

Т.Е.Чернышова

ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ КАРДИАЛЬНАЯ АВТОНОМНАЯ НЕЙРОПАТИЯ ПРЕДИКТОРОМ СМЕРТНОСТИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ?

Кафедра внутренних болезней с курсом ПТ (зав. — проф. Л.Т.Пименов)

Ижевской государственной медицинской академии

В статье приводятся результаты ретроспективного анализа кардиальной автономной нейропатии 98 больных сахарным диабетом 1 типа, умерших за период 1994-2000 годов. Получены доказательства, что кардиальная автономная нейропатия является независимым фактором риска летальности больных сахарным диабетом 1 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, кардиальная автономная нейропатия, смертность.

IS THE HEART AUTONOMY NEUROPATHY PREDICTOR OF DIABETES PATIENT'S MORTALITY?

T.E.Chernyshova

The results of retrospective analysis of the heart autonomy neuropathy of 98 first type diabetes patient's, died sinse 1994 till 2000, are presented in the article. It was proved that the heart autonomy neuropathy is an independent risk factor of the first type diabetes patient's mortality, and the most subsstantial prognosis characteristic were discovered.

Key words: first type diabetes, the heart autonomy neuropathy, mortality.

Автономная нервная система (АНС) — одна из ведущих гомеостатических систем, обеспечивающих адаптацию организма к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды. Наиболее частым и прогностически неблагоприятным проявлением дисфункции АНС у больных сахарным диабетом является кардиальная автономная нейропатия (КАН). Ее частота у больных сахарным диабетом 1 типа достигает 73% [2]. Большой практический интерес представляет возможность прогностического значения КАН в контексте летальных исходов этой группы больных.

В ряде исследований выявлена взаимосвязь дисфункции АНС и повышенной смертности больных с хроническими заболеваниями печени [8], острым инфарктом миокарда [10, 15, 16], хронической ишемической болезнью сердца [15, 16], хроническим алкоголизмом [5]. Роль, которую играет КАН в развитии внезапной сердечной смерти больных сахарным диабетом, неоднократно была предметом обсуждений [1, 11, 17]. Однако в этой проблеме больше вопросов, чем решений. Не ясно, является ли КАН независимым предиктором летальности или ее роль опосредована прогрессированием поздних сосудистых осложнений диабета? Может ли изучение КАН найти ответы на вопросы: почему далеко не все больные диабетом «доживают» до развития ХПН и уремии, а при сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы — до формирования сердечной недостаточности?

В последние годы опубликованы результаты нескольких проспективных исследований, в которых оценивалось значение КАН в прогнозе летальных исходов больных сахарным диабетом (табл. 1).

Анализ данных, полученных в исследованиях, подтвердил более высокую и статически значимую смертность больных с КАН: по средним значениям 24,2% против 3,9%, т.е. 6:1. Показано, что 50% больных с КАН погибают в течение 2,5 лет после ее диагностики [11,

14]. Однако в большинстве исследований наблюдались больные с длительной историей сахарного диабета, наличием осложнений и сопутствующих заболеваний. Оценивалась общая смертность без выделения случаев внезапной и скоропостижной сердечной смерти, летальных исходов связанных с осложнениями диабета и сопутствующими заболеваниями. Кроме того, методы оценки состояния АНС были, как правило, основаны на анализе R-R интервалов либо вариабельности пульса (по типу bit to bit) с проведением 1-3 нагрузочных тестов. В связи с этим не представлялось возможным дать количественную характеристику тонууса симпатического и парасимпатического отделов АНС, оценить уровень центрального звена ее регуляции. Кроме того, оценка функционального состояния симпатической нервной системы по динамике артериального давления (АД) на ортопробу или изометрическую нагрузку является весьма приблизительной, а на ранних стадиях ее дисфункции — малоинформативной.

Rathmann W.C. с коллегами [14] сделали попытку проконтролировать контингент больных, исключив из исследования лиц с тяжелой почечной и сердечно-сосудистой патологией, и подобрав контрольную группу больных, репрезентативную по полу, возрасту и тяжести заболевания. Результаты исследования показали статистически значимую разницу в частоте летальных исходов у больных с наличием и отсутствием КАН.

В мультицентровом эпидемиологическом исследовании PEDCS, опубликованном в 1996 году, эти данные не были подтверждены [13]. Исследование проводилось 10 лет и заключалось в дискретном мониторинге течения сахарного диабета у больных, заболевших в детском возрасте. Использовался клинический протокол ДССТ с оценкой клинических проявлений КАН и значений коэффициента Е/І. Из данных, приведенных в таблице, следует, что смертность среди больных с КАН в 4 раза выше, чем при ее отсутствии. Относительный риск смертнос-

ти составил 4,03. При введении поправок на артериальную гипертензию, ИБС, диабетическую нефропатию, самостоятельное значение КАН, как предиктора смертности в анализируемой группе больных, подтверждено не было.

дечных сокращений, истинный сердечный ритм (intrinsic); значения моды (Mo) — наиболее часто регистрируемых значений кардиоинтервалов; частота моды (чMo) — число кардиоинтервалов, соответствующих

Таблица 1.

Смертность больных сахарным диабетом с КАН (КАН+) и при ее отсутствии (КАН-)

Авторы	Продолжительность наблюдения	Смертность (n, от числа обследованных)		p
		КАН+(n, %)	КАН-(n, %)	
Navarro X.et al., 1980	3,3 (1-7,3)	41/175 (23%)	2/57 (4%)	0,05
Sampson M.et al., 1990	10	18/49 (37%)	4/38 (9%)	0,05
O'Brien I.et al., 1991	5	23/84 (27%)	21/422 (5%)	0,05
Ewing D. et al., 1991	3	10/32 (31%)	3/39 (8%)	0,05
Jermendy Y.et al., 1991	5	12/30 (40%)	1/23 (4%)	0,05
Rathmann W et al., 1993	8	8/35 (24%)	1/35 (3%)	0,05
Luft D. et al., 1993	8 (6-10)	7/34 (21%)	1/19 (5%)	0,05
REDCS, 1996	10	9/88 (9,1%)	9/399 (2,3%)	0,05
Общее	x: 6,5	128/527 (24,2%)	41/1032 (3,9%)	

Материалы и метод исследования

Для анализа прогностического значения КАН проведена ретроспективная оценка ее характеристик у 98 больных сахарным диабетом 1 типа, умерших в Удмуртии за период 1994-2000 г.г. Все больные умерли в стационарах республики, из них 13 человек (13,3%) в эндокринологических отделениях, 57 человек (58,2%) в отделениях реанимации городских и центральных районных больницах. Средний возраст умерших — 36,2±4,1 год. Продолжительность заболевания колебалась от 8 до 23 лет. У всех больных прижизненно была диагностирована диабетическая ретинопатия и нефропатия (III стадии — 43 случая, IV стадии — 37 случаев, V стадии — 18 случаев). Ишемическая болезнь сердца диагностирована у 10 человек (10,2%), диагноз был поставлен за 1-3 года до летального исхода. Синдром артериальной гипертензии зарегистрирован у 53 больных (58%), из них только 24 человека постоянно получали антигипертензивную терапию ингибиторами АПФ и диуретиками (арифон). Во всех случаях за 2-8 лет до смерти в амбулаторной карте был поставлен диагноз диабетической полинейропатии, у 11 человек зарегистрирован синдром диабетической стопы. На момент последней госпитализации в стационар количество диагностированных случаев синдрома диабетической стопы возросло до 32 (32,7%).

Контрольную группу составили 25 больных сахарным диабетом 1 типа в возрасте 28-40 лет с продолжительностью заболевания от 16 до 24 лет, имеющие сопоставимую с основной группой частоту поздних осложнений диабета.

Анализировались клиничко-лабораторные характеристики течения сахарного диабета представленные, согласно медико-экономических стандартов, в историях болезни и амбулаторных картах. КАН оценивалась на основании данных спектрального и автокорреляционного анализа сердечного ритма по Р.М. Баевскому (1988). Анализировался ряд показателей: средняя частота сер-

значению моды, в процентах к общему числу кардиоинтервалов; вариационный размах (BP) — разница между длительностью максимального и минимального кардиоинтервала. Рассчитывался индекс напряжения регуляторных систем (ИНРС) и индекс вегетативного равновесия (ИВР).

Дополнительно анализировались наличие и характер нарушений возбудимости и проводимости сердца, наличие депрессии и дисперсии QT. Синдром удлиненного интервала QT оценивался после коррекции интервала (QT_к) по формуле Базетта.

Статистическая обработка данных проведена с помощью стандартных пакетов прикладных программ Microsoft Excel. Анализ количественных переменных основывался на различиях средних арифметических совокупностей. В случае двух несвязанных выборок использовался t-критерий с отдельной оценкой дисперсии для независимых групп и непараметрический критерий Манна-Уитни. Нулевая гипотеза об отсутствии существенного различия между группами или признаками отвергалась при уровне значимости 0,05.

Полученные результаты

При анализе летальных исходов самую большую группу составили умершие с диагнозом сепсис — 44,9% случаев. Развитие сепсиса у большинства больных было связано с гнойно-некротической формой синдрома диабетической стопы. Только у 9% больных прижизненно сепсис был подтвержден лабораторными методами. Из клинических маркеров сепсиса регистрировались пневмония, анемия, легочно-сердечная недостаточность. У каждого третьего больного этой группы гнойно-некротические изменения тканей стопы не сопровождалась системной воспалительной реакцией. В 2-х случаях непосредственной причиной смерти был инфекционно-токсический шок.

У 32 больных причиной летального исхода явился инсульт и острый инфаркт миокарда. Инфаркт миокарда в большинстве анализируемых случаях был

трансмуральным и сопровождался, как правило, умеренным или интенсивным болевым синдромом. Лишь у девяти больных зарегистрирована безболевого форма инфаркта миокарда. Важно подчеркнуть, что из 57 протоколов вскрытия в 46 случаях (80,7%) патологоанатомами зарегистрирован атеросклеротический кардиосклероз. У 38 человек выявлены атеросклеротические изменения аорты. Прижизненно атеросклероз был диагностирован у 2 человек.

При ретроспективном восстановлении характеристик КАН во всех случаях выявлено снижение ВР и повышение чМо. В 81 случае на протяжении 1-3 лет до смерти ВР снижалась до 0,06 и менее секунд, что сопровождалось повышением чМо. Динамика показателей отражала формирование «жесткого» (ригидного) сердечного ритма и срыв систем адаптации. Сдвиг вегетативного равновесия «влево», повышение значений ЧСС и АД расценивались как гиперсимпатикотония, что сопровождалось повышением значений ИНРС на 80-230% ($p < 0,001$). Таким образом, у всех умерших была диагностирована КАН.

Частота КАН в контрольной группе по данным вариационной кардиоинтервалографии составила 52%. Во всех случаях ВР превышал 0,1 секунды, а чМо колебалось от 40 до 70%.

На рис. 1 приведена динамика чМо у Э., 39 лет, больного сахарным диабетом 1 типа. Диагноз поставлен в 1985 году. В 1990 году диагностирована непролиферативная диабетическая ретинопатия, в 1993 году — ее препролиферативная стадия.

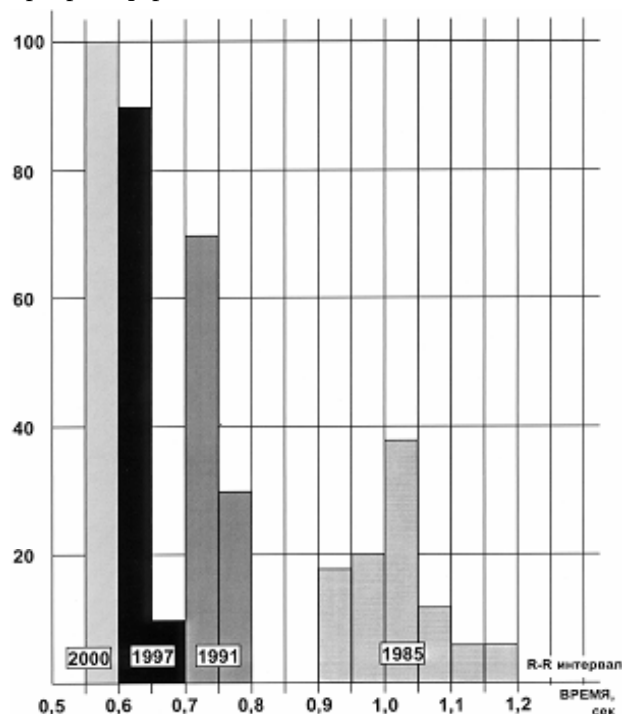


Рис. 1. Динамика чМо у Э., больного сахарным диабетом I типа

Микроальбуминурия выявлена в 1989 году, протеинурия — в 1992 году, что сопровождалось нестойким гипертензионным синдромом. В 1997 году развивается

стойкий гипертензионный синдром, регистрируется хроническая почечная недостаточность. При ретроспективном анализе характеристик КАН, выявлено прогрессирующее снижение ВР и повышение чМо, повышение числа сердечных сокращений. На протяжении последних двух лет 1998-2000 г.г. регистрируется ригидный сердечный ритм, синусовая тахикардия более 100 ударов в минуту, синдром удлинённого интервала QT и дисперсия интервала QT. Лабораторно-инструментальные методы исследования, проведенные за 5 месяцев до летального исхода, включая УЗИ сердца, позволили диагностировать диастолическую дисфункцию миокарда левого желудочка, ишемическую болезнь сердца. Не зарегистрировано повышения концентрации холестерина, β -липопротеидов, триглицеридов в крови.

В мае 2000 года больной умер. Патологоанатомический диагноз: Сахарный диабет (атрофия, гиалиноз островков Лангерганса). Атрофия поджелудочной железы. Диффузный гломерулосклероз. ХПН II. Дистрофия и венозное полнокровие внутренних органов. Туберкулома в фазе активности в бифуркационных лимфоузлах. Гнойная деструктивная пневмония. Альвеолярный отек легких. Явления атеросклеротического кардиосклероза. Атеросклероз восходящей части аорты. Непосредственной причиной смерти определена легочно-сердечная недостаточность.

Можно предположить, что дополнительное, а может быть и основное значение в летальном исходе заболевания имела электрическая нестабильность миокарда (удлинение QT интервала, дисперсия QT интервала) на фоне «ригидного» сердечного ритма и декомпенсации диабета, связанной с деструктивной пневмонией.

Наиболее ранней и статистически значимой характеристикой КАН зарегистрированной у всех умерших, которым в отделениях реанимации проводился суточный мониторинг ЭКГ, было снижение циркадного индекса ЧСС день/ночь. Несмотря на различия средних значений ЧСС в каждом конкретном случае (в связи с экстрасистолией, мерцательной аритмией), соотношение ЧСС день/ночь на протяжении последних дней жизни больных в большинстве случаев были сопоставимы и составили $1,09 \pm 0,06$ против $1,21 \pm 0,03$ ($p = 0,022$) в контрольной группе.

При анализе ЭКГ зарегистрирована высокая частота синдрома удлинённого интервала QT_к и дисперсии интервала QT (табл. 2). Спектральный анализ сердечного ритма с применением методов математического моделирования позволили выявить самостоятельное прогностическое значение дисперсии интервала QT_к как предиктора внезапной и скоростной смерти больных сахарным диабетом. В 9 случаях у больных тахикардией и синдромом удлинённого интервала QT_к при последнем поступлении в стационар на протяжении 1-4 суток до смерти зарегистрирован подъем ST интервала в сочетании с глубоким отрицательным зубцом Т, как правило, в I, avL, V₄-V₆ отведениях на протяжении 1-4 суток до смерти. По данным патологоанатомического исследования инфаркт миокарда не был подтвержден.

Изменения ЭКГ у больных сахарным диабетом с КАН

Показатели	Больные (25 человек)	Умершие (98 человек)
1. Изменения сегмента ST:		
— снижение ST,	6 (24%)	21 (21,4%)
— псевдокоронарный подъем интервала ST	1 (4%)	19 (19,4%)
2. Изменения зубца T:		
— увеличение амплитуды положительного зубца T	6 (24%)	37 (37,7%)
— инверсия зубца T	6 (24%)	9 (9,2%)
3. Изменение сегмента QT:		
— дисперсия интервала QT	2 (8%)	40 (40,8%)
— синдром удлинённого интервала QT	3 (12%)	52 (53,1)

Обсуждение результатов

Целью настоящего исследования явился анализ причин расхождения клинических и патологоанатомических диагнозов, а также проблемы, связанные с определением непосредственной причины смерти у умерших, больных сахарным диабетом. Во всех случаях, вне зависимости от непосредственной причины смерти, ретроспективно выявлена КАН. Практически во всех случаях КАН сочеталась с атеросклеротическим кардиосклерозом, который у ряда больных прижизненно не был диагностирован.

Характерной особенностью КАН считается безболевая форма ишемической болезни сердца [1, 11, 17]. В настоящем исследовании у умерших, больных сахарным диабетом 1 типа с диагностированной ИБС, напротив, регистрировался болевой синдром, который в большинстве случаев характеризовался как интенсивный.

В последние годы обсуждается самостоятельное значение КАН в повышении риска внезапной смерти [9, 12, 13]. Одной из причин внезапной смерти является синдром удлинённого интервала QT, представляющего собой сочетание удлинённого интервала QT и угрожающих жизни полиморфных желудочковых экстрасистол. При этом происходит приближение «ранимой» фазы к потенциальному эктопическому очагу с развитием феномена «R на T» и последующим возникновением тахикардии или фибрилляции желудочков — непосредственной причины внезапной смерти.

Существует два наиболее изученных патогенетических механизма аритмий при синдроме удлинённого QT интервала, которые могут быть взаимосвязаны с КАН. Первый механизм обусловлен повышенной чувствительностью миокарда к аритмогенному эффекту катехоламинов [6, 17]. Известно, что денервационная гиперчувствительность является характерной особенностью дегенерации симпатических нервов [6, 7, 11] и связана с повышенной чувствительностью сердца и сосудов к α и β -адренэргическим агонистам. Второй патофизиологический механизм, выдвинутый в последние годы, — дисбаланс симпатической нервной системы вследствие асимметрии вегетативной иннерва-

ции, что нашло морфологическое подтверждение в работах танатологов [3].

Определенный интерес представляет прогностическое значение дисперсии QT интервала (разницы между максимальными и минимальными значениями QT, измеренными в 12 стандартных отведениях ЭКГ). Предполагается, что дисперсия QT интервала характеризует электрическую гетерогенность желудочковой реполяризации, играющей важную роль в патогенезе желудочковых аритмий и фибрилляции сердца. Исследований в этом направлении у больных сахарным диабетом не проводилось.

Внедрение холтеровского мониторинга ЭКГ позволило выявить высокую значимость электрической нестабильности миокарда как непосредственной причины внезапной сердечной смерти и акцентировало внимание исследователей на роли симпато-адреналовой системы в ее развитии. Однако, несмотря на почти полувековую историю изучения катехоламинов и роли АНС, их непосредственное участие в развитии внезапной сердечной смерти и многие конкретные механизмы реализации их дисфункции в патогенезе внезапной смерти остаются неясными.

Крупномасштабное исследование роли симпато-адреналовой системы, как фактора риска внезапной смерти, было выполнено в институте кардиологии им. Л.А. Мясникова под руководством А.М. Вихерта в 1985-1993 годах. Выявлено, что при внезапной смерти имеют место резкие изменения содержания катехоламинов (КА) как в центральных, так и в периферических отделах симпато-адреналовой системы. Сделано заключение, что истощение запасов норадреналина в ЦНС и сердце — ключевой биохимический механизм патогенеза внезапной смерти.

Исследование, проведенное З.М. Киселевой, позволило уточнить представление о кардиотоксичности КА. Известно, что норадреналин — основной амин сердца, играющий ведущую роль в обеспечении сократительной способности миокарда. Преобладание концентрации адреналина энергетически менее выгодно и сопровождается повышением потребности в кислороде. Это создает условия для развития метаболической и энергетической нестабильности миокарда. Внезапная сердеч-

ная смерть подготавливается, очевидно, предшествующим периодом напряжения симпато-адреналовой системы. Быстрое и значительное снижение содержания КА в центральной нервной системе и сердце, способствует срыву адаптации [4]. Кроме того, с возрастом происходит инволюция нервных сплетений сердца, в результате чего после 30-40 лет плотность адренэргических рецепторов миокарда снижается. Дополнительную роль играют процессы неферментативного гликирования адренэргических рецепторов, как патогенетического фактора снижения их аффинитета.

Момент наступления смерти во многом определяется генетически детерминированной мощностью автономной нервной системы, включающей процессы обмена КА, в том числе синтез и депонирование нейромедиаторов и сопровождается сдвигом физиологической константы норадреналин/адреналин.

Литература:

1. Балаболкин М.И. Диабетология. — М.: Медицина, 2000.
2. Васюкова Е.А., Минкин С.А. Автономная сердечная нейропатия у больных инсулиндефицитным диабетом // Пробл.эндокринологии, 1985. — № 1. — С. 90-14.
3. Витер В.И. Патоморфология периферической системы в аспекте судебно-медицинской диагностики. — Ижевск, 1992.
4. Киселева З.М. Симпато-адреналовая система и внезапная смерть: Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1993.
5. Day C.P., James O.F., Bitter T.J., Campbell R.W. QT prolongation and sudden cardiac death in patients with alcohol liver disease // Lancet, 1992. — V. 341. — P. 1423-1428.
6. Eokherd D.L., Harkind S.W., Frisch J.M. et.al. Baroreflex control of plasma norepinephrine and heart period in healthy subjects and diabetic patients // J.Clin.Inverst., 1986. — V. 78. — P. 366-374.
7. Ewing D.J. Autonomic neuropathy. In: Pickup J.C., Williams Y. eds. Chronic complications of diabetes // Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1994. — P. 124-136.
8. Hendricke M.T., Thuluvath P. J., Triger D.R. Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease // Lancet, 1992. — V. 339. — P. 1462-1464.
9. Jermendy Yy., Hardittai S. A diabetes autonom neuropathia vizsgalata szamitogeppel // Diabetol. Hung., 1995. — № 3. — S. 23-26.
10. Kjellgren O., Gomes J.A. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in myocardial infarction // Am. Heart J., 1993. — V. 125. — P. 204-215.
11. Kempler P. / Neuropathies — Budapest et al.: Springer Verlag, 1997.
12. O'Drien L.A., McFadden J.P., Corral R.J. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin independent diabetes // Q.J. Med., 1991. — S. 495-502.
13. Orchard T.J., Lloyd C.E., Maser P. E., Kuller L.N. Why does diabetic autonomic neuropathy predict IDDM mortality: analysis from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study // Diab. Res. Clin..Pract., 1996. — V.34, Suppl. — S. 165-171.
14. Rathmann W., Ziegler D., Jahnke M. et.al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy // Diab.Med., 1993. — V.10. — P. 820-824.
15. Takashi B., Kurita A., Noritake M. et.al. Heart rate variability in patients with diabetes mellitus ischemic heart disease and congestive heart failure // J. Electrocardiol., 1992. — № 25. — P. 79-88.
16. Van Ravenswaaij-Arts C.M.A., Kollee L.A.A., Horman J.C.W. et. al. Heart rate variability // Ann. Intern. Med., 1993. — V. 118. — P. 436-447.
17. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropath: prognosis, diagnosis and treatment // Diab. Metab. Rev., 1994. — V.10. — P. 339-384.

Выводы:

1. КАН — частое осложнение сахарного диабета, которое регистрируется при ретроспективном анализе у 100% умерших, больных сахарным диабетом 1 типа.

2. КАН может иметь самостоятельное значение как фактор риска внезапной и скоропостижной смерти больных сахарным диабетом, что необходимо учитывать в случаях расхождения клинических и патологоанатомических диагнозов.

3. Наиболее значимыми характеристиками КАН, как предиктора летальных исходов больных сахарным диабетом 1 типа, являются: снижение циркадного индекса ЧСС день/ночь, формирование «фиксированного» сердечного ритма в сочетании с дисперсией интервала QT и синдромом удлинённого интервала QT.