

26. Ogden E.J.D., Brous D. Medicines and driving: developing a code of practice for health care professionals. In: *Proceedings of the 15th International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety*. Stockholm; 2000: 3. (in Russian)
27. Aramisova R.M., El'garov A.A. Isradipine in hypertensive vehicle drivers. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 1996; 6: 21—3. (in Russian)
28. Aramisova R.M., El'garov A.A. Gopten monotherapy results in hypertensive vehicle drivers. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2002; 2: 32—4. (in Russian)
29. Aramisova R.M. *Arterial Hypertension in Vehicle Drivers: Epidemiology, Clinical and Secondary Prevention Peculiarities, Traffic Safety*: Diss. Nal'chik; 2002. (in Russian)
30. El'garov M.A. *Arterial Hypertension Cardiovascular Complications in Vehicle Drivers — Frequency, Secondary Prevention, Professional Performance*: Diss. Rostov n/D; 2010. (in Russian)
31. Almova I.H. *Effects of Ramipril and Atenolol on the Life Quality in Vehicle Drivers of with Mild and Moderate Hypertension*: Diss. Nal'chik; 2000. (in Russian)
32. Sabanchieva Kh.A. *Influence of Dirotone and Teveten on Clinical Hemodynamic Parameters of Vehicle Drivers with Arterial Hypertension*: Diss. Nal'chik; 2004. (in Russian)
33. Martynov A.I. Gorokhovskaya G.N., Martynov D.A. The relationship of silent myocardial ischemia episodes and blood pressure. In: *Proceeding of the IV-Russia Scientific-practical Conference: Abstracts*. Moscow; 2008: 63. (in Russian)
34. Shevchenko O.P., Praskurnichiy E.A., Makarova S.V. et al. The morning blood pressure rise in hypertensive patients: association with elevated blood pressure during the stress tests and the effectiveness of treatment with eprosartan. *Kardiologiya*. 2004; 3: 58—63. (in Russian)
35. Syркиn A.L. Asymptomatic coronary artery disease. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2007; 1: 6—9. (in Russian)

Поступила (received) 15.07.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.379-008.64-06:616.12-008.3]-07

## ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ АВТОНОМНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СИНУСОВОГО УЗЛА СЕРДЦА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-ГО И 2-ГО ТИПА

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

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Южноуральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, г. Челябинск;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», 454092, г. Челябинск

Для корреспонденции: Миронова Татьяна Феофановна — д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии;  
e-mail: micor\_mail@mail.ru

Целью исследований было изучение периферической вегетативной регуляции пейсмекерной активности синусного (синаотриального) узла (СУ) сердца с помощью высокоразрешающего анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) у больных сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типа. Выявлено выраженное снижение всех ВСР-волн при анализе во временной и спектральной областях, а также патологическое распределение регуляторных влияний в СУ — значительное увеличение неэффективного гуморально-метаболического влияния за счет снижения автономного симпатопарасимпатического. Такое снижение и перераспределение степени воздействия регуляторных факторов в СУ сердца является предиктором кардиоваскулярных нарушений у пациентов с СД 1-го и СД 2-го типа. Кроме того, выявлены особые низкоамплитудные ВСР-флуктуации определенных периодов и частоты, предполагающие их патогенетическую связь с диабетической декомпенсацией. Они отличались от нормального парасимпатического удлинения лишь одного RR-интервала из-за высокой скорости прохождения импульсов по парасимпатическим волокнам. Можно предположить, что при СД 1-го и СД 2-го типа названные волны с периодами  $2,33 \pm 2,35$  и  $2,3 \pm 2,1$  с и спектральными «пиками» плотности  $0,23 \pm 0,045$  и  $0,24 \pm 0,16$  Гц, судя по их средней и умеренной корреляции с клиническими и лабораторными данными ( $r = 0,543 \pm 0,028$  при СД 1-го и  $0,388 \pm 0,034$  при СД 2-го типа), являются маркерами диабетического эндотоксикоза.

**Ключевые слова:** вариабельность сердечного ритма; высокое разрешение; предикторы сердечно-сосудистых осложнений; сахарный диабет 1-го и 2-го типа; эндотоксикоз; маркер декомпенсации.

Для цитирования: *Клин. мед.* 2015; 93 (4): 38—46.

## PERIPHERAL AUTONOMOUS REGULATION OF SINUS (SINOATRIAL) NODE IN TYPE 1 AND 2 DIABETES MELLITUS

Mironova T.F.<sup>1</sup>, Mironov V.A.<sup>1</sup>, Nuzhdina E.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk; <sup>2</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Russia

Correspondence to: Tatiana F. Mironova – MD, PhD, DSc; e-mail: micor\_mail@mail.ru

The aim of this work was to study peripheral vegetative regulation of pacemaker activity of the sinus (sinoatrial) node (SN) by high resolution analysis of cardiac rhythm variability (CRV) in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus (DM). All CRV waves in the temporal and spectral regions were shown to be reduced. Regulatory effects of SN were pathologically distributed as appears from the increase of inefficient sympatho-metabolic influence due to the decrease of sympatho-parasympathetic one. Such change and redistribution of effects of regulatory SN factors are the predictors of cardiovascular disorders associated with DM1 and DM2. The low-amplitude CRV fluctuations of certain period and frequency suggest their pathogenetic relationship with DM decompensation. They differed from normal parasympathetic lengthening of a single RR-interval due to the high speed of pulse passage along parasympathetic fibers. It is supposed that these waves with periods  $2.33 \pm 2.35$  and  $2.3 \pm 2.1$  s and spectral density peaks  $0.23 \pm 0.045$  and  $0.24 \pm 0.16$  Hz showing average and moderate correlation with clinical and laboratory data ( $r=0.543 \pm 0.028$  in DM1 and  $0.388 \pm 0.034$  in DM2) are markers of diabetic endotoxemia.

**Key words:** cardiac rhythm variability; high resolution; predictors of cardiovascular complications; type 1 and 2 diabetes mellitus; endotoxemia; decompensation marker.

**Citation:** *Klin. med.* 2015; 93 (4): 38—46. (in Russian)

Целью исследования было изучение периферической регуляции синусного (синоатриального) узла (СУ) сердца с помощью высокоразрешающего анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР), определение и научное обоснование автономных маркеров диабетической декомпенсации и кардиоваскулярных нарушений для оценки предикторов и маркеров сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете (СД) 1-го и 2-го типа. Актуальность темы обосновывалась высокой значимостью проблемы, поскольку в мире более 360 млн человек больны СД (ВОЗ, 2013) и эта распространенность растет. Кардиоваскулярные осложнения при этом становятся первопричиной преждевременной смерти 50—80% больных СД (ВОЗ, 2013). Участие вегетативной системы в формировании сердечно-сосудистых нарушений при СД многократно доказано и не нуждается в дополнительном обосновании [1—5], однако считать этот вопрос окончательно решенным не представляется возможным. Особенно это касается периферических отделов автономной регуляции сердца, наиболее близких к симптомообразованию [6]. Многовариантные дизрегуляции СУ сердца, пейсмекера первого порядка в сократительной деятельности сердца, обязательно участвуют в формировании кардиоваскулярной патологии; они осложняют течение СД и, прогрессируя, приводят к летальному исходу вследствие сердечно-сосудистых событий. Возможность оценки автономной периферической регуляции сердца предоставляется анализом волновой структуры ВСР, однако требует высокой точности электрокардиосигнала ( $1000 \pm 3$  Гц), таких же расчетов и хранения в оперативной памяти компьютера, а также корректного программного обеспечения. В противном случае результат может получиться не только приблизительным, но и принципиально неточным. В отличие от Task Force (1996) [7] еще одним условием в наших исследованиях является учет влияния гуморально-метаболической среды, в частности ее ионного состава, на медленные потенциалы действия в пейсмекерных клетках СУ, что также доказано физиологами-вегетологами в трехчастотной структуре спектрального анализа ВСР [8—10]. База данных обследований (около 70 тыс. разнопрофильных пациентов), позволяет утверждать необходимость выполнения названных условий. В исследованиях при СД мы постарались их соблюдать и представляем полученные результаты.

## Материал и методы

В исследование было включено 587 пациентов с СД 1-го и СД 2-го типа, госпитализированных в эндокринологический центр Челябинской областной больницы в 2011—2012 гг. по поводу ухудшения состояния. С учетом специальных критериев включения и исключения основные группы составили 147 пациентов с СД 1-го и 163 — с СД 2-го типа. Группа контроля ( $n = 41$ ) была сформирована по результатам многопрофильного обследования 718 работников предприятий Челябинска. Обследованные из группы контроля были здоровы, не имели актуальных или скрытых болезней, были сопо-

ставимы по полу и возрасту с больными групп СД 1-го и СД 2-го типа, были отобраны из работников, не подвергавшихся воздействию неблагоприятных производственных факторов. Помимо стандартного для СД обследования, специализированным методом оценки ВСР явилась ритмокардиография на КАП-РК-01-«Микор» высокого разрешения (регистрационное удостоверение № ФС-02262005/2447-06). Показатели ритмокардиограммы (РКГ) измерялись в секундах (с точностью до  $0,001$  с) с дискретизацией электрокардиосигнала  $1000 \pm 3$  Гц. Математическая обработка включала временной статистический и спектральный анализ стационарной РКГ; отдельно анализировались периоды стимуляции в пробах. Оценивались средние значения показателей РКГ (в секундах): RR (NN) — длительность всех межсистолических интервалов; RR (SDNN) — стандартная девиация от средней величины RR; исчислялись среднеквадратичные отклонения гуморальных ( $\sigma_l$ ), симпатических ( $\sigma_m$ ), парасимпатических ( $\sigma_s$ ) волн ВСР. 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 трех регулирующих факторов в виде энергетических вкладов трех частотных колебаний в тотальном спектре ВСР (100%): очень низкочастотного гуморально-метаболического (VLF%), низкочастотного симпатического (LF%) и высокочастотного парасимпатического (HF%). Интерпретация результатов включала оценку спектрограммы, графического изображения РКГ и синхронной ЭКГ в реальном текущем времени, что обеспечивало контроль артефактов и нестационарностей (шевеления, чиханье 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 четырьмя программными редакторами с интерполяцией нормальных RR-интервалов.

В ритмокардиографическом исследовании использовались следующие пробы: модифицированная Вальсальвы—Бюркера (Vm) с преимущественной парасимпатической направленностью, гуморальная Ашнера—Даньини (pA), симпатическая активная ортостатическая (Aop) и нагрузочная ( $PWC_{120}$ ) с дозированной по частоте сердечных сокращений 120 в минуту нагрузкой на велоэргометре. ВСР в пробах сопоставлялась с исходной РКГ (Ph) и в постстимульных периодах проб. Периоды стимуляции в пробах оценивались следующим образом: tAB (с) — время достижения максимальной реакции, RR% — величина максимальной реакции на стимул относительно исходных данных, tr (с) — время восстановления после стимула. С учетом «закона исходного уровня» [11] рассчитывались также нормированные показатели ВСР. В статье представлены результативно совпадающие данные. Статистическая обработка проводилась в пакете прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США), MS Excel и SPSS 17.0 для Windows (США).

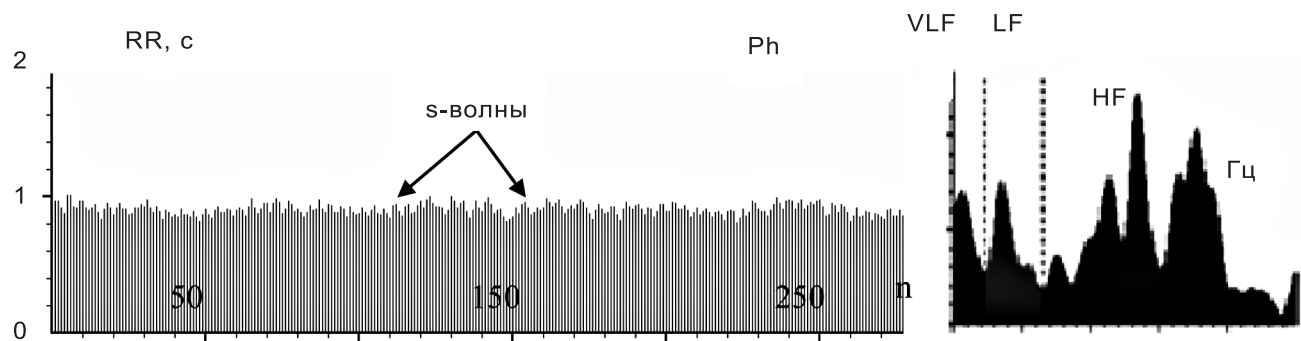


Рис. 1. РРГ и спектрограмма здорового человека из группы контроля в покое.

## Результаты и обсуждение

Результаты анализа ВСР представлены в табл. 1. Периферическая автономная регуляция пейсмекерной функции СУ сердца при СД 1-го и СД 2-го типа по всем показателям ВСР значимо отличалась от таковой в группе контроля (см. табл. 1). В группе контроля временные и спектральные показатели ВСР имели трехкомпонентную волновую структуру. Показатели ВСР в группе контроля были достаточными и адекватно меняющимися в ответ на действие разнонаправленных стимулов в пробах. Максимальная реакция быстро достигалась, ВСР быстро, соответственно норме, восстанавливалась после проб. Реагирование формировалось преимущественно за счет преобладающего в спектральном соотношении парасимпатического влияния в СУ сердца. Результаты ритмокардиографического исследования в группе контроля соответствовали норме (рис. 1).

При сравнении же ВСР в группах контроля и СД 1-го типа ( $n = 147$ ) показатели при СД 1-го типа свидетельствовали о достоверном снижении периферической автономной регуляции в СУ сердца почти во всех позициях при формировании патологического паттерна реагирования на стимулы соответственно глубоким нарушениям пейсмекерной функции СУ. У пациентов с СД 2-го типа автономная регуляция была значительно угнетена в целом (SDNN). По значениям показателей  $\sigma_s$  и частотной доле парасимпатического влияния (HF%) в СУ угнетение относилось в наибольшей степени к парасимпатическому фактору регуляции, что характеризовало диссоциацию нарушений автономной регуляции СУ сердца. Выраженное снижение вегетативной регуляции СУ ( $\sigma_m$ ,  $\sigma_s$ ), в норме обеспечивающей быстрые и адекватные изменения функции пейсмекеров, и увеличение неэффективного гуморального влияния в СУ при СД 1-го типа показывало недостаточное и неадекватное вегетативное обеспечение в виде снижения реакций ( $\Delta RR\%$ ), медленного их достижения ( $T_{AB}$ ) и продолжительного восстановления ( $T_r$ ) в пробах. Судя по направленности динамики ВСР в пробах у больных СД 1-го типа был сформирован патологический паттерн реагирования (см. табл. 1).

В группе СД 1-го типа заслуживают внимания особые флуктуации ВСР. В 117 (80%) случаях обнаружены высокочастотные колебания, которые состояли из низ-

коамплитудных удлинений 3—5 интервалов (рис. 2). Эти колебания патологичны и получили название «непарасимпатические волны» (НПВ), поскольку в норме истинные парасимпатические колебания интервалов в ответ на парасимпатические импульсы в СУ образуются из удлинения одного, редко двух (при поступлении импульса в конце диастолической деполяризации) RR-интервалов из-за высокой скорости прохождения импульсов по парасимпатическим волокнам блуждающего нерва [12]. Они реализуются через 200 мс и исчезают за такой же период, менее чем за 0,5 с формируется и исчезает реакция после действия стимула. При спектральном анализе НПВ включались в высокочастотный диапазон (HF%), увеличивая его долю, т. е. истинное парасимпатическое влияние в СУ при СД было еще ниже представленных результатов. Исходно все пациенты были обследованы для исключения инфекционно-воспалительных процессов как причины неудовлетворительной компенсации СД. Предполагается, что выявление НПВ у 80% пациентов с СД 1-го типа связано с перманентным нарушением углеводного обмена и накоплением продуктов измененного метаболизма. Установлено, что основным субстратом, ответственным за аутоагрессию при эндогенной интоксикации, являются продукты неполного распада белков крови и тканей в виде среднемолекулярных пептидов (СМП) с молекулярной массой от 500 до 5000 Да [13—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]. V. Alalabovskii и соавт. [13] показали, что при СД в стадии субкомпенсации уровень СМП в плазме значительно возрастает; это умеренно и сильно коррелирует с клинической тяжестью эндогенной интоксикации. В крови пациентов с СД 1-го и СД 2-го типа концентрация СМП значительно возрастает, преимущественно за счет фракций с молекулярной массой 1—3 кДа. Ухудшение статуса при СД и переход в субкомпенсацию сопровождался еще большим повышением СМП при СД 1-го и СД 2-го типа [13]. Диагностика диабетического эндотоксикоза имеет практическое и тео-

**Таблица 1. Показатели анализа ВСП в группах контроля (n = 41) — верхняя строка, больных СД1 (n = 147) — средняя строка, СД2 (n = 163) — нижняя строка (M ± σ)**

Показатели ВСП (в секундах и процентах)	Исходная РКГ в положении лежа — Ph	Модифицированная проба Вальсаль- вы—Бюркера — Vm	Гуморальная проба Ашнера— Даньини — pA	Симпатическая активная ортостати- ческая проба — Aop	Нагрузочная проба с физической на- грузкой — PWC <sub>120</sub>
RRc — средний интервал	1,001 ± 0,101	0,951 ± 0,101	1,005 ± 0,101	0,740 ± 0,102	0,995 ± 0,101
	0,806 ± 0,102	0,812 ± 0,101	0,821 ± 0,101	0,657 ± 0,101	0,842 ± 0,101
	0,846 ± 0,101	0,855 ± 0,102	0,863 ± 0,101	0,752 ± 0,101	0,870 ± 0,111
	<b>Z<sub>1</sub> = 6,5; Z<sub>2</sub> = 5,6; Z<sub>3</sub> = 2,6</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 4,7; Z<sub>2</sub> = 3,4; Z<sub>3</sub> = 2,9</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 6,4; Z<sub>2</sub> = 5,4; Z<sub>3</sub> = 2,7</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 3,7; Z<sub>2</sub> = 0,3; Z<sub>3</sub> = 6,5</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 4,6; Z<sub>2</sub> = 4,1; Z<sub>3</sub> = 1,6</b>
SDNNc — средне- квадратичное отклонение всех интервалов	0,058 ± 0,0111	0,058 ± 0,0101	0,055 ± 0,021	0,040 ± 0,011	0,063 ± 0,020
	0,026 ± 0,0112	0,023 ± 0,051	0,025 ± 0,011	0,019 ± 0,012	0,028 ± 0,010
	0,020 ± 0,0101	0,019 ± 0,031	0,020 ± 0,011	0,017 ± 0,010	0,020 ± 0,010
	<b>Z<sub>1</sub> = 8,03; Z<sub>2</sub> = 9,1; Z<sub>3</sub> = 3,7</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 7,0; Z<sub>2</sub> = 7,6; Z<sub>3</sub> = 2,8</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 7,4; Z<sub>2</sub> = 8,5; Z<sub>3</sub> = 3,1</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 6,7; Z<sub>2</sub> = 7,7; Z<sub>3</sub> = 1,7</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 7,0; Z<sub>2</sub> = 8,1; Z<sub>3</sub> = 3,7</b>
σlc — среднеква- дратичное откло- нение гуморально- метаболических волн	0,028 ± 0,011	0,027 ± 0,011	0,028 ± 0,010	0,023 ± 0,009	0,029 ± 0,011
	0,015 ± 0,008	0,014 ± 0,081	0,015 ± 0,008	0,012 ± 0,007	0,014 ± 0,008
	0,013 ± 0,006	0,013 ± 0,070	0,013 ± 0,007	0,011 ± 0,006	0,012 ± 0,007
	<b>Z<sub>1</sub> = 6,8; Z<sub>2</sub> = 7,9; Z = 2,2</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 5,2; Z<sub>2</sub> = 5,8; Z<sub>3</sub> = 1,09</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 6,2; Z<sub>2</sub> = 7,1; Z<sub>3</sub> = 1,6</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 6,3; Z<sub>2</sub> = 6,6; Z<sub>3</sub> = 0,4</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 5,8; Z<sub>2</sub> = 7,1; Z = 2,4</b>
σmc — среднеква- дратичное откло- нение симпатиче- ских волн	0,025 ± 0,011	0,026 ± 0,011	0,028 ± 0,011	0,024 ± 0,012	0,024 ± 0,011
	0,012 ± 0,010	0,011 ± 0,011	0,012 ± 0,011	0,011 ± 0,008	0,013 ± 0,010
	0,007 ± 0,006	0,007 ± 0,060	0,008 ± 0,007	0,007 ± 0,004	0,007 ± 0,006
	<b>Z<sub>1</sub> = 7,5; Z<sub>2</sub> = 9,1; Z<sub>3</sub> = 5,5</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 6,5; Z<sub>2</sub> = 7,8; Z<sub>3</sub> = 4,6</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 7,1; Z<sub>2</sub> = 8,4; Z<sub>3</sub> = 4,5</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 6,5; Z<sub>2</sub> = 8,5; Z<sub>3</sub> = 4,3</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 5,6; Z<sub>2</sub> = 7,8; Z<sub>3</sub> = 5,2</b>
σsc — среднеква- дратичное откло- нение парасимпа- тических волн	0,042 ± 0,021	0,041 ± 0,020	0,036 ± 0,020	0,015 ± 0,008	0,047 ± 0,020
	0,014 ± 0,010	0,012 ± 0,011	0,013 ± 0,011	0,007 ± 0,007	0,017 ± 0,010
	0,010 ± 0,010	0,010 ± 0,011	0,010 ± 0,011	0,008 ± 0,011	0,012 ± 0,011
	<b>Z<sub>1</sub> = 8,3; Z<sub>2</sub> = 9,3; Z<sub>3</sub> = 3,3</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 7,3; Z<sub>2</sub> = 7,7; Z<sub>3</sub> = 3,0</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 7,6; Z<sub>2</sub> = 8,7; Z<sub>3</sub> = 2,8</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 5,9; Z<sub>2</sub> = 6,2; Z<sub>3</sub> = 0,5</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 7,07; Z<sub>2</sub> = 7,9; Z<sub>3</sub> = 3,3</b>
VLF% — спек- тральная доля гуморально-ме- таболических волн ВСП	25,24 ± 9,9	23,06 ± 13,6	27,8 ± 9,41	40,6 ± 17,501	25,80 ± 18,61
	46,6 ± 20,1	46,6 ± 20,8	47,08 ± 20,9	50,8 ± 21,702	36,81 ± 20,91
	56,1 ± 19,5	55,7 ± 20,0	55,1 ± 19,4	58,3 ± 20,701	42,81 ± 22,21
	<b>Z<sub>1</sub> = 6,2; Z<sub>2</sub> = 8,1; Z<sub>3</sub> = 4,1</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 5,2; Z<sub>2</sub> = 6,6; Z<sub>3</sub> = 3,9</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 5,3; Z<sub>2</sub> = 5,3; Z<sub>3</sub> = 3,3</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 2,6; Z<sub>2</sub> = 4,8; Z<sub>3</sub> = 3,1</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 2,7; Z<sub>2</sub> = 4,0; Z<sub>3</sub> = 2,3</b>
LF% — спектраль- ная доля симпати- ческих волн ВСП	21,62 ± 10,50	24,1 ± 12,02	25,6 ± 12,1	42,7 ± 18,3	16,5 ± 10,7
	21,7 ± 13,8	23,6 ± 13,6	23,4 ± 14,4	33,3 ± 20,6	23,7 ± 15,4
	15,2 ± 10,3	17,0 ± 11,5	17,2 ± 11,9	20,02 ± 14,09	17,5 ± 14,5
	<b>Z<sub>1</sub> = 0,48; Z<sub>2</sub> = 4,0; Z<sub>3</sub> = 4,8</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 0,49; Z<sub>2</sub> = 3,0; Z<sub>3</sub> = 4,6</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 1,3; Z<sub>2</sub> = 4,1; Z<sub>3</sub> = 2,3</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 2,8; Z<sub>2</sub> = 6,5; Z<sub>3</sub> = 6,1</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 2,6; Z<sub>2</sub> = 0,3; Z<sub>3</sub> = 4,5</b>
HF% — спектраль- ная доля парасим- патических волн ВСП	53,09 ± 16,60	55,28 ± 18,3	46,50 ± 15,3	16,61 ± 11,08	57,6 ± 21,40
	31,51 ± 20,60	29,70 ± 19,7	29,50 ± 19,5	15,70 ± 15,10	39,4 ± 19,51
	28,61 ± 20,10	27,20 ± 20,3	27,61 ± 18,7	21,51 ± 19,70	37,5 ± 22,11
	<b>Z<sub>1</sub> = 5,9; Z<sub>2</sub> = 6,6; Z<sub>3</sub> = 1,3</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 5,1; Z<sub>2</sub> = 5,4; Z<sub>3</sub> = 1,5</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 5,0; Z<sub>2</sub> = 5,0; Z<sub>3</sub> = 0,8</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 1,4; Z<sub>2</sub> = 0,6; Z<sub>3</sub> = 3,1</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 4,0; Z<sub>2</sub> = 4,0; Z<sub>3</sub> = 0,16</b>
ΔRR% — макси- мальная реакция ВСП относительно исхода	—	16,70 ± 12,91	16,11 ± 11,40	-33,61 ± 9,30	-29,40 ± 14,10
		14,71 ± 11,50	10,21 ± 8,52	-25,31 ± 10,51	-20,81 ± 10,21
		10,71 ± 8,90	6,70 ± 5,711	-19,35 ± 8,50	-16,90 ± 11,11
		<b>Z<sub>1</sub> = 1,9; Z<sub>2</sub> = 2,6; Z<sub>3</sub> = 3,1</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 3,1; Z<sub>2</sub> = 5,6; Z<sub>3</sub> = 3,6</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 4,2; Z<sub>2</sub> = 6,8; Z<sub>3</sub> = 5,3</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 3,2; Z<sub>2</sub> = 4,5; Z<sub>3</sub> = 2,9</b>
T <sub>ав</sub> с — время до- стижения макси- мальной реакции	—	6,50 ± 4,11	9,11 ± 5,1	13,51 ± 6,61	29,90 ± 12,51
		7,41 ± 2,01	7,38 ± 2,93	17,11 ± 5,50	33,80 ± 4,82
		7,80 ± 2,10	7,91 ± 2,6	17,50 ± 5,82	36,71 ± 7,20
		<b>Z<sub>1</sub> = 2,8; Z<sub>2</sub> = 3,3; Z<sub>3</sub> = 1,6</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 1,9; Z<sub>2</sub> = 0,4; Z<sub>3</sub> = 2,7</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 3,8; Z<sub>2</sub> = 3,8; Z<sub>3</sub> = 0,8</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 2,2; Z<sub>2</sub> = 3,1; Z<sub>3</sub> = 4,8</b>
T <sub>р</sub> с — время вос- становления ВСП после пробы	—	6,11 ± 1,32	9,11 ± 2,61	10,71 ± 8,70	69,2 ± 42,50
		7,27 ± 3,50	11,37 ± 5,60	10,61 ± 5,21	77,1 ± 20,01
		8,60 ± 4,81	13,07 ± 7,61	12,51 ± 5,31	82,8 ± 20,21
		<b>Z<sub>1</sub> = 1,9; Z<sub>2</sub> = 3,6; Z<sub>3</sub> = 2,6</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 1,9; Z<sub>2</sub> = 3,5; Z<sub>3</sub> = 2,0</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 2,1; Z<sub>2</sub> = 3,3; Z<sub>3</sub> = 3,7</b>	<b>Z<sub>1</sub> = 2,3; Z<sub>2</sub> = 1,3; Z<sub>3</sub> = 2,9</b>

Примечание. В табл. 1 жирным шрифтом выделены значения критерия Z (аналог t для непараметрических выборок большого объема), при которых гипотеза равенства вариационных рядов отвергалась при p < 0,05. Различия показателей: Z<sub>1</sub> — в группах контроля и больных СД 1-го типа; Z<sub>2</sub> — в группах контроля и больных СД 2-го типа; Z<sub>3</sub> — в группах больных СД 1-го типа и СД 2-го типа.

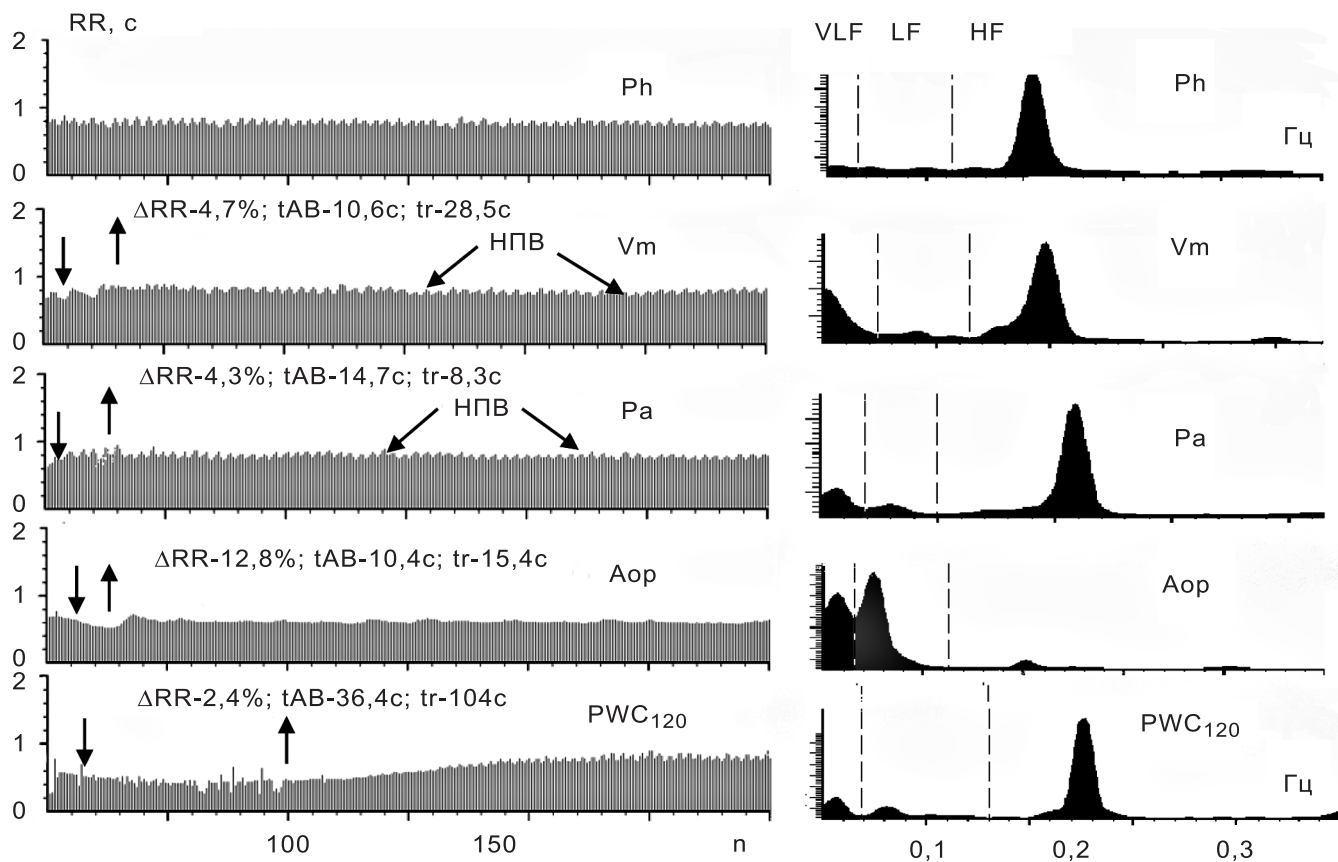
ретическое значение. При СД 1-го типа в сочетании с НПВ отмечены значимо бóльший стаж СД ( $12,1 \pm 6,8$  года против  $9,4 \pm 6,4$  года;  $p < 0,05$ ), более высокие интегральный показатель углеводного обмена, уровень гликированного гемоглобина —  $HbA_{1c}$  ( $10,4 \pm 2,2\%$  против  $9,5 \pm 2,0\%$ ;  $p < 0,05$ ), показатель суточной протеинурии ( $0,244 \pm 0,35$  г/сут против  $0,111 \pm 0,12$  г/сут;  $p < 0,05$ ) и уровень мочевины в крови ( $5,23 \pm 2,49$  ммоль/л против  $4,3 \pm 1,2$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ). Последнее происходит при усилении катаболизма белка как альтернативного источника энергии при декомпенсации СД. При недостаточности инсулина транспорт глюкозы в клетку нарушается, что сопровождается энергодефицитом, несмотря на избыток глюкозы в гуморальных средах. Для его компенсации запускается липолиз и катаболизм белков. Названные показатели у больных СД 1-го типа и СД 2-го типа при корреляционном анализе имели среднюю и умеренную корреляцию с НПВ ( $r = 0,543 \pm 0,028$  при СД 1-го типа и  $0,388 \pm 0,034$  при СД 2-го типа). Показатели ВСР при СД 1-го типа с НПВ ( $n = 117$ ) статистически значимо отличались от таковых у пациентов без НПВ ( $n = 30$ ) с наибольшим стажем СД

( $12,1 \pm 6,8$  года против  $9,4 \pm 6,4$  года;  $p < 0,05$ ) и более высоким уровнем мочевины в крови. Результаты анализа ВСР при НПВ представлены в табл. 2. В группе СД 1-го типа с НПВ средний RR-интервал был значимо короче в Vm, pA, PWC<sub>120</sub>, что отражало тенденцию к компенсаторному увеличению частоты сердечных сокращений у пациентов с НПВ. Во всех пяти позициях у больных СД 1-го типа с НПВ отмечено выраженное снижение показателей SDNN,  $\sigma_1$ ,  $\sigma_m$  и  $\sigma_s$  в сравнении с таковыми у больных СД 1-го типа без НПВ. Во всех пробах снижался показатель симпатической регуляции ( $\sigma_m$ ) при НПВ. При СД 1-го типа с НПВ он был в 2 раза ниже, чем при СД 1-го типа без НПВ. Среднеквадратичное отклонение гуморальных волн ( $\sigma_1$ ) также показало их сниженную амплитуду при НПВ со статистической значимостью во всех пробах, кроме pA (см. табл. 2). При спектральном анализе различия заключались в значимом уменьшении доли симпатических колебаний (LF%) в пользу небольшого не Достоверного увеличения долей парасимпатических и гуморально-метаболических флуктуаций (HF%, VLF%) в Vm и pA при СД 1-го типа с НПВ (см. табл. 2) из-за увеличения

**Таблица 2. Показатели анализа ВСР у больных СД 1 без НПВ ( $n = 30$ ) — верхняя строка, СД 1 с НПВ ( $n = 117$ ) — нижняя строка ( $M \pm \sigma$ )**

Показатели ВСР (в секундах и процентах)	Исходная РКГ в положении лежа — Ph	Модифицированная проба Вальсальвы—Бюркера — Vm	Гуморальная проба Ашнера—Даньини — pA	Симпатическая активная ортостатическая проба — Aop	Нагрузочная проба с физической нагрузкой — PWC <sub>120</sub>
RR(NN) с — средний интервал	0,856 ± 0,1 0,795 ± 0,1 Z = 1,8	<b>0,864 ± 0,1</b> <b>0,799 ± 0,10</b> Z = 2,01	<b>0,876 ± 0,1</b> <b>0,807 ± 0,10</b> Z = 2,2	0,683 ± 0,10 0,651 ± 0,10 Z = 1,5	<b>0,919 ± 0,1</b> <b>0,822 ± 0,1</b> Z = 2,7
SDNNс — средне- квадратичное отклонение всех интервалов	<b>0,035 ± 0,02</b> <b>0,024 ± 0,01</b> Z = 2,3	<b>0,032 ± 0,02</b> <b>0,020 ± 0,01</b> Z = 2,5	<b>0,033 ± 0,02</b> <b>0,023 ± 0,01</b> Z = 2,02	<b>0,024 ± 0,01</b> <b>0,017 ± 0,01</b> Z = 2,1	<b>0,037 ± 0,02</b> <b>0,026 ± 0,01</b> Z = 2,3
$\sigma_1$ с — среднеква- дратичное откло- нение гуморально- метаболических волн ВСР	<b>0,020 ± 0,01</b> <b>0,014 ± 0,007</b> Z = 2,3	<b>0,019 ± 0,01</b> <b>0,013 ± 0,006</b> Z = 2,2	0,019 ± 0,01 0,014 ± 0,06 Z = 1,2	<b>0,016 ± 0,009</b> <b>0,010 ± 0,006</b> Z = 2,5	<b>0,018 ± 0,01</b> <b>0,013 ± 0,008</b> Z = 2,2
$\sigma_m$ с — среднеква- дратичное откло- нение симпатиче- ских волн ВСР	<b>0,019 ± 0,02</b> <b>0,01 ± 0,008</b> Z = 2,5	<b>0,018 ± 0,01</b> <b>0,01 ± 0,007</b> Z = 2,7	<b>0,019 ± 0,01</b> <b>0,01 ± 0,007</b> Z = 2,2	<b>0,015 ± 0,01</b> <b>0,01 ± 0,007</b> Z = 2,4	<b>0,021 ± 0,02</b> <b>0,011 ± 0,009</b> Z = 2,8
$\sigma_s$ , с — среднеква- дратичное откло- нение парасимпа- тических волн ВСР	0,017 ± 0,01 0,014 ± 0,01 Z = 0,9	0,015 ± 0,01 0,011 ± 0,01 Z = 1,3	0,016 ± 0,01 0,012 ± 0,01 Z = 1,3	0,007 ± 0,006 0,006 ± 0,005 Z = 0,9	0,020 ± 0,01 0,016 ± 0,01 Z = 1,4
VLF% — спек- тральная доля гуморально-мета- болических волн ВСР	46,9 ± 23,4 46,6 ± 19,3 Z = 0,2	45,4 ± 21,1 47,0 ± 20,8 Z = -0,4	42,5 ± 21,5 48,2 ± 20,6 Z = -1,3	51,1 ± 18,5 50,7 ± 22,5 Z = -0,1	36,1 ± 21,6 37,0 ± 20,8 Z = -0,18
LF% — спектраль- ная доля симпати- ческих волн ВСР	<b>27,5 ± 17,8</b> <b>20,3 ± 12,5</b> Z = 1,924	<b>29,5 ± 15,7</b> <b>22,1 ± 12,6</b> Z = 2,3	<b>29,2 ± 16,5</b> <b>21,8 ± 13,4</b> Z = 2,3	<b>38,0 ± 17,6</b> <b>32,1 ± 21,2</b> Z = 1,92	30,1 ± 21,3 22,0 ± 13,1 Z = 1,9
HF% — спектраль- ная доля парасим- патических волн ВСР	<b>25,4 ± 22,2</b> <b>33,09 ± 20,0</b> Z = -2,5	25,0 ± 20,7 30,9 ± 19,3 Z = -1,8	28,1 ± 22,0 29,8 ± 18,9 Z = -0,9	10,7 ± 6,7 17,1 ± 16,4 Z = -1,2	33,7 ± 18,5 40,8 ± 19,9 Z = -1,6

Примечание. В табл. 2 жирным шрифтом выделены значения критерия Z (аналог  $t$  для непараметрических выборок большого объема), при которых гипотеза равенства вариационных рядов отвергалась при  $p < 0,05$ .



**Рис. 2.** РКГ и спектрограммы пациентки с НПВ ВСР.

Во всех позициях, кроме Aop, преобладали низкоамплитудные высокочастотные удлинения 3—5 интервалов, имеющие «пик» спектральной плотности в диапазоне 2—2,4 Гц. Реакции на стимулы в пробах снижены, время их достижения и восстановления увеличено (периоды стимуляции отмечены вертикальными стрелками).

доли высокочастотного диапазона вследствие формирования НПВ. Реагирование в пробах —  $\Delta RR\%$ ,  $T_{AB}$  (с),  $T_r$  (с) — не имело значимых различий в сравниваемых группах и соответствовало снижению реактивности при СД 1-го типа в целом, т. е. у больных СД 1-го типа с НПВ дисрегуляция в СУ была наилучшей. Для доказательства связи описанных НПВ с декомпенсацией при СД проведен корреляционный анализ значений ВСР в покое (Ph) и пробах (RR, SDNN, ARA,  $\sigma_l$ ,  $\sigma_m$ ,  $\sigma_s$ ), а также со сниженным реагированием ( $\Delta RR\%$ ) в пробах ( $r = -0,33—0,50$ ,  $p < 0,001$ ). Обнаружена прямая корреляция спектральных долей гуморальных волн (VLF%) в покое и во всех пробах при большом стаже СД 1-го типа. Выявлена обратная слабая и средняя корреляция уровня мочевины со всеми показателями ВСР ( $r = -0,24—0,5$ ,  $p < 0,05$ ) как одного из немногих значимо различающихся клинико-лабораторных показателей при СД 1-го типа с НПВ и без НПВ. Таким образом, ухудшение компенсации углеводного обмена сопровождалось увеличением гуморально-метаболического влияния в СУ (VLF%) вплоть до максимального в соотношении регулирующих факторов и симпатического воздействия в СУ (LF%), а также уменьшением парасимпатического влияния (HF%). При СД 1-го типа

впервые обнаружены особенности автономной дисрегуляции СУ в виде НПВ с «пиком» спектральной плотности в диапазоне  $0,23 \pm 0,045$  Гц и периодом  $2,33 \pm 2,35$  с (см. рис. 2). Частотный диапазон НПВ определен в выборках из 1500 RR-интервалов ( $r = -0,24—0,5$ ,  $p < 0,05$ ). Клинически у каждого больного СД 1-го типа с НПВ (100%) это сопровождалось стандартной клинической симптоматикой: астенией с повышенной истощаемостью внимания, диффузной головной болью и несистемными головокружениями, вечерними подъемами температуры тела, инсомнией и другими надсегментарными расстройствами при средней и сильной корреляции ( $r = 0,540—0,734$ ). У пациентов с описанными особенностями периферическая автономная регуляция пейсмекерной активности СУ при СД 1-го типа с НПВ была наиболее угнетенной за счет уменьшения амплитуды и симпатических, и парасимпатических флуктуаций ( $\sigma_m$ ,  $\sigma_s$ ). В спектральном анализе парасимпатическая доля (HF%) изменена из-за включения НПВ в высокочастотный диапазон, хотя по статистическим показателям РКГ амплитуда парасимпатических волн ( $\sigma_s$ ) была наименьшей, в единицах миллисекунд (см. табл. 2). По совокупности клинических и параклинических данных можно считать НПВ при неинвазивном анализе ВСР не просто дополнительным инструментальным автономным маркером декомпенсации СД, но и наиболее чувствительным показателем в сравнении

со стандартными лабораторными признаками диабетического эндотоксикоза. А.В. Садырин [18] обнаружил такую же значимость этих флуктуаций с воспалительными сдвигами в периферической крови и иммунными нарушениями у онкологических больных.

У всех больных СД 2-го типа исходно в покое и при проведении проб значимые ( $Z = 2,1-9,3$ ) различия с группой контроля получены почти по всем показателям РКГ (см. табл. 1). Зарегистрировано уменьшение ВСП по средним значениям статистических данных SDNN,  $\sigma_1$ ,  $\sigma_2$ ,  $\sigma_3$ . Выявлено значительное (в 4 раза) снижение парасимпатических s-волн при высокой значимости различий ( $Z = 9,3$ , см. табл. 1). Симпатические волны также оказались низкоамплитудными с высокой значимостью ( $Z=9,1$ ). Гуморально-метаболические

флуктуации тоже были достоверно низкоамплитудными ( $Z=7,9$ , см. табл. 1). В пробах динамика ВСП при СД 2-го типа также была ниже, чем в группе контроля. Наименьшая динамика при СД 2-го типа отмечена по значениям парасимпатических волн ВСП ( $\sigma_3$ ). Реактивность у больных СД 2-го типа, как и при СД 1-го типа, 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, стало гуморально-метаболическое неэффективное воздействие в СУ (VLF%). Наименьшими же значениями представлен вклад парасимпатических колебаний (HF%) в тотальный спектр за счет увеличения плотности в диапазоне VLF%. Эти

**Таблица 3. Показатели ВСП у больных СД2 без НПВ (n = 85) — верхняя строка, СД2 с НПВ (n = 78) — нижняя строка (M ± σ)**

Показатели ВСП (в секундах и процентах)	Исходная РКГ в положении лежа — Ph	Модифицированная проба Вальсальвы—Бюркера — Vm—	Гуморальная проба Ашнера—Даньини — pA	Симпатическая активная ортостатическая проба — Aop	Нагрузочная проба с физической нагрузкой — PWC <sub>120</sub>
RR(NN) с — средний интервал	0,863 ± 0,1 0,827 ± 0,1 <b>Z = 1,3</b>	0,869 ± 0,1 0,839 ± 0,1 <b>Z = 0,9</b>	0,877 ± 0,1 0,848 ± 0,1 <b>Z = 0,7</b>	0,762 ± 0,1 0,741 ± 0,1 <b>Z = 0,3</b>	0,889 ± 0,1 0,849 ± 0,1 <b>Z = 1,3</b>
SDNNс — среднеквадр. отклонение всех RR-интервалов	<b>0,022 ± 0,01</b> <b>0,017 ± 0,01</b> <b>Z = 2,5</b>	<b>0,022 ± 0,01</b> <b>0,017 ± 0,009</b> <b>Z = 1,9</b>	0,021 ± 0,01 0,018 ± 0,01 <b>Z = 1,1</b>	0,019 ± 0,05 0,014 ± 0,08 <b>Z = 1,8</b>	0,021 ± 0,01 0,019 ± 0,01 <b>Z = 0,9</b>
$\sigma_3$ — среднеквадр. отклонение гуморально-метаболических волн ВСП	<b>0,015 ± 0,007</b> <b>0,011 ± 0,005</b> <b>Z = 3,3</b>	<b>0,015 ± 0,007</b> <b>0,011 ± 0,005</b> <b>Z = 2,6</b>	0,014 ± 0,008 0,012 ± 0,005 <b>Z = 1,3</b>	<b>0,013 ± 0,07</b> <b>0,010 ± 0,05</b> <b>Z = 2,3</b>	0,013 ± 0,008 0,011 ± 0,006 <b>Z = 1,6</b>
$\sigma_{тс}$ — среднеквадратичное отклонение симпатических волн ВСП	<b>0,009 ± 0,007</b> <b>0,006 ± 0,003</b> <b>Z = 3,1</b>	<b>0,009 ± 0,008</b> <b>0,006 ± 0,003</b> <b>Z = 2,7</b>	<b>0,010 ± 0,009</b> <b>0,006 ± 0,004</b> <b>Z = 2,0</b>	0,007 ± 0,05 0,006 ± 0,03 <b>Z = 1,2</b>	<b>0,008 ± 0,006</b> <b>0,007 ± 0,006</b> <b>Z = 2,2</b>
$\sigma_{сс}$ — среднеквадратичное отклонение парасимпатических волн ВСП	0,011 ± 0,01 0,010 ± 0,009 <b>Z = 0,9</b>	0,011 ± 0,01 0,010 ± 0,007 <b>Z = 0,9</b>	0,011 ± 0,01 0,010 ± 0,009 <b>Z = 0,5</b>	0,008 ± 0,01 0,007 ± 0,06 <b>Z = 0,03</b>	0,013 ± 0,01 0,012 ± 0,008 <b>Z = 1,0</b>
VLF% — спектральная доля гуморально-метаболических волн ВСП	<b>59,8 ± 21,4</b> <b>52,1 ± 16,4</b> <b>Z = 2,8</b>	58,3 ± 19,7 52,8 ± 20,1 <b>Z = 1,8</b>	55,7 ± 20,5 54,4 ± 18,3 <b>Z = 0,6</b>	<b>61,2 ± 21,9</b> <b>55,3 ± 19,0</b> <b>Z = 2,3</b>	45,2 ± 23,0 40,3 ± 21,3 <b>Z = 1,3</b>
LF% — спектральная доля симпатических волн ВСП	<b>17,2 ± 13,0</b> <b>13,0 ± 7,4</b> <b>Z = 1,9</b>	<b>18,9 ± 12,0</b> <b>15,10 ± 10,7</b> <b>Z = 2,3</b>	<b>19,8 ± 13,6</b> <b>14,4 ± 8,9</b> <b>Z = 2,4</b>	19,7 ± 14,5 20,2 ± 13,7 <b>Z = 0,5</b>	<b>20,1 ± 16,7</b> <b>14,8 ± 11,1</b> <b>Z = 2,0</b>
HF% — спектральная доля парасимпатических волн ВСП	<b>23,0 ± 20,0</b> <b>35,0 ± 18,3</b> <b>Z = 5,0</b>	<b>22,7 ± 19,2</b> <b>32,2 ± 20,4</b> <b>Z = 3,6</b>	<b>24,4 ± 18,6</b> <b>31,1 ± 18,2</b> <b>Z = 2,9</b>	<b>19,0 ± 20,3</b> <b>24,4 ± 19,1</b> <b>Z = 2,8</b>	<b>34,7 ± 21,4</b> <b>44,8 ± 21,8</b> <b>Z = 2,9</b>
$\Delta$ RR% — максимальная реакция ВСП относительно исхода	—	10,6 ± 9,6 5,0 ± 8,3 <b>Z = 0,3</b>	6,4 ± 5,8 4,1 ± 5,7 <b>Z = 0,4</b>	<b>-20,6 ± 8,4</b> <b>-18,0 ± 8,4</b> <b>Z = 2,1</b>	<b>-18,2 ± 11,2</b> <b>-15,6 ± 9,8</b> <b>Z = 2,0</b>

Примечание. В табл. 3 жирным шрифтом выделены значения критерия Z (аналог t для непараметрических выборок большого объема), при которых гипотеза равенства вариационных рядов отвергалась при  $p < 0,05$ .

изменения с высокой значимостью сохранялись во всех позициях. Уменьшилось влияние симпатической регуляции (LF%), различия были достоверными в большинстве проб (см. табл. 1). Таким образом, у больных СД 2-го типа по сравнению с группой контроля периферическая симпато-парасимпатическая регуляция значительно угнетена в целом (SDNN). По статистическим показателям ( $\sigma_s$ ) и частотной доле парасимпатического влияния (HF%) угнетение относилось в наибольшей степени к парасимпатическому фактору в СУ. При СД 2-го типа сформировалось недостаточное и патологическое обеспечение регуляции СУ в виде уменьшения ВСР, замедления максимальных реакций на стимулы ( $\Delta RR\%$ ) и продолжительного восстановления после их действия (tr), а также отличающееся от такового у здоровых людей реагирование на стимулы в пробах.

При сопоставлении показателей ВСР у больных СД 1-го и СД 2-го типа наиболее выраженная дизрегуляция в СУ, судя по критерию  $Z_3$  для оценки результата сравнения между СД 1-го и СД 2-го типа, оказалась при СД 2-го типа (см. табл. 1). Во всех пяти позициях стационарной РКГ показатели SDNN,  $\sigma_m$  и  $\sigma_s$  были достоверно наименьшими и даже гуморальный показатель  $\sigma_l$  был значимо ниже в Ph,  $PWC_{120}$ , что свидетельствовало о субклеточных изменениях в пейсмекерах СУ; это было показано нами при исследованиях ВСР при ишемической болезни сердца [6, 10]. Спектральное распределение влияния регулирующих факторов на пейсмекеры СУ сердца показало окончательный переход руководства ритмом на неэффективный гуморально-метаболический уровень (VLF%). При этом доля очень низкочастотных гуморальных колебаний была наибольшей за счет уменьшения автономного влияния в СУ (LF% и HF%) при недостаточных значениях  $Z_3$  при сравнении доли высокочастотного диапазона из-за включения в него НПВ, хотя показатели  $\sigma_s$  были все-таки наименьшими.

У больных СД 2-го типа описанные высокочастотные колебания были обнаружены в 78 (48%) случаях НПВ из низкоамплитудных удлинений 3—5 интервалов (табл. 3). При СД 2-го типа НПВ имели «пик» спектральной плотности при  $0,24 \pm 0,16$  Гц и период  $2,3 \pm 2,1$  с. У больных СД 2-го типа с НПВ ВСР была угнетена в большей степени, чем при СД 2-го типа без НПВ, за счет предельно низкой амплитуды m-волн (см. табл. 3). Несмотря на увеличение высокочастотной доли в спектре (HF%) за счет НПВ, регуляция в СУ осталась патологической с преобладанием, как и при СД 2-го типа без НПВ, медленного гуморального влияния, неспособного обеспечить быстрое реагирование ритма на меняющиеся условия жизнедеятельности. Максимальная реакция ( $\Delta RR$ , %) была значимо ниже в Aор и  $PWC_{120}$  при СД 2-го типа с НПВ.  $T_{AB}$  (с),  $T_r$  (с) не имели значимых различий в группах СД 2-го типа и СД 2-го типа с НПВ и соответствовали замедлению реактивности в группе СД 2-го типа в целом (см. табл. 1).

В связи с латентным началом СД 2-го типа, стертой клинической картины у половины пациентов заболевание выявляется через 10—15 лет после его на-

чала [19]. Как и при СД 1-го типа с НПВ, в обсуждаемой группе СД 2-го типа с НПВ у всех 78 больных были отмечены нарушения, которые клинически были соотнесены с проявлениями эндотоксикоза: диффузная головная боль, несистемные головокружения, астения, терморегуляционные и эмоционально-личностные изменения. При СД 2-го типа с НПВ были значимо повышенными интегральный показатель углеводного метаболизма ( $HbA_{1c}$   $10,8 \pm 1,85\%$ ), суточная протеинурия ( $0,258 \pm 0,4$  г/сут) и уровень мочевины в крови ( $6,32 \pm 2,0$  ммоль/л;  $p < 0,05—0,01$ ).

Стандартных, диагностически значимых клинико-параклинических кардиоваскулярных расстройств в обсуждаемых группах больных СД 1-го и СД 2-го типа не было, что свидетельствовало об опережающей манифестации дизрегуляторных нарушений в СУ. Результаты исследования свидетельствуют о том, что анализ периферической автономной регуляции пейсмекерной активности СУ высокочувствителен, содержит вегетативные маркеры эндотоксикоза и декомпенсации, характеризует патологические сдвиги в автономной регуляции сократительной деятельности сердца и формируется до диагностического дебюта сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 1-го и СД 2-го типа, что переоценить невозможно.

## Выводы

1. При ритмокардиографии высокого разрешения у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа выявлены разновариантные периферические нарушения автономной и гуморально-метаболической регуляции пейсмекерной активности синусного узла сердца в виде снижения статистических показателей вариабельности сердечного ритма, а также уменьшения и замедления ее реакций. В спектральном же соотношении регулирующих факторов найдено патологическое перераспределение влияний за счет угнетения нормального преобладания быстрого симпато-парасимпатического влияния и усиления неэффективного гуморально-метаболического воздействия на пейсмекерную автоматическую активность синусного узла.

2. У пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа на фоне декомпенсации определены высокочастотные волны вариабельности сердечного ритма в спектральных диапазонах  $0,23 \pm 0,045$  и  $0,24 \pm 0,16$  Гц, патологически отличающиеся от нормальных парасимпатических удлинений RR-интервалов, умеренно и сильно коррелирующие с клиническими и параклиническими симптомами диабетического эндотоксикоза, по видимому вследствие накопления в гуморальных средах продуктов измененного метаболизма.

3. Найденные дизрегуляции синусного узла сердца являются предикторами кардиоваскулярного неблагополучия при сахарном диабете 1-го и 2-го типа, представленные же особенности непарасимпатической волновой структуры вариабельности сердечного ритма можно считать автономными предикторами и маркерами диабетической декомпенсации и эндотоксикоза.



## ЛИТЕРАТУРА

- Maser R.E., Mitchell B.D., Vinik A.I. et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabet. Care.* 2003; 26: 1895—901.
- Wu J.S., Yang Y.C., Lin T.S. et al. Epidemiological evidence of altered cardiac autonomic function in subjects with impaired glucose tolerance but not isolated impaired fasting glucose. *J. Clin. Endocrinol.* 2007; 92: 3885—9.
- Beijers H.J., Ferreira I., Bravenboer B. et al. Microalbuminuria and cardiovascular autonomic dysfunction are independently associated with cardiovascular mortality: evidence for distinct pathways: the Hoom Study. *Diabet. Care.* 2009; 32: 1698—703.
- Pop-Busui R., Evans G.W., Gerstein H.C. et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabet. Care.* 2010; 33: 1578—84.
- Hsiao J.Y., Tien K.J., Hsiao C.T. et al. The relationship between diabetic autonomic neuropathy and diabetic risk factors in a taiwanese population. *J. Int. Med. Res.* 2011; 39 (4): 1155—62.
- Mironova T., Mironov V. *Clinical Analysis of Heart Rate Variability.* 2000.
- 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—65.
- Baselli G., Porta A., Ferrari G. Models for the Analysis of Cardiovascular Variability Signals. In: *Heart Rate Variability* / Eds. M. Malik, A. Camm. New York: Futura Publishing Company, Inc. Armonk; 1995: 135—46.
- Akselrod S. Components of Heart Rate Variability. In: *Heart Rate Variability* / Eds. M. Malik, A. Camm. New York: Futura Publishing Company, Inc. Armonk; 1995: 147—64.
- Zemaityte D., Kesaitė R., Varoneckas G. Automic heart control evaluation using longterm recording of RR-intervals. В кн.: *Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий: Материалы Международного симпозиума.* М.: Крук; 1999: 133—5.
- Wielder W. The law of initial value in neurology and psychiatry. *J. Ment. Dis.* 1957; 125: 73—86.
- Warner H.R., Russell R.O. Effect of combined sympathetic and vagal stimulation on heart rate in the dog. *Circ. Res.* 1969; 24: 567—73.
- Alalabovskii V., Vasilenko D., Maslov A. Mean molecule peptides of plasma and blood serum. *Klin. Lab. Diagn.* 2005; 2: 21—2.
- Грекова Т.И. Эффективность медикаментозной терапии и состояние совокупности олигопептидов сыворотки крови при острой коронарной недостаточности: Дисс. ... д-ра мед. наук. Воронеж; 1993.
- Петросян Э.А., Неделько Н.А., Хаде А.Х. и др. Диагностическая ценность оценки проницаемости мембран эритроцитов в качестве критерия интоксикационного синдрома. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2001; 8: 5—8.
- Иванов П.А., Гришин А.В., Сыромятникова Е.Д. и др. Динамика среднемoleкулярных пептидов сыворотки крови в прогнозировании течения острого панкреатита. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 1999; 6: 32—5.
- Leypoldt J.K., Burkart J.M. Small-solute and middle-molecule clearances during continuous flow peritoneal dialysis. *Adv. Perit. Dial.* 2002; 18: 26—31.
- Садырин А.В. Иммунологические и вегетативные нарушения у больных с церебральными опухолями при лучевой терапии: Дисс. ... канд. мед. наук. Челябинск; 2008.
- Rydén L., Grant P.J., Anker S.D. et al. 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). *Eur. Heart J.* 2013; 34 (39): 3035—87.

## REFERENCES

- Maser R.E., Mitchell B.D., Vinik A.I. et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabet. Care.* 2003; 26: 1895—901.
- Wu J.S., Yang Y.C., Lin T.S. et al. Epidemiological evidence of altered cardiac autonomic function in subjects with impaired glucose tolerance but not isolated impaired fasting glucose. *J. Clin. Endocrinol.* 2007; 92: 3885—9.
- Beijers H.J., Ferreira I., Bravenboer B. et al. Microalbuminuria and cardiovascular autonomic dysfunction are independently associated with cardiovascular mortality: evidence for distinct pathways: the Hoom Study. *Diabet. Care.* 2009; 32: 1698—703.
- Pop-Busui R., Evans G.W., Gerstein H.C. et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabet. Care.* 2010; 33: 1578—84.
- Hsiao J.Y., Tien K.J., Hsiao C.T. et al. The relationship between diabetic autonomic neuropathy and diabetic risk factors in a taiwanese population. *J. Int. Med. Res.* 2011; 39 (4): 1155—62.
- Mironova T., Mironov V. *Clinical Analysis of Heart Rate Variability.* 2000.
- 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—65.
- Baselli G., Porta A., Ferrari G. Models for the Analysis of Cardiovascular Variability Signals. In: *Heart Rate Variability* / Eds. M. Malik, A. Camm. New York: Futura Publishing Company, Inc. Armonk; 1995: 135—46.
- Akselrod S. Components of Heart Rate Variability. In: *Heart Rate Variability* / Eds. M. Malik, A. Camm. New York: Futura Publishing Company, Inc. Armonk; 1995: 147—64.
- Zemaityte D., Kesaitė R., Varoneckas G. Automic heart control evaluation using longterm recording of RR-intervals. В кн.: *Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий: Материалы Международного симпозиума.* М.: Крук; 1999: 133—5.
- Wielder W. The law of initial value in neurology and psychiatry. *J. Ment. Dis.* 1957; 125: 73—86.
- Warner H.R., Russell R.O. Effect of combined sympathetic and vagal stimulation on heart rate in the dog. *Circ. Res.* 1969; 24: 567—73.
- Alalabovskii V., Vasilenko D., Maslov A. Mean molecule peptides of plasma and blood serum. *Klin. Lab. Diagn.* 2005; 2: 21—2.
- Грекова Т.И. Эффективность медикаментозной терапии и condition of blood serum oligopeptides status at heart failure: Diss. Voronezh; 1993. (in Russian)
- Petrosyan E.A., Nedel'ko N.A., Khade A.H. et al. Diagnostic value of an assessment of the membranes permeability of erythrocytes as criterion of the intoxication syndrome. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2001; 8: 5—8. (in Russian)
- Ivanov P.A., Grishin A.B., Syromyatnikova E.D., et al. Dynamics of the middlemolecular peptides of blood serum in the forecasting of the sharp pancreatitis current. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova.* 1999; 6: 32—5. (in Russian)
- Leypoldt J.K., Burkart J.M. Small-solute and middle-molecule clearances during continuous flow peritoneal dialysis. *Adv. Perit. Dial.* 2002; 18: 26—31.
- Sadyrin A.V. *Immunological and autonomic breaches in patients with cerebral tumors at the radiological therapy: Diss.* Chelyabinsk; 2008. (in Russian)
- Rydén L., Grant P.J., Anker S.D. et al. 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). *Eur. Heart J.* 2013; 34 (39): 3035—87.

Поступила (received) 30.08.14