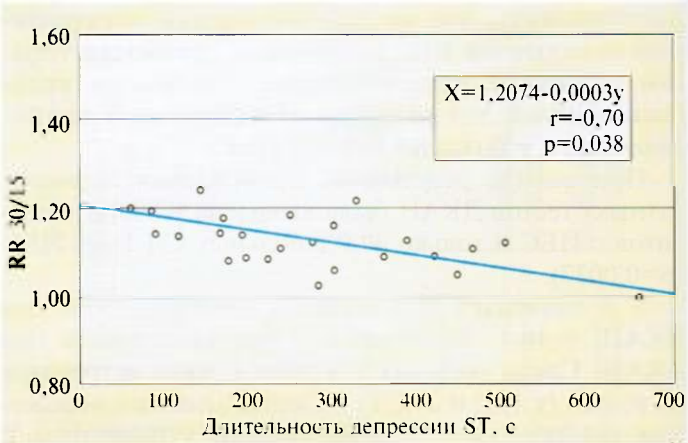


Рис. 5. Корреляции показателей тредмил-теста с показателями «прикроватных тестов» у больных СД 1 с ИБС.

5. Снижение симпатического тонуса (LF) ведет к достоверному нарастанию времени, требуемого для возникновения диагностически значимой депрессии сегмента ST.

6. Изменения, выявленные при проведении «прикроватных» тестов, не коррелируют с показателями ишемического порога миокарда, однако удлиняют время восстановления миокарда после приступов ишемии.

7. При наличии ДКАН изменения ишемического характера на ЭКГ появляются у больных СД 1 только в самом конце нагрузки или даже в восстановительную фазу при проведении теста с субмаксимальной физической нагрузкой на тредмиле.

Литература

1. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation; WHO/NCD/NCS/1999.02
2. Diabetes mellitus and exercise. // Diabetes Care. – 1999. – V. 22. – Suppl 1. – P. 1 – 10.
3. Bruce R.A., Kusumi F., Hosmer D. // Am. Heart J. – 1973. – V. 85. – № 4. – P. 546 – 562
4. Eckberg D.L.// J. Appl. Physiol. – 1983. – V. 54. – P. 961 – 966.
5. Levin A.B. // Br. Med. J. – 1977. – V. 39. – p. 641 – 644.
6. Ewing D.J., Clarke B.F. // Br Med J. – 1982. – 295. – 916 – 918.
7. Ewing D.J., Levin J.B., Kerr F. et al. // Clin. Mol. Med. – 1974. – V. 46. – p. 295 – 306
8. Ewing D.J. Autonomic neuropathy. In: Textbook of Diabetes. Ed. Pickup J.C., Williams G. Oxford Blackwell scientific publications. – Vol. 2. – 635-647
9. Low P.A. ed. Clinical autonomic disorders. Laboratory evaluation of autonomic function. 2-nd education. Lippincott-Raven, 1997. – P. 179 – 208
10. Orchard T.J., Stevens L.K., Forrest K.Y., et al. // Int J Epidemiol. – 1998. – 27(6). – 976-983