

На правах рукописи

Нуждина Евгения Валерьевна

**РОЛЬ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ПОЧЕК ПРИ
САХАРНОМ ДИАБЕТЕ В ФОРМИРОВАНИИ ДИЗРЕГУЛЯЦИЙ
ПЕЙСМЕКЕРНОЙ АКТИВНОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА СЕРДЦА**

14.01.04 – Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Челябинск – 2020

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Давыдова Евгения Владимировна**

Официальные оппоненты:

Смоленская Ольга Георгиевна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, заведующий кафедрой;

Синеглазова Альбина Владимировна - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, заведующий кафедрой.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГМА им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России).

Защита состоится « » декабря 2020 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.117.04 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 454092, г Челябинск, ул. Воровского, 64.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: <http://www.chelsma.ru/>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

А.И. Сеницкий

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Серьезной проблемой общественного здравоохранения является высокое бремя основных неинфекционных заболеваний (НИЗ) в сокращении продолжительности здоровой жизни (План действий ВОЗ по профилактике и борьбе с неинфекционными заболеваниями в Европейском регионе ВОЗ, 2016-2025 гг. [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/342915/Comorbidity-report_R-web.pdf дата обращения: 16.09.2019). В настоящее время в клинической практике отмечено резкое увеличение числа больных всех возрастных групп с параллельно текущими хроническими заболеваниями - полипатиями (Шамурова Ю.Ю., Калев О.Ф. Полипатии: монография // Москва: Перо, 2019. 191 с.). НИЗ являются главной причиной снижения трудоспособности, качества жизни больных, а также смертности и инвалидизации населения.

Проблема сочетанной патологии имеет большое значение в комплексной оценке состояния здоровья населения, определении объема диагностических и лечебных мероприятий (Шпагина Л.Н. Формирование и особенности структуры заболеваемости шахтеров с профессиональной патологией периферической нервной и костномышечной систем // Гигиена и санитария. 2014; №3. С.37-39). В соответствии с документами ВОЗ, с четырьмя основными группами НИЗ будут связаны восемьдесят процентов смертей в XXI веке в развитых государствах и на первом месте останется сердечно-сосудистая патология, не менее актуальными будут онкологические, бронхолегочные заболевания и сахарный диабет (СД) (ВОЗ, шестьдесят третья сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения, Женева, 17–21 мая 2010 года, Резолюции и решения, приложение 4 [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63-REC1/A63_REC1-ru.pdf). Понятие «коморбидность» подразумевает общность этиологических факторов и патогенеза заболеваний, поэтому очевидна необходимость рассмотрения проблемы сердечно-сосудистой коморбидности у пациентов с СД, которая обусловлена нарастанием пандемии СД с последствиями в виде диабетических микро- и макроангиопатий -нефропатии, ретинопатии, ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний, заболеваний артерий нижних конечностей, хронической сердечной недостаточности. Данные осложнения и влекут за собой инвалидизацию и смертность при СД (Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. [и др.] Коморбидная патология в клинической практике. клинические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. 16(6). С. 5-56; Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. №1. С. 13-41).

По данным многих авторов, общепризнанным является тот факт, что уже в дебюте патологических состояний разных органов и систем определяется вегетативная дисфункция (Spallone V. On behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes // Diabetes Metab Res Rev. 2011. № 27. P. 639-65 и др.). Существенной является роль автономной нейропатии сердечно-сосудистой системы, как проявления диабетической вегетативной полинейропатии, повышающих риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 3 раза (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 // Diabetes Care 2003; 26:1895–1901 и др.). Автономная дисрегуляция синоатриального узла сердца (СУ), пейсмекера первого порядка в сократительной деятельности сердца, обязательно участвует в становлении ССЗ, осложняет течение СД, прогрессируя до вегетативной денервации СУ и увеличивая риск смерти от сердечно-сосудистых происшествий (Vinik

A.I., Casellini C., Parson H.K. [et al.] Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes: A Predictor of Cardiometabolic Events // *Front Neurosci.* 2018. №12. С. 591). В этих условиях изучение variability сердечного ритма (BCP) с помощью ритмокардиографии высокого разрешения (РКГ) может предоставить новые данные для ранней диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии у пациентов с сочетанной патологией (Ponikowski P., Spoletini I., Coats A.J.S. [et al.] Heart rate and blood pressure monitoring in heart failure // *Eur Heart J Suppl.* 2019;21(Suppl M):M13-M16; Task Force of ESC and NAS of PE. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // *Circulation*, 1996. № 93. P.1043-1065; Миронова Т.Ф., Миронов В.А., Ковин Е.А. Возможности ритмокардиографии высокого разрешения в аритмологии // *Уральский Медицинский Журнал.* 2019. 7(175). С. 5-11). В связи с этим, актуальным является изучение кинических данных о вариантах сочетаний значимых патологий, степени их выраженности и автономных дисрегуляциях СУ сердца у больных с коморбидностью на фоне СД.

Цель исследования

Оценить особенности дисрегуляций пейсмекерной активности синусового узла сердца при заболеваниях системы кровообращения и почек, коморбидных сахарному диабету и выявить критерии для скрининга кардиоваскулярной автономной нейропатии с помощью метода высокоразрешающей ритмокардиографии.

Задачи исследования

1. Изучить частоту распространенности болезней системы кровообращения и почек при сахарном диабете; оценить индекс коморбидности и факторы риска неинфекционных заболеваний в группах хронической болезни почек, ишемической болезни сердца, и нарушениях функции почек с ишемической болезнью сердца, коморбидных сахарному диабету.
2. Изучить автономную регуляцию пейсмекерной активности синусового узла сердца с помощью метода ритмокардиографии высокого разрешения при заболеваниях системы кровообращения и почек, коморбидных сахарному диабету.
3. Проанализировать структурно-функциональные показатели миокарда левого желудочка сердца и выявить взаимосвязи между ремоделированием и дисрегуляциями синусового узла сердца при заболеваниях системы кровообращения и почек, коморбидных сахарному диабету.
4. Оценить выраженность расстройств регуляции variability сердечного ритма при хронической болезни почек, при ишемической болезни сердца, и при нарушениях функции почек и ишемической болезни сердца, коморбидных сахарному диабету.
5. Разработать с помощью дискриминантного анализа и оценить практически математическую модель скрининга степени выраженности дисрегуляций variability сердечного ритма у изучаемых пациентов на основании ритмокардиографических критериев и изучить их связь с индексом коморбидности.

Методология и методы исследования

Дизайн исследования – одномоментное поперечное. Дизайн представлен на рисунке 1.

Исследование состояло из 4-х этапов. **I этап** - одномоментная комплексная клинко-лабораторная, инструментальная оценка объектов исследования в 2011-2012 годах, вошло 310 пациентов, госпитализированных в эндокринологическое отделение ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» (ЧОКБ) с СД в связи с отсутствием достижения индивидуальных целевых уровней гликемического контроля по HbA1C на амбулаторном этапе без признаков острых или хронических заболеваний в активной фазе, выделенных из 587 больных в соответствии с критериями исключения и практически здоровые лица – 41 человек из контрольной (К) группы. Всем лицам проведено РКГ-исследование с временным статистическим и спектральным анализом BCP в покое и пробах. Результаты анализа

ВСР у исследуемых больных с коморбидностью изучены сравнительно с К группой для выявления общих закономерностей дисрегуляций пейсмеркерной активности СУ. **На II этапе** изучаемые пациенты (n=310) в зависимости от сопутствующей патологии внутренних органов для обоснования роли коморбидности в ухудшении параметров ВСР были подразделены на четыре группы. Ввиду наибольшей значимости в отношении инвалидизации и смертности заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек и рассмотрения их в настоящее время в ключе единого патогенетического континуума, было проведено разделение пациентов клинически на группы в зависимости от наличия данных нарушений: *в 1 группу* вошли 130 пациентов без патологии почек и без ИБС. *Во 2-ю группу* - 102 пациента с ХБП(+ХБП) но без ИБС. *В 3-ю группу* вошли 47 пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения 1-3 ФК (+ИБС), но без патологии почек. *В 4-ю группу* вошли 31 пациент с ИБС и ХБП (+ИБС+ХБП). **На III этапе** пациенты (n=310) с помощью РКГ и ЭХО КГ исследований для оценки взаимосвязи кардиоваскулярной автономной нейропатии (КАН) и структурно-функциональных изменений сердца изучены в зависимости от наличия (КАН, n=94) или отсутствия КАН (КАН0, n=216), и от наличия ремоделирования миокарда ЛЖ (РМ, n=164) или отсутствия - нормальная геометрия (НГ, n=146). **На IV этапе** для оценки степени тяжести КАН и выявления наиболее информативных РКГ-показателей для её скрининга разработана математическая модель. Проведена проверка адекватности данной модели на новой выборке, составившей 102 пациента, не включенных в основную группу исследования и впервые проходивших РКГ исследование в лаборатории нейрокардиологии в ЧОКБ в 2016-2017 годах.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты получены на сертифицированном оборудовании: на биохимических анализаторах CobasIntegra 400RocheDiagnostic (Швейцария) и EcoTwentyCareDiagnostics (Германия), анализаторе D-10 Bio-Rad (Индия) для определения HbA1C, электрокардиографах «Мингограф» (ФРГ) и «Фукуда» (Япония), эхокардиографах VIVID 3, VIVID 4 (GE Medical System Ultrasound Service Engineering, Индия), VIVID 7 (GE Medical System Ultrasound Service Engineering, Норвегия), ритмокардиографе КАП-РК-01-«Микор» (регистрационное удостоверение № ФС-02262005/2447-06). Теория построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными в литературе данными других исследователей (Сунцов, Ю.И. и др., 2011; Spallone, V. et al., 2011; Vinik, A.I. et al., 2018). Идея базируется на исходной патогенетической близости и исключительной социальной значимости изучаемых патологий: нарушения функций почек, коронарной болезни сердца и сахарного диабета и роли сочетанной патологии и индивидуального коморбидного статуса в ухудшении параметров вариабельности сердечного ритма. Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике (Adriaanse, M.C. et al., 2016; Agashe, S. et al., 2018). Научные положения и выводы, изложенные в диссертации, основаны на результатах проведенного исследования и полностью соотносятся с целью и задачами работы, использованными методиками, адекватным применением необходимых методов статистического анализа. В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с использованием пакета прикладных компьютерных программ STATISTICA 10.0 (StatSoftInc.,USA), MSExcel и SPSS 17.0 для Windows (USA). Достаточный объем выборки, использование современных методов исследования, сертифицированного оборудования, современных статистических программ подтверждают достоверность полученных результатов.

Основные положения диссертационной работы представлены на конкурсах молодых учёных: в рамках 11 международной конференции «Young Active Research Endocrinology» (Мюнхен, 2009), на международной конференции «Клиническая нейрокардиология - 2012» (Челябинск, 2012 г), на VI Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 2013 г),

в финальном туре конкурса на лучшую научную работу в рамках I Терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной», I Всероссийской конференции молодых терапевтов (Москва, 2017 г), с устным докладом на секции молодых терапевтов в рамках 45ой Межрегиональной научно-практической конференции Российского научного медицинского общества терапевтов (Челябинск, 2018), с лекцией в рамках конференции «III Терапевтический форум "Мультидисциплинарный больной", III Всероссийская конференция молодых терапевтов» (Москва, 2019).

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Основная идея, планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования проводились совместно с научным руководителем Давыдовой Е. В. Цель и задачи сформулированы совместно с научным руководителем. Дизайн исследования разработан лично диссертантом. Анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме проведен лично диссертантом. Получение и интерпретация клинико-анамнестических данных осуществлялись совместно с сотрудниками отделения эндокринологии (заведующий отделением – к.м.н. Тюльганова В.Л.) ЧОКБ; инструментальные исследования проводились совместно с сотрудниками отделения нейрокардиологии (заведующий отделением – Уточкина И.М.) и совместно с сотрудниками отделения функциональной диагностики (заведующий отделением – Филимонова Л.И.) ЧОКБ; лабораторные исследования выполнялись совместно с сотрудниками клинической (заведующий отделением – Новгородцева Е.П.) и биохимической (заведующий отделением – Фоминых Т.Л.) лабораторий ЧОКБ.

Статистическая обработка первичных данных, интерпретация и анализ полученных результатов осуществлялись соискателем лично, многофакторный дискриминантный анализ с построением математической модели и анализ межгрупповых различий трёх и более групп по Краскелу-Уоллису - совместно с сотрудниками кафедры математики, медицинской информатики, информатики и статистики, физики (заведующий кафедрой – к.т.н., доцент Маркина Н.В) федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Написание и оформление рукописи диссертации осуществлялось соискателем лично. Основные положения диссертации представлены в виде научных публикаций и докладов на научно-практических мероприятиях соискателем как лично, так и в соавторстве.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с хронической болезнью почек, ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета имеют регуляторные расстройства пейсмекерной активности синусового узла сердца в виде изменения паттерна регуляции в сторону уменьшения рефлекторного симпато-парасимпатического и усиления гуморально-метаболического влияний.
2. Взаимосвязь показателей ремоделирования левого желудочка и дизрегуляций синусового узла сердца у пациентов с хронической болезнью почек, ишемической болезнью сердца при сахарном диабете характеризуется тем, что при увеличении индекса массы миокарда и относительной толщины стенки левого желудочка показатели вариабельности сердечного ритма снижаются.
3. Индекс коморбидности Чарлсона взаимосвязан с ритмокардиографическими показателями для скрининга кардиоваскулярной автономной нейропатии, частота которой у изученных больных составляет 30,3%, при этом у 65% она сочетается с нарушениями функции почек и ишемической болезнью сердца. Применение метода ритмокардиографии с последующим математическим анализом позволяет выделить

группу лиц с кардиоваскулярной автономной нейропатией с более высокой чувствительностью и специфичностью.

Научная новизна работы

1. Впервые при исследовании вариабельности сердечного ритма с помощью ритмокардиографии высокого разрешения у пациентов с хронической болезнью почек, ишемической болезнью сердца, коморбидных сахарному диабету выявлены признаки вегетативной и гуморально-метаболической дисрегуляций синусового узла сердца.
2. Впервые продемонстрировано, что у пациентов с хронической болезнью почек, ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета формируется кардиоваскулярная автономная нейропатия.
3. Впервые продемонстрировано, что сочетание нарушений функций почек и ишемической болезни сердца, коморбидных сахарному диабету влияет на взаимосвязь показателей ремоделирования ЛЖ с дисрегуляциями синусового узла сердца, таким образом, что при увеличении индекса массы миокарда и относительной толщины стенки левого желудочка снижаются значения вариабельности сердечного ритма.
4. Впервые установлена взаимосвязь индекса коморбидности с ритмокардиографическими данными, свидетельствующими об автономных дисрегуляциях синусового узла сердца. При хронической болезни почек, ишемической болезни сердца коморбидных сахарному диабету выявлено снижение ритмокардиографических показателей автономной регуляции синусового узла сердца, снижение реактивности в пробах Вальсальвы, Ашнера, ортостатической и с физической нагрузкой в сравнении с пациентами без нарушений функций почек и без ишемической болезни сердца.
5. Впервые разработана и апробирована на практике математическая модель скрининга кардиоваскулярной автономной нейропатии и степени ее тяжести.
6. Впервые установлена взаимосвязь ритмокардиографических показателей для скрининга кардиоваскулярной автономной нейропатии по результатам дискриминантного анализа с индексом коморбидности и количеством патологий и факторов риска неинфекционных заболеваний, указывающая на роль коморбидности в ухудшении показателей автономной регуляции пейсмекерной активности синусового узла сердца.

Теоретическая значимость

- в развитии теоретических знаний об автономной регуляции синусового узла сердца и коморбидных заболеваниях, объединенных единой концепцией кардиоренального и глюкометаболического континуума в общих признаках вегетативных и гуморально-метаболических дисрегуляций его пейсмекерной активности;
- в определении закономерностей формирования системного регуляторного ответа в виде наиболее выраженных расстройств вариабельности сердечного ритма при коморбидности вследствие реперкуссионных свойств вегетативной нервной системы у пациентов с наибольшим количеством патологий;
- в создании математической модели скрининга кардиоваскулярной автономной нейропатии.

Практическая значимость

1. На основе полученных результатов исследования у пациентов, имеющих нарушения функции почек и ишемическую болезнь сердца на фоне сахарного диабета доказана целесообразность высокоразрешающего РКГ-обследования, с целью раннего выявления кардиальной автономной нейропатии и степени её выраженности.
2. В качестве признаков кардиоваскулярной автономной нейропатии у пациентов, имеющих нарушения функций почек и ишемическую болезнь сердца, коморбидных сахарному диабету рекомендуется расценивать наибольшее снижение в сравнении с нормой показателей общей вариабельности и среднеквадратических отклонений

симпатических и парасимпатических волн; перераспределение частотных составляющих сердечного ритма в сторону увеличения доли гуморально-метаболических влияний за счёт снижения доли парасимпатических влияний; а так же снижение величины реакции на стимул, увеличении времени достижения этой реакции и времени восстановления после стимула при проведении ритмокардиографических проб с использованием разнонаправленных стимулов.

3. Применение программного продукта для персонального компьютера на основе разработанной в данном исследовании математической модели позволяет определять наличие и степень выраженности кардиоваскулярной автономной нейропатии в повседневной практике с достаточной чувствительностью и специфичностью.

Внедрение результатов исследования в практику.

Результаты исследования внедрены в работу терапевтического отделения МАУЗ «Челябинская городская клиническая больница №11», эндокринологического и нефрологического отделений ГБУЗ ЧОКБ. Практические рекомендации и теоретические положения на основе результатов диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедрах факультетской терапии и госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Публикации.

Соискатель имеет 31 опубликованную работу, из них по теме диссертации 17 научных статей общим объёмом 3,8 печатных листов, в том числе 8 статей в научных журналах, включённых в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций, из них 2 работы в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных (SCOPUS и PubMed); 8 статей опубликованы в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов; 1 свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ №2020611560 от 04.02.2020 «Математическая модель степени тяжести диабетической автономной кардиальной нейропатии методом ритмокардиографии», авторы: Нуждина Е.В., Давыдова Е.В., Миронова Т.Ф., Уточкина И.М.

Объём и структура диссертации.

Диссертация изложена на 172 страницах, содержит 39 таблиц, 13 рисунков; состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов, главы с результатами и обсуждениями собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 229 источников, из них 107 отечественных и 122 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования – одномоментное поперечное, проведено на базе ЧОКБ с 2011 по 2017 гг. в специализированном терапевтическом отделении (эндокринологическое) и специализированной лаборатории нейрокардиологии (рисунок 1). Все обследованные лица подписали форму информированного согласия на участие в исследовании, утвержденную этическим комитетом. Дизайн исследования, информация для пациентов и информированное согласие прошли экспертизу и одобрены локальным комитетом по биомедицинской этике ГБОУ ВПО ЮУГМУ (выписка из протокола № 9 от 27.10.2017 и № 8 от 02.10.2019).

Материалы

Обследовано 587 больных, госпитализированных в эндокринологическое отделение ЧОКБ в 2011-2012 гг с коморбидностью на фоне СД. По критериям включения: 1. возраст старше 18 лет; 2. СД в соответствии с диагностическими критериями сахарного диабета ВОЗ, 1999-2013; 3. информированное согласие пациента на участие в исследовании; и исключения: 1. острые и хронические заболевания органов соматической сферы в активной фазе; 2. прием в день обследования лекарственных препаратов; 3. острый период

нарушений мозгового и коронарного кровообращения, транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт, геморрагический инсульт, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия; 4. пароксизмальная желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, желудочков, а-в блокада II ст. и выше, полная блокада левой ножки пучка Гиса; 5. оперативные вмешательства в предшествующие 3 месяца до включения в исследование; 6. тяжелые нарушения функции печени (печеночная недостаточность), заболевания печени в активной фазе; 7. ХБП со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73м²; 8. критическая ишемия н. конечностей, синдром диабетической стопы; 9. БА; 10. ХОБЛ; 11. злокачественные новообразования, лечение цитостатиками; 12. психические заболевания, злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами; 13. беременность; 14. отказ пациента от участия в исследовании, исследуемую группу составили 310 мужчин(55,8%) и женщин(54,2%) в возрасте 18-64 лет. Группа К была сформирована по результатам многопрофильного обследования работников предприятий г. Челябинска и составила 41 человек. Лица из К были здоровы, не имели актуальных или скрытых болезней, были сопоставимы по полу и возрасту с группой исследования и были отобраны из 718 лиц, работающих без воздействия неблагоприятных производственных факторов.

Методы

Использовали методы общеклинического исследования: сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, физикальное обследование. Коморбидность больных оценивали с помощью индекса Charlson, при его расчете суммировались баллы, соответствующие определенным заболеваниям, и добавлялся 1 балл на каждые 10 лет жизни после 40 лет (Верткин А.Л., Румянцев М. А., Скотников А. С. Коморбидность // Клиническая медицина, 2012. №10 С.4-11). Лабораторные методы: определяли общий холестерин (ХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды(ТГ), креатинин с расчетом СКФ по формуле СКD-EPI, скорость экскреции альбумина (СЭА), глюкоза венозной плазмы и цельной капиллярной крови, определение HbA1C методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Инструментальные методы: электрокардиография в 12 отведениях, эхокардиография с оценкой геометрических типов ЛЖ в соответствии с рекомендациями (ВНОК. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца, 2012).

Оценка ВСР с помощью РКГ высокого разрешения на КАП-РК-01-«Микор» (регистрационное удостоверение №ФС-02262005/2447-06). РКГ регистрировалась на 1-3 сутки с момента госпитализации. Во всех случаях регистрация РКГ проводилась строго до приема лекарственных препаратов, с учетом периода полувыведения перед приемом следующей дозы препаратов в ранние утренние часы. Проведён временной статистический и спектральный анализ РКГ в соответствии с рекомендациями Task Force of the ESC and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // Circulation.1996. №93. P.1043-1065). Во временном анализе оценивались средние значения РКГ показателей в секундах(с): **RR(NN)**– длительность всех межсистолических интервалов; **SDNN** – общая вариабельность, стандартная девиация от средней величины RR; среднеквадратичные отклонения гуморальных-**σl**, симпатических-**σm**, парасимпатических волн-**σs**; **ARA**- амплитуда дыхательной аритмии, средняя всех высокочастотных удлинений RR. В спектральном анализе для оценки соотношения регулирующих факторов в СУ выделялись доли каждого из них в виде вкладов трех частотных колебаний в общем спектре ВСР (100%): очень низкочастотных гуморальных -**VLF%**, низкочастотных симпатических -**LF%**, и высокочастотных парасимпатических -**HF%**. Интерпретация результатов включала оценку спектрограммы и графическое изображение РКГ в реальном текущем времени, сопоставлялись записи по 300 интервалов. В РКГ-исследовании использовались пробы: Вальсальвы (**Vm**), Ашнера-Даньини (**pA**), активная ортостатическая (**Aop**) и нагрузочная (**PWC₁₂₀**) с

дозированной по ЧСС-120 нагрузкой на велоэргометре. Результаты оценивались в сопоставлении с исходной РКГ (**Ph**) и в постстимульном периоде. Оценивались периоды стимуляции в пробах: $t_{ав}(c)$ - абсолютное время достижения максимальной реакции, $\Delta RR(\%)$ - величина максимальной реакции на стимул, $t_r(c)$ - время восстановления после стимула до 95% от исходного среднего интервала (в ортопробе - до 78%). С учётом «Закона исходного уровня» (Wieler W. The law of initial value in neurology and psychiatry. J. Ment. 1957;125:73-86) определялись также нормированные BCP-показатели, в работе представлены результативно совпадающие данные. Диагностика КАН исходно осуществлялась по общепринятым критериям Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy (TCPDN), 2011. По результатам проб выделялись: КАН1- начальная (2 пограничных или 1 положительный признак), КАН2- больные с выраженной автономной нейропатией (2 положительных признака), КАН3- тяжёлая автономная нейропатия (2 и больше положительных признака, ортостатическая гипотония, вегетативная денервация СУ).

Статистическая обработка проводилась в пакете прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., USA), MS Excel и SPSS 17.0 для Windows (USA). Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами. Распределение на предмет соответствия нормальному закону проверяли по критериям Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Данные представлены как медианы с 25-ми и 75-ми процентилями ($Me[P_{25};P_{75}]$). Для определения взаимосвязей показателей использовали ранговый корреляционный анализ по Спирмену. Для сравнения количественных признаков в трех группах и более применялся критерий Краскела-Уоллиса с последующим попарным анализом с использованием критерия Манна-Уитни с указанием его расчетного значения (z) и уровня значимости (p). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Качественные показатели изучали с помощью χ^2 -критерия Пирсона (анализ таблиц сопряженности). Применён многофакторный дискриминантный анализ для разработки математической модели скрининга КАН и степени её тяжести с помощью выявления наиболее информативных РКГ-признаков дифференцирования пациентов с проверкой чувствительности и специфичности модели на новой выборке.

Клиническая характеристика пациентов

Число обследованных мужчин и женщин оказалось почти одинаковым (55,8% vs 54,2%), большинство пациентов составили среднюю возрастную группу, медиана возраста 51[39;57] лет, длительность заболевания - 10,0[4;16] и возраст начала диабета - 46,0[34;52] лет. Медиана HbA1c - 9,4[7,9;10,8]%, ИМТ - 30,2[26,5;34] кг/м², общий холестерин - 5,3[4,7;6,2] ммоль/л, СКФ - 83,9[71,3;99,5] мл/мин. Все пациенты, включенные в исследование, имели факторы риска (ФР) НИЗ и сопутствующие патологии, медиана которых у одного пациента составила 8[6;10], с минимумом в 2 и максимумом до 17. Индекс Charlson составил 3[1;4] балла, при этом у 287(92,6%) пациентов он был в диапазоне от 1 до 4, у 23(7,4%)- от 5 до 7 балла.

Среди болезней системы кровообращения наиболее часто встречалась артериальная гипертензия (АГ) - у 202(65,1%), при этом АГ 1 стадии- у 51(16,5%), АГ 2 стадии - у 131(42,3%) пациента, АГ 3 стадии - у 20(6,5%) пациентов. У 78 (25,2%) исследуемых была ИБС с клиникой стабильной стенокардии напряжения 1 ф. к. ($n=14$), 2 ф. к. ($n=22$) и 3 ф. к. ($n=42$), I-IIa стадии хронической сердечной недостаточности (по Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко). Пациенты, включенные в исследование, не имели декомпенсированной ХСН. ФК ХСН по NYHA: 1 - 69(22,2%) пациентов, 2 – 109(35,1%) пациентов. Хронические цереброваскулярные заболевания в виде ДЭП 1 ст. у 36(11,6%) и ДЭП 2 у 29 (9,4%). Хронические облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей у 19 (6,1%) пациентов. Болезни почек представлены хр. пиелонефритом в латентной фазе – у 43(13,9%), диабетической нефропатией – у 118(38%) и мочекаменной болезнью - у 2(0,64%) пациентов. ХБП выявлена у 133 больных, при этом ХБП С1 - у 65, ХБП С2 - у 49, ХБП С3а – у 15, ХБП С3б

- у 4. В структуре причин ХБП преобладала диабетическая нефропатия – у 91 пациента, у 27 больных ХБП была на фоне сочетания хр. пиелонефрита и диабетической нефропатии, у остальных 15 больных ХБП была на фоне хронического пиелонефрита вне обострения.

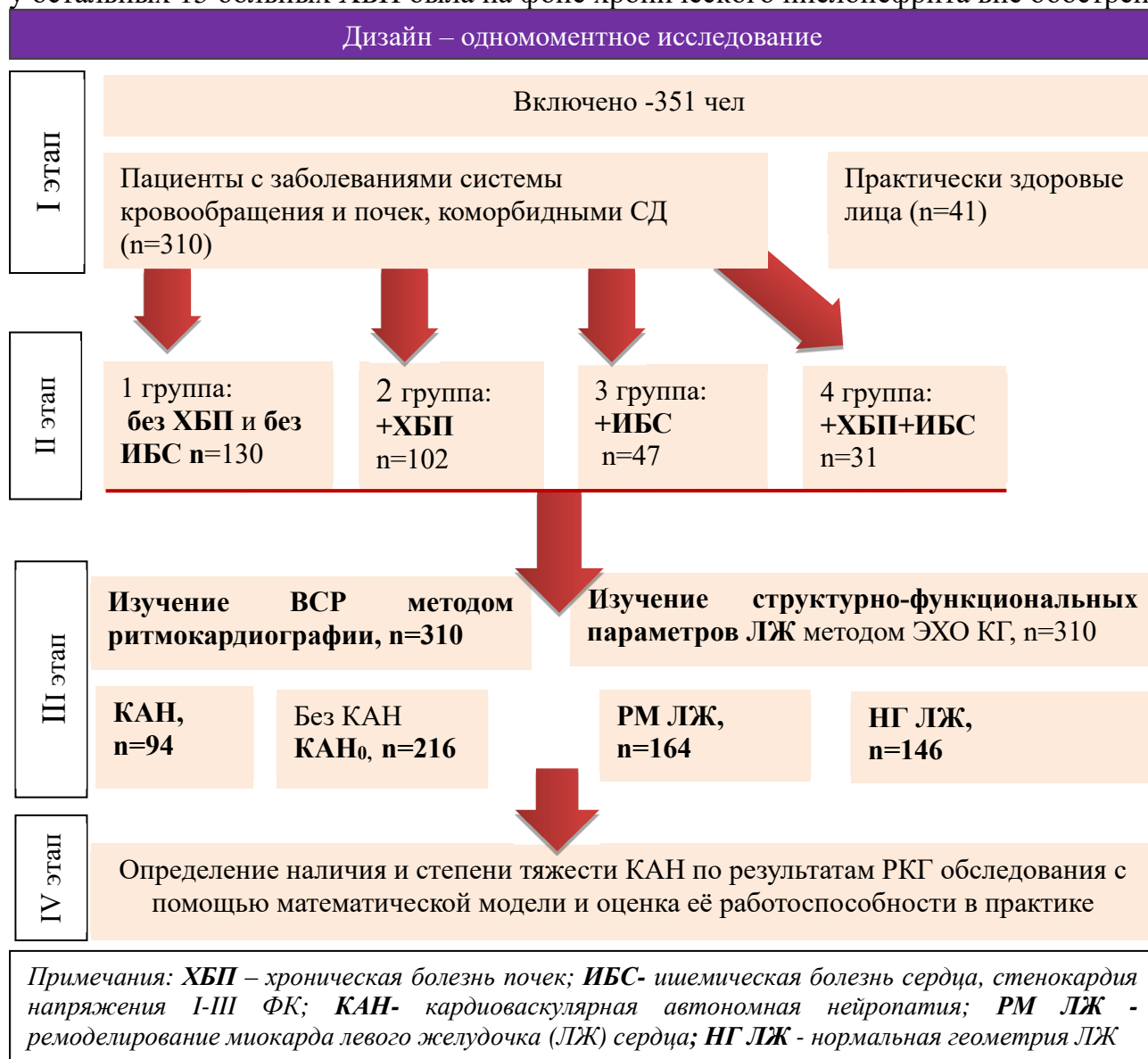


Рисунок 1. Дизайн исследования

Избыточная масса тела и ожирение выявлены у 214(69%) пациентов. Дислипидемия в виде гиперхолестеринемии у 180 (58,1%) и гипертриглицеридемии у 102(32,9%) пациентов. Болезни органов пищеварения вне обострения выявлены у 135(43,5%) пациентов в виде желчно-каменной болезни - 21(6,8%), хронического некалькулезного холецистита – 82(28,5%), жирового гепатоза - 70(22,6%), хронического гастрита – 32(14,2%), синдрома Жильбера – 1(0,32%), ГЭРБ – 11(6,2%), полипов желчного пузыря – 10(5,7%), хронического панкреатита в фазе ремиссии – 4(1,8%). Диабетическая ретинопатия у 250(80,6%) пациентов. Другие болезни органов зрения, такие как катаракта - у 74(23,9%), миопия – у 43(13,8%), глаукома - у 16(5%); диабетическая полинейропатия- у 242(78,1%). Структура группы в зависимости от типа диабета: СД 1(n=147), СД2(n=163); ХБП + СД1 -66(44,9%) и ХБП + СД2 -67(41%), $p>0,05$; ИБС + СД1 -31(21%) и ИБС + СД2 –47(28,8%), $p>0,05$. На момент включения в исследование лекарственную терапию получали все пациенты: инсулинотерапия - 193(62,2%) пациента, терапия пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) в сочетании с инсулинотерапией - 84(27%) человек, ПССП без инсулина - 33(10,6%) пациента. Дезагреганты (ацетилсалициловая кислота) получало 33(10,6%) пациента; бета-адреноблокаторы – 70(22,6%), при этом 95% из них принимали бисопролол;

ингибиторы АПФ/БРА - 130(32%); блокаторы медленных кальциевых каналов – 31(10%); диуретики – 80(26%); статины - 77(25%) больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам клинического обследования больных были сформированы 4 группы по сочетанию патологий: 1 группа – выявлены ФР НИЗ и сопутствующие заболевания, за исключением болезней почек и ИБС (n=130); 2 группа -пациенты с ХБП на фоне диабетической нефропатии и/или хронического пиелонефрита в латентной фазе (n=102); 3-группа – пациенты с ИБС, стабильная стенокардия напряжения 1-3 ФК (n=47), но без болезней почек; 4 группа - сочетание ИБС+ХБП(n=31). Из таблицы 1 видно, что пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту. Сравнительный анализ по возрастным группам показал отсутствие различий по частоте встречаемости пациентов молодого возраста (<45 лет) и среднего возраста (45-64 года) в четырёх изучаемых группах. Сравнительная характеристика биохимических показателей в группах показала сопоставимые уровни HbA1c, минимальных, средних и максимальных значений глюкозы капиллярной крови. Показатели липидного профиля были также на сопоставимом уровне. По лабораторным признакам подгруппы исследования в основном не имели значимых различий и отсутствовали различия в четырех группах по состоянию углеводного и липидного обмена, таблица 1. Сравнительная характеристика лабораторных показателей функции почек показала статистически значимое увеличение уровня мочевины при появлении в составе коморбидности ХБП, а также сочетания ХБП с ИБС. СКФ также статистически значимо снижалась по мере увеличения количества коморбидных заболеваний и была самой низкой в IV группе. Достоверные различия были получены по уровню альбуминурии, суточной протеинурии и уровню белка в моче при появлении в спектре коморбидной патологии ХБП. Индекс коморбидности закономерно возрастал в 3 и 4 группах, таблица 1 [17].

Результаты анализа ВСР у изучаемых терапевтических больных и их сопоставление с показателями группы контроля

Периферическая вегетативная регуляция пейсмекерной функции СУ сердца у больных с коморбидностью существенно, по всем ВСР показателям, отличалась от контроля (таблица 2, верхняя строка). В группе К статистические временные и спектральные данные ВСР имели трёхкомпонентную волновую структуру. РКГ показатели в К группе были достаточными и адекватно меняющимися в ответ на действие разнонаправленных стимулов в пробах. Максимальная реакция достигалась адекватно норме, ВСР быстро восстанавливалась после проб. Реагирование формировалось преимущественно за счёт преобладающего в спектральном соотношении в норме парасимпатического влияния в СУ (Mironova T., Mironov V., 2000). При сравнении результатов анализа ВСР обследуемых(n=310) с группой К получены данные, свидетельствующие о снижении периферической автономной регуляции в СУ, формировании патологического паттерна реагирования на стимулы и глубоких нарушениях в регуляции пейсмекерной функции СУ, таблица 2. У коморбидных пациентов по сравнению с К группой симпатопарасимпатическая регуляция была значительно угнетена в целом (SDNN). По временным статистическим показателям ARA, σ_s , и частотной доле парасимпатического влияния HF% в СУ, автономное угнетение относилось в наибольшей степени, к парасимпатическому фактору регуляции, что характеризовало диссоциацию нарушений в периферических отделах вегетативной регуляции СУ. В условиях угнетения автономной регуляции СУ(σ_m , σ_s), в норме обеспечивающей быстрые и адекватные изменения хронотропной функции пейсмекерных клеток, у коморбидных больных сформировано недостаточное и неадекватное вегетативное обеспечение в виде снижения ВСР показателей, медленного достижения (t_{AB}) максимальных реакций на стимулы ($\Delta RR\%$) и более продолжительного,

чем в норме, восстановления после их действия (t_r). Судя по направленности изменений ВСР в пробах, у больных был сформирован патологический паттерн реагирования в виде угнетения периферической автономной симпато-парасимпатической регуляции с перераспределением в сторону повышения медленного, неэффективного, гуморально-метаболического влияния в СУ, таблица 2 [1, 3, 6, 11,12,14].

Таблица 1 - Сравнительная характеристика клинических и лабораторных данных пациентов в исследуемых группах

Признак Me[P ₂₅ ;P ₇₅]	1 гр. без ХБП и ИБС n=130	2 гр. +ХБП n=102	3 гр. +ИБС n=47	4 гр. +ХБП+ИБС n=31	Краскел- Уолис, p
Возраст, лет	51,5[37;57]	47[31;57]	53[44;59]	54[45;60]	0,052
Молодой возраст, n(%)	52(40%)	44 (43%)	12 (25,5%)	7 (22,5%)	0,056
Средний возраст, n(%)	78 (60%)	58 (57%)	35 (74,4%)	24(77,5%)	
Мужчины, n(%)	70 (53,8%)	48 (47,1%)	15 (31,9%)	9 (29,0%)	0,014
Женщины, n(%)	60 (46,2%)	54(53,5%)	32(68,1%)	22(71,0%)	
Длительность СД, лет	9,2[4,5;9,47]	9,8 [4,7;14,2]	11,0 [5,0;17,0]	11,0 [6,0;20,0]	0,0501
ИМТ, кг/м2	27,0[23,6;31,2]	27,2[23,2;32,0]	32,4[28,6; 37,3]	32,3[28,5;35,7]	<0,001
	p1-3<0,001	p1-4<0,001	p2-3<0,001	p 2-4<0,001	
НbA1C, %	9,3 [8,1;11,5]	9,7 [8,5;11,1]	9,1[7,6; 10,4]	9,4 [8,2;10,8]	0,512
Глюкоза капиллярной крови, ммоль/л					
Минимум	3,8[3,0; 4,8]	3,4[3,0; 4,0]	3,9[2,9;4,9]	3,6[3,1;4,3]	0,573
Среднее	5,1[4,7; 6,3]	5,0[4,0; 6,0]	6,6[3,3;10,7]	5,0[4,2;6,5]	0,705
Максимум	13,0[10,0;15]	14,0[11;16,7]	11,6[9,9;15,7]	12,0[10,8;15,5]	0,698
Липидный профиль, ммоль/л					
Холестерин	5,2 [4,6; 6,1]	5,1 [4,4; 6,3]	5,4 [4,4; 6,7]	5,3 [4,7;5,9]	0,926
Триглицериды	1,22[0,81;1,79]	1,39[0,98;1,99]	1,39[1,14;2,19]	2,06[1,21;2,64]	0,053
ЛПВП	1,03[1;1,39]	1,0[1,0;1,34]	1,01[0,90;1,24]	0,99[0,89;1,13]	0,051
ЛПНП	3,6[3,0; 4,19]	3,2[2,8;4,09]	3,8[3,1; 4,40]	3,2[2,6;4,03]	0,255
ЛПОНП	0,60[0,29;1,0]	0,86[0,31;1,0]	0,65[0,51; 0,9]	0,90[0,53;1,15]	0,411
Индекс Charlson, баллы	2[1;3]	2[1;3]	4[3;4]	4[3;4]	<0,001
	p1-3=0,018	p1-4=0,021	p2-3=0,015	p2-4=0,021	
Креатинин, мкмоль/л	74,0 [65,0;82,0]	76,5 [64,0;88,7]	68,0 [58,0;83,0]	76,0 [66,0;92,0]	0,532
Мочевина, ммоль/л	4,7 [3,8;5,8]	5,2 [4,1;6,7]	5,2 [4,0;6,4]	6,0 [4,8; 7,3]	0,002
	p1-2=0,017	p1-4=0,0001	p3-4=0,012		
СКФ, мл/мин	95,9 [81,1;112,4]	90,2 [66,2;109,2]	88,0 [77,8;101,1]	80,0 [70,0;90,9]	<0,001
	p1-2=0,023	p1-4=0,0001	p3-4=0,012		
СЭА, мг/ сутки	4,8[0,0;11,2]	47,0[34,5;89,0]	9,05[0,00;14,3]	59,0[36,5;80,7]	<0,001
	p1-2<0,0001	p1-4<0,0001	p2-3<0,0001	p3-4<0,0001	
Примечания: здесь и далее проведён ранговый анализ Краскела-Уоллиса. При p<0,05 делался вывод о различии групп и проводилось попарное сравнение по Манну-Уитни, приведены статистически значимые различия (p<0,05)					

Особенности вариабельности сердечного ритма у пациентов в зависимости от наличия ремоделирования миокарда ЛЖ

Пациенты с НГ ЛЖ(n=146) и с РМ ЛЖ(n=164) отличались по многим клинико-лабораторным показателям, группа с состоявшимся РМ ЛЖ была более старшего возраста (54,0[42,5;59] vs 44,5[31,0;55,0] лет, $p<0,001$), имела большую длительность СД (10,0[4;16]

vs 7[3;11] лет, $p<0,001$), у 91% из них была АГ(149(91%) vs 53(36%), $p<0,001$), ХБП с большей частотой (75(45,7%) vs 58(39,7%), $p=0,048$), вес соответствовал ожирению I ст. (ИМТ 30,2[26,5;34] vs 26,5[22,5;30,8] кг/м², $p<0,001$), о. холестерин, триглицериды, креатинин достоверно не различались в изучаемых подгруппах. При РМ ЛЖ на одного пациента было 8[6;10] сопутствующих нозологий против 4[3;7] в группе с НГ ЛЖ, $p<0,001$.

Таблица 2 – Показатели анализа ВСР группы контроля (n=41, верхняя строка) и в исследуемой группе больных (n=310, вторая строка)

Показатели Me[P25;P75]	Ph	Vm	pA	Aop	PWC ₁₂₀
SDNN,c	0,060 [0,046;0,07] 0,018 [0,013;0,028] Z=9,1 p<0,001	0,057 [0,045;0,071] 0,018 [0,012;0,026] Z=7,6 p<0,001	0,049 [0,041;0,063] 0,019 [0,013;0,027] Z=8,4 p<0,001	0,038 [0,031;0,047] 0,015 [0,010;0,020] Z=7,6 p<0,001	0,063 [0,054;0,076] 0,019 [0,013;0,029] Z=8,0 p<0,001
ARA, c	0,095 [0,071;0,11] 0,031 [0,014;0,036] Z=9,1 p<0,001	0,091 [0,066;0,117] 0,021 [0,013;0,033] Z=7,7 p<0,001	0,076 [0,059;0,101] 0,021 [0,013;0,035] Z=8,5 p<0,001	0,041 [0,033;0,056] 0,014 [0,008;0,023] Z=7,3 p<0,001	0,107 [0,086;0,129] 0,027 [0,016;0,044] Z=7,7 p<0,001
cl,c	0,026 [0,021;0,035] 0,013 [0,009;0,019] Z=7,8 p<0,001	0,024 [0,17;0,32] 0,012 [0,008;0,018] Z=5,7 p<0,001	0,028 [0,019;0,036] 0,013 [0,008;0,019] Z=7,0 p<0,001	0,023 [0,017;0,029] 0,010 [0,007;0,015] Z=6,8 p<0,001	0,026 [0,019;0,038] 0,011 [0,007;0,017] Z=6,8 p<0,001
см,c	0,025 [0,017;0,033] 0,007 [0,005;0,012] Z=8,8 p<0,001	0,025 [0,020;0,031] 0,007 [0,005;0,011] Z=7,5 p<0,001	0,024 [0,020;0,031] 0,007 [0,004;0,019] Z=8,2 p<0,001	0,022 [0,016;0,031] 0,007 [0,004;0,011] Z=7,9 p<0,001	0,021 [0,017;0,030] 0,008 [0,004;0,014] Z=7,1 p<0,001
ос,c	0,041 [0,032;0,051] 0,009 [0,006;0,015] Z=9,3 p<0,001	0,038 [0,027;0,046] 0,008 [0,005;0,013] Z=7,9 p<0,001	0,033 [0,027;0,043] 0,009 [0,005;0,014] Z=8,6 p<0,001	0,014 [0,010;0,020] 0,005 [0,003;0,008] Z=6,4 p<0,001	0,048 [0,037;0,060] 0,011 [0,007;0,019] Z=7,9 p<0,001
VLF%	26,4[18,6;32,6] 53,0[39,2;66,9] Z=-7,6 p<0,001	20,2 [13,4;32,0] 53,5 [36,6;67,3] Z=6,2 p<0,001	25,9 [21,7;30,8] 53,1 [35,8;67,5] Z=6,7 p<0,001	37,1 [30,2;49,0] 58,0 [39,1;72,3] Z=-3,9 p<0,05	20,7 [11,0;34,3] 39,5 [21,2;55,1] Z=-3,6 p<0,05
LF%	21,5[14,2;27,6] 14,7[9,1;24,4] Z=2,4 p<0,05	23,0[16,5;30,6] 17,5[10,3;27,7] Z=1,9 p>0,05	25,2[15,1;32,90] 16,7[9,8;27,6] Z=2,8 p<0,05	41,5[28,5;55,8] 21,3[12,4;35,2] Z=5,0 p<0,05	14,7[8,1;21,4] 17,1[9,2;27,0] Z=-1,14 p>0,05
HF%	52,1[40,5;62,9] 24,4[15,6;42,2] Z=6,7 p<0,001	56,0[37,5;64,2] 23,2[13,5;39,3] Z=5,5 p<0,001	44,3[36,4;60,2] 24,2[13,5;38,8] Z=5,7 p<0,001	14,5[9,0;21,4] 13,1[7,0;22,9] Z=0,4 p>0,05	63,5[44,6;73,0] 36,7[23,6;53,5] Z=4,3 p<0,001
Δ RR% макс. реакция		15,3[7,9;20,7] 10,7[5,1;16,8] Z=1,8 p>0,05	14,8[6,7;22,7] 7,4[3,6;12,5] Z=4,4 p<0,001	-35,8 [40,1;26,8] -21,2[29,0;15,0] Z=-5,9 p<0,001	-29,6 [37,4;15,6] -19,0[24,5;12,4] Z=4,0 p<0,001
t_{AB}, (c)		5,3[3,7;8,3] 7,4[6,2;8,8] Z=-3,2 p<0,05	8,4[5,0;10,7] 7,3[5,7;8,8] Z=0,9 p>0,05	13,3 [10,2;16,5] 16,4 [14,0;19,8] Z=4,0 p<0,001	27,3 [20,5;28,1] 35,0 [31,2;39,1] Z=-2,6 p<0,05
t_r, (c)		9,1 [6,5;17,9]6,9 [5,4;9,3] Z=-2,7 p<0,05	21,3 [12,3;29,1] 10,4 [8,0;14,2] Z=-2,8 p<0,05	7,4[6,2;12,9] 10,3[7,8;14,2] Z=-2,7 p<0,05	91,7[69,0;118,3] 78,3 [67,8;94,2] Z=1,9 p>0,05
<i>Примечание: жирным ирифтом выделены расчётные значения z, при котором отвергается гипотеза равенства, с уровнем статистической значимости p<0,05</i>					

Изучение показателей временного статистического анализа ВСР у пациентов с РМ ЛЖ в сравнении с пациентами с НГ ЛЖ выявило снижение SDNN в покое (0,017[0,012;0,024] при РМ ЛЖ vs 0,023[0,016;0,03] при НГ ЛЖ, $p<0,001$) и после стимуляции в пробах; достоверное снижение АРА в покое (0,020 [0,013;0,028] при РМ ЛЖ vs 0,026[0,015;0,047] при НГ ЛЖ, $p<0,001$) и в пробах. Выявлено достоверное снижение амплитуды гуморально-метаболических - σl (0,012[0,008;0,017] vs 0,015[0,011;0,021], $p<0,001$) и симпатических - σm (0,006[0,004;0,010] vs 0,09[0,006;0,015], $p<0,001$) волн при РМ ЛЖ. Резкое снижение до единиц миллисекунд парасимпатических волн - σs (0,008[0,005;0,012] vs 0,011[0,007;0,019], $p<0,001$), с минимум в 0,004 с в PWC₁₂₀ при РМ ЛЖ. Полученные данные свидетельствуют о выраженном снижении ВСР-показателей трёх видов волн в группе с РМ ЛЖ в сравнении с НГ ЛЖ. Спектральный анализ показал перераспределение долей регулирующих факторов в СУ в пользу гуморально-метаболического влияния (VLF%) при РМ ЛЖ (56,3[39,5;69,8] vs 49,8[31,4;64,7], $p<0,05$) за счёт уменьшения доли рефлекторного симпатического влияния (LF%) до 15,1[8,5;23,9] vs 20,5[13,1;29,6], $p<0,001$. Подобные изменения в соотношениях симпато-парасимпатических и гуморально-метаболических регулирующих факторов сохранялись во всех пробах, несмотря на разную направленность и интенсивность стимулов, т.е. формировался патологический паттерн реагирования.

Обнаружена обратная значимая корреляция при $p<0,05$ между относительной толщиной стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ) и РКГ данными: SDNN($r=-0,318-0,394$), σl ($r=-0,300-0,336$), σm ($r=-0,371-0,400$), σs ($r=-0,333-0,375$) и LF% ($r=-0,206-0,362$) и прямая значимая корреляция ($r=0,240-0,337$) увеличения показателя гуморально-метаболических влияний (VLF%) в СУ с большим значением ОТС ЛЖ в покое и всех пробах (рис. 2).

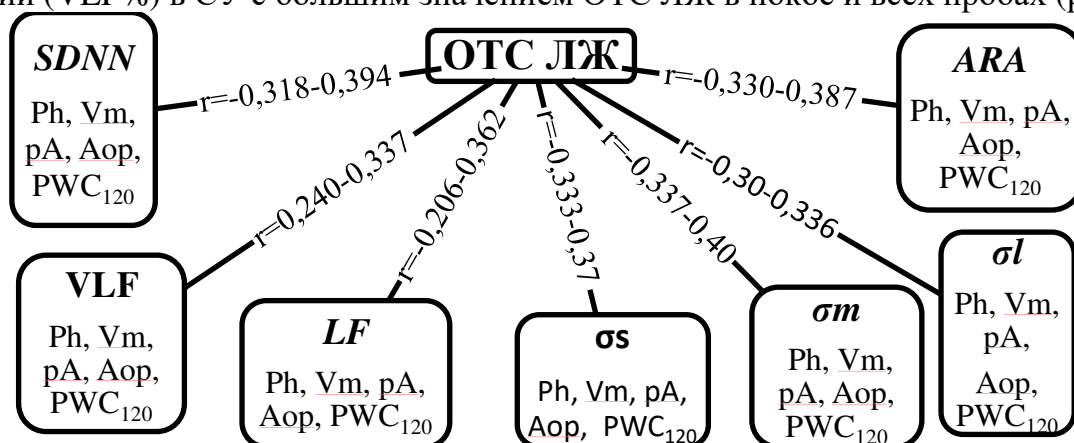


Рисунок 2. Корреляционный анализа между индексом ОТС ЛЖ и ВСР показателями. Приведены коэффициенты корреляции Спирмена (r), для которых $p<0,05$.

Выявлена значимая отрицательная связь умеренной и слабой силы ($r=-0,300-0,44$, $p<0,05$) между индексом массы миокарда (ИММ) ЛЖ и РКГ показателями: SDNN, ARA, σm , σs и LF% в фоновой записи и пробах. Выявлена значимая отрицательная связь умеренной и слабой силы между гипертрофией ЛЖ и РКГ данными: SDNN($r=-0,400$, $p<0,05$) и σl ($r=-0,323$, $p<0,05$) в фоновой записи. При РМ ЛЖ выявлено достоверное снижение амплитуды всех волн СР, снижение реактивности на различные стимулы -ΔRR, медленное восстановление ВСР после их действия - t_r с изменением паттерна реагирования, переключением руководства пейсмекерной активностью на неэффективный гуморально-метаболический уровень. У больных с РМ ЛЖ выявлена наибольшая частота нарушений функции почек и ИБС, когда практически все пациенты с сочетанием трех наиболее социально значимых патологий (ИБС+ХБП+СД), $n=28(90,3\%)$ были в группе РМ ЛЖ против $n=3(9,7\%)$ при НГ, $p<0,05$. Выявленная значимая корреляция ремоделирования ЛЖ с ВСР косвенно свидетельствует о формировании кардиоренального синдрома. [10, 12, 17].

Особенности дисрегуляций синусового узла сердца при различных сочетаниях болезней системы кровообращения и почек, коморбидных СД

В зависимости от вариантов наличия нарушений функции почек и ИБС у изучаемых больных выявлено с высокой достоверностью снижение временных статистических и спектральных РКГ показателей в группах 3 и 4. Достоверные различия были между 1, 2, 3 и 4 группами, соответственно, по SDNN (0,023[0,014;0,030]; 0,018[0,013;0,030]; 0,017[0,011;0,025]; 0,017[0,013;0,023], $p_{1-2}=0,105$, $p_{1-3}=0,013$, $p_{1-4}=0,018$); амплитудам парасимпатических волн $\sigma s(c)$ - 0,011[0,007;0,017]; 0,008[0,005;0,015]; 0,008[0,006;0,011]; 0,008[0,005;0,011], $p_{1-2}=0,004$, $p_{1-3}=0,013$, $p_{1-4}=0,013$; и симпатических волн $\sigma m(c)$ - 0,009[0,005;0,014]; 0,007[0,004;0,012]; 0,005[0,003;0,008]; 0,006[0,005;0,009], $p_{1-2}=0,014$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{1-4}<0,001$; $p_{2-3}=0,047$, рис.3. Увеличивалась доля гуморально-метаболического (VLF%) диапазона за счёт уменьшения симпато-парасимпатических диапазонов во всех пробах, но статистически значимо в Vm, составив, соответственно, в 1,2,3 и 4 группах 48,4[30,65;60,0]; 55,6[39,5;72,0]; 57,9[37,9;72,3]; 60,9[52,0;74,7], $p_{1-2}=0,004$; $p_{1-4}=0,002$.

Таким образом, впервые по результатам РКГ анализа обнаружено, что пациенты без болезней почек и без ИБС имеют более высокие показатели рефлекторной симпато-парасимпатической регуляции и менее выраженное патологическое перераспределение долей спектра. При нарушении функции почек и ИБС, коморбидных СД выявлено большее снижение показателей ВСР. При ИБС и ХБП на фоне СД установлена более низкая реакция на разнонаправленные стимулы в пробах Вальсальвы, ортостатической, Ашнера и с физической нагрузкой, чем только при СД, что сочеталось с увеличением индекса коморбидности Чарлсона (4[3;4] vs 2[1;3]; $p_{1-4}=0,021$) и количеством патологий (11,0 [9,0;13,0] vs 5,0 [3,0;7,0]; $p_{1-4}=0,003$) на фоне сопоставимого уровня лабораторного контроля гликемии [4, 7, 8, 9, 14, 17].

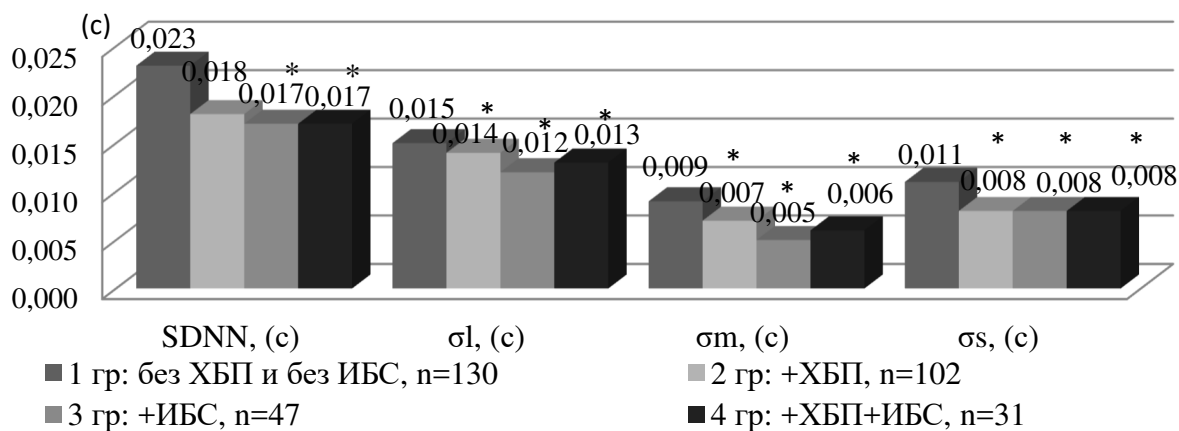


Рисунок 3. Показатели временного анализа ВСР в покое в 4х группах в зависимости от сочетаний ХБП и ИБС, *-достоверные различия с 1 гр. при $p < 0.05$.

Кардиоваскулярная автономная нейропатия и математическая модель её скрининга

КАН, согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД (Дедов И.И. – 2019), как одна из форм вегетативной нейропатии, при которой происходит нарушение регуляции сердечной деятельности и тонуса сосудов вследствие повреждения волокон вегетативной нервной системы, была выявлена у пациентов с нарушениями функций почек и ИБС, коморбидных СД с частотой 30,3%(n=94) в виде максимального снижения амплитуды всех волн ВСР (σs , σm , σl) с преобладанием гуморально-метаболических влияний (VLF%) за счёт крайне выраженного угнетения рефлекторных симпато-парасимпатических влияний (HF%, LF%) в синусовом узле.

Пациенты с КАН имели значимо больший возраст (50,4[42,7;60] при КАН vs 45,8[37;57] лет без КАН, $p<0,001$), большую длительность СД (10,0[5;17,2] при КАН vs 7,0[3;11] лет без КАН, $p<0,001$), у 38(40%) был СД1, у 56(60%) - СД2. Возраст начала

основного заболевания, рост, вес, ИМТ, показатели углеводного обмена, общий холестерин, триглицериды, креатинин достоверно не различались в данных группах. Уровень мочевины крови был выше (6,2[4,9;7,2] vs 4,7[3,8;5,8] ммоль/л, $p<0.001$), а СКФ ниже (87,2[73,2;102] vs 93,4[77,7;108,2] мл/мин, $p=0.023$) у пациентов с КАН. В группе с КАН на одного пациента было 8[6;10,5] сопутствующих патологий и ФР НИЗ против 5[3;9] в группе без КАН, $p<0.001$; индекс Charlson в группе КАН - 3[2;4] vs 2[1;4] баллов без КАН, $p<0.001$. У пациентов с крайней степенью вегетативной дисрегуляции найдена большая частота АГ (71[85,5%] vs 114[52,8%], $p<0.05$), хронической цереброваскулярной болезни (23[24,5%] vs 42[20,4%], $p<0.05$), облитерирующих заболеваний периферических артерий (9[8,6%] vs 11[5,1%], $p<0.05$), диабетической ретинопатии (85[90,4%] vs 165[76,4%], $p<0.001$) и нефропатии (39[41,5%] vs 79[36%], $p<0.05$), ИБС со стабильной стенокардией 1-3 ф.к (30 [32%] vs 48[22%], $p<0.05$), чаще выявлено РМ ЛЖ (62[66,0%] vs 102[47,2%], $p=0.002$). При КАН у 61(65%) пациента были выявлены и нарушения функции почек, и ИБС.

Анализ ЭХО КГ показателей продемонстрировал статистически значимое увеличение при КАН ТМЖП ЛЖ (1,15[1,05;1,2] vs. 1,00[1,00;1,2] см, $p<0.001$), ТЗС ЛЖ (1,1[1,0;1,17] vs 1,00[0,9;1,10] см, $p<0.001$) и ИММ ЛЖ у мужчин (125[102,3;133] vs 100[91;120,1], $p=0.002$), что свидетельствовало об уже состоявшихся структурных изменениях в сердце у наиболее клинически тяжелой группы больных.

У пациентов с КАН было выявлено с высокой достоверностью ($Z=3,4-10,8$) снижение временных статистических и спектральных показателей ВСР при сравнении с подгруппой без КАН. Анализ результатов РКГ исследования у пациентов с КАН выявил прогрессивное снижение до единиц миллисекунд общей ВСР SDNN - 0,012[0,008;0,014] при КАН vs 0,024[0,017;0,032] без КАН, $p<0,001$; амплитуды трёх видов волн: парасимпатических $\sigma s(c)$ - 0,004[0,003;0,007] vs 0,011[0,008;0,018], $p<0,001$; симпатических $\sigma m(c)$ - 0,004[0,003;0,005] vs 0,009[0,006;0,014], $p<0,001$; гуморальных $\sigma l(c)$ - 0,008[0,006;0,012] vs 0,016[0,012;0,021], $p<0,001$. Спектральный анализ показал крайне выраженное перераспределение регулирующих факторов в пользу гуморально-метаболического влияния VLF% в группе с КАН до 61,5[45;74,9] vs 49,2[37,2;63], $p<0,001$, с максимальным уменьшением доли парасимпатического влияния HF% в СУ при КАН до 20,1[9,7;37,3] vs 25,4[17,3;43,2], $p<0,05$, подобная реакция прослеживалась как в покое так и в разнонаправленных пробах, со снижением максимальной реакции на стимул ($\Delta RR\%$ до 5,2[2,6;11,5] vs 13,5[7,9;19,1] в Vm; 5,1[2,5;8,4] vs 8,2[4,4;13,9] в pA; -14,5[-19,1;9,3] vs -25,3[-31,4;18,6] в Aop; -12,5[-18,0;6,2] vs -21,6[-27,7;16,05] в PWC₁₂₀; $p<0,001$), что косвенно указывало на изменение паттерна регуляции СР с угнетением рефлекторного автономного симпато-парасимпатического влияния.

Результаты дискриминантного анализа включенных в прогностическую модель групп пациентов по степени выраженности дисрегуляций ВСР показали высокое качество распознавания объектов исследования в 94,3%, однако наименьший процент правильной классификации был в отношении начальной КАН. Для увеличения процента распознавания новых объектов исследования с целью их классификации по степени выраженности автономных дисрегуляций СУ сердца, подгруппы КАН1 и КАН2 были объединены и для дискриминантного анализа сформировалось три группы: 1- пациенты без вегетативной кардиальной нейропатии ($n=216$); 2 - с начальной или вероятной КАН (КАН1+КАН2, $n=74$); 3 - с тяжелой КАН3($n=20$). На основе дискриминантного анализа были построены две прогностические функции (f_1 , f_2) с высокую статистическую значимость как для f_1 ($p<0,0001$), так и для f_2 ($p=0,0027$). При использовании полученной модели поочередно проводился расчёт по двум прогностическим функциям f_1 и f_2 , использовались фактические значения всех тех РКГ показателей, которые вошли в функцию, к ним подставлялись соответствующие значения коэффициентов и констант из

приведенной ниже таблицы по формуле: $f = \sum_{n=1}^p a_n \times x_n + C$, где p - число входящих в линейную дискриминантную функцию показателей, x_n - фактическое значение n -го по порядку РКТ-показателя, a_n - коэффициент при этом РКТ-показателе, полученный по результатам моделирования, C - константа из соответствующего столбца таблицы 5. Новый объект исследования относили к той степени КАН, для которого функция принимала наибольшее значение, в случае отрицательных значения обеих функций делался вывод об отсутствии КАН, таблица 3.

Таблица 3 - Наиболее информативные РКТ признаки при вариантах выбора степени тяжести КАН и значения коэффициентов линейных дискриминантных функций

Показатели		f1	f2	Показатели		f1	f2
Ph , в покое	VLF(%)	-0,014	-0,036	pA , проба Ашнера	SDNN(c)	50,965	-8,270
Vm , проба Вальсальвы	RR(c)	-8,380	-7,520		bl(c)	-127,325	12,029
	ΔRR(%)	-0,049	-0,244	VLF(%)	0,039	0,001	
	Δ RR (c)	3,032	28,595	Aop , Ортостатич. проба	ΔRR(%)	0,282	0,104
	T _{AB} (c)	-0,089	0,116		ΔRR (c)	25,351	13,416
T _{AB} в RR					0,048	0,007	
Константа (C): f1=7,694; f2=6,779							

Проведена проверка адекватности полученной модели на практике с помощью выборки из новых случаев, представляющих собой экзаменационную выборку из 102 пациентов с СД, впервые прошедших РКТ-исследование в лаборатории нейрокардиологии ЧОКБ в 2016-2017 гг. Расчеты проводились по формулам: $D/(C+D)*100$ =Чувствительность(%) и $A/(A+B)*100$ =Специфичность(%), где (A) - количество истинных отрицательных диагнозов, составило 40; (B) - количество ложноположительных диагнозов, составило 18; (C) - количество ложноотрицательных диагнозов, составило 0; (D) - количество истинных положительных диагнозов, составило 62. Чувствительность составила 100%. Специфичность составила 64%. Доля правильной классификации составила 85%, а доля неправильной - 15%. Таким образом, все случаи неправильной классификации были в пользу гипердиагностики КАН. Данная модель может быть актуальной в повседневной клинической практике, особенно при её применении с учётом опыта, полученного при тестировании на новой выборке, а именно с ограничением её использования в случае наличия особенностей ВСР в виде дисфункции СУ сердца и/или высокочастотных колебаний, состоящих из низкоамплитудных удлинений 3-5 RR интервалов с «пиком» спектральной плотности в диапазоне 0,2 Гц и названными «непарасимпатические волны» [2, 5, 13, 15, 16, 17].

Общая коморбидность и КАН

Проведён ранговый корреляционный анализ для обоснования значимости сочетанной патологии в ухудшении параметров ВСР. Корреляционный анализ показал достоверную прямую связь индекса коморбидности и КАН ($r=0,289, p<0.001$). Выявлена прямая корреляционная связь количества патологий в составе коморбидности с наличием нарушений функции почек и ИБС ($r=0,566$ при $p<0.001$).

Корреляционный анализ индекса коморбидности и количества сопутствующих патологий с временными статистическими и спектральными ВСР-показателями позволил выявить положительную корреляцию, статистически значимую в покое и всех пробах между количеством патологий, индексом коморбидности и гуморально-метаболическими - VLF% влияниями в СУ. В отношении остальных показателей выявлена отрицательная значимая связь умеренной и слабой силы между индексом коморбидности, количеством патологий и снижением симпато-парасимпатических влияний в СУ, то есть большему количеству сопутствующих патологий и ФР НИЗ соответствовали более низкие значения симпато-парасимпатических показателей ВСР (рис. 4, таблица 4).

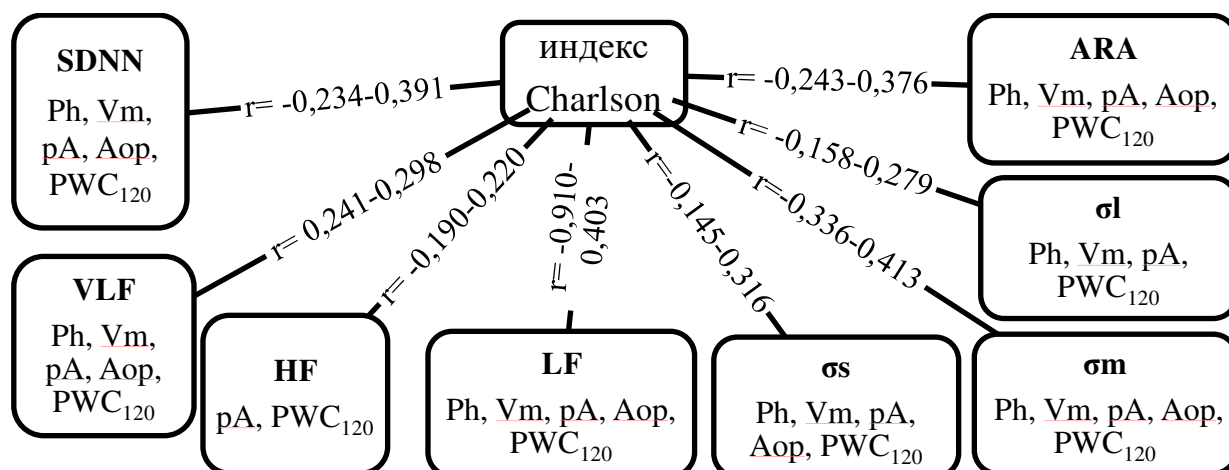


Рисунок 4 – Результаты корреляционного анализа индекса коморбидности и ВСР показателей, приведены показатели и коэффициенты корреляции (r), для которых $p < 0,05$

Таблица 4 – Результаты корреляционного анализа между сопутствующими патологиями и показателями ВСР (n=310)

Количество сопутствующих патологий, коэффициент корреляции (r)					
Показатели ВСР	Ph	Vm	pA	Aop	PWC ₁₂₀
SDNN, с	0,885	-0,288	-0,295	-0,234	-0,391
ARA, с	-0,357	-0,317	-0,327	-0,243	-0,376
σl, с	-0,350	-0,158	-0,186	-0,089	-0,145
σm, с	-0,279	-0,411	-0,336	-0,375	0,298
σs, с	-0,400	-0,290	-0,308	-0,145	-0,403
VLF%	0,316	0,290	0,260	0,298	0,091
LF%	0,243	-0,344	-0,220	-0,403	0,438
HF%	-0,243	-0,100	-0,120	0,091	0,109
Δ RR %		-0,298	-0,235	0,438	0,377
t _{AB} , с		0,086	0,086	0,109	0,248

Примечание: жирным шрифтом выделены значения r, для которых $p < 0,001$

Корреляционный анализ РКТ-показателей для скрининга КАН по результатам дискриминантного анализа с индексом коморбидности продемонстрировал прямую корреляционную связь умеренной и слабой силы с долей гуморально-метаболических влияний в покое ($r=0,244, p<0,05$) и pA ($r=0,268, p<0,05$), с длительностью RR-интервалов ($r=0,131, p<0,05$) в Vm; обратную связь с величиной реакции ($r=0,234, p<0,05$ и $r=0,239, p<0,05$) при парасимпатической стимуляции в Vm; с общей вариабельностью СР ($r=-0,291, p<0,05$) и амплитудой симпатических волн ($r=-0,184, p<0,05$) в pA; величиной реакции в ортостатической пробе ($r=-0,481, p<0,05$).

Таким образом, выявленные корреляционные связи указывают на роль коморбидности в ухудшении показателей автономной регуляции пейсмекерной активности СУ сердца. У больных с КАН найдены наиболее выраженные по отношению к пациентам без КАН дизрегуляции пейсмекерной активности СУ сердца, ассоциированные с большим количеством сопутствующих патологий и ФР НИЗ, большим индексом коморбидности. Снижение ВСР показателей, изменения паттерна реагирования во всех пробах, признаки РМ ЛЖ, кардиоренальная коморбидность могут рассматриваться как предвестники КАН [12, 16, 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результатами проведенного исследования являются данные об ассоциации вариантов сочетаний болезней системы кровообращения и почек, коморбидных СД с вегетативной регуляцией пейсмекерной активности СУ сердца. Найдены особенности формирования

дизрегуляций СУ, когда на фоне общего для всех пациентов снижения ВСР и реакций ритма на стимулы в пробах, в группе с максимальным составом социально значимой коморбидности, включающей и нарушения функции почек и ИБС, зарегистрированы еще более выраженные изменения автономной регуляции сердечного ритма. Установлены более выраженные и глубокие нарушения регуляции пейсмекерной активности СУ у пациентов с ремоделированием миокарда. Выявлены ассоциации большего угнетения автономной регуляции СР с большим индексом коморбидности. КАН, как прогностически неблагоприятное осложнение, встречалась у более коморбидных пациентов. Рассмотренные в данном исследовании вопросы, которые не были освещены ранее, перспективны в развитии представлений о связи болезней системы кровообращения и почек, коморбидных СД и формировании неспецифического синдрома крайней степени дизрегуляций пейсмекерной активности СУ сердца – КАН. На основании выявленных корреляционных связей наиболее значимых РКТ-показателей для диагностики КАН и индекса коморбидности можно предположить, что КАН это полиэтиологичный синдром, отражающий наибольшую степень угнетения автономной регуляции СУ. С учетом того, что индекс коморбидности Чарлсона является прогностическим в оценке летальности, выявленные ассоциации являются перспективными для прогноза при выявлении данного синдрома.

ВЫВОДЫ

1. Нарушения функции почек встречались с частотой 43%, артериальная гипертензия – 65,1%, ишемическая болезнь сердца диагностировалась в 25,2 % случаев, сочетания нарушений функции почек и ишемической болезни сердца были выявлены в 10%. Индекс коморбидности возрастал в группах с ишемической болезнью сердца и при сочетании нарушений функций почек и ишемической болезни сердца ($4[3;4]$ vs $2[1;3]$; $p_{1-4}=0,021$). Количество патологий и факторов риска неинфекционных заболеваний также возрастало в указанных группах ($11,0 [9,0;13,0]$ vs $5,0 [3,0;7,0]$; $p_{1-4}=0,003$).
2. При изучении волновой вариабельности сердечного ритма при заболеваниях системы кровообращения и почек, коморбидных сахарному диабету выявлены особенности дизрегуляций пейсмекерной активности синусового узла сердца в виде снижения амплитуды всех волн вариабельности сердечного ритма во временном анализе; уменьшения доли волн, связанных с рефлекторным симпато-парасимпатическим влиянием и повышения доли гуморально-метаболических волн в спектральном анализе, в пробах – снижение реакций на разнонаправленные стимулы, формирование патологического паттерна реагирования по сравнению со здоровым контролем, при этом в 30,3% дизрегуляции носили крайне выраженный характер кардиоваскулярной автономной нейропатии.
3. Установлено, что показатели вариабельности сердечного ритма отражают процессы ремоделирования миокарда левого желудочка сердца. При увеличении индекса массы миокарда и относительной толщины стенки левого желудочка снижаются значения симпато-парасимпатических показателей регуляции сердечного ритма: общей вариабельности SDNN($r=-0,318-0,394$; $p<0,05$) и среднеквадратических отклонений парасимпатических σ_s ($r=-0,333-0,37$; $p<0,05$), симпатических σ_m ($r=-0,371-0,400$; $p<0,05$) и гуморально-метаболических волн σ_l ($r=-0,300-0,336$; $p<0,05$).
4. По результатам РКТ анализа было обнаружено, что пациенты без болезней почек и без ишемической болезни сердца имели более высокие показатели рефлекторной симпато-парасимпатической регуляции и менее выраженное перераспределение долей спектра в сторону усиления гуморально-метаболического влияния. В сравнении с указанной группой были выявлены достоверные признаки дизрегуляций пейсмекерной активности синусового узла в группах с нарушениями функций почек; с ишемической болезнью сердца. В группе с хронической болезнью почек и ишемической болезнью

сердца выявлено наибольшее снижение показателей вариабельности сердечного ритма, указывающего на угнетение рефлекторного симпато-парасимпатического контроля и изменение паттерна регуляции сердечного ритма.

5. Реализация выявленных особенностей дизрегуляции пейсмекерной активности синусового узла сердца у пациентов с нарушением функции почек и ишемической болезнью сердца при сахарном диабете в программном продукте для персонального компьютера позволила оценить степень их выраженности и получить достаточно чувствительную и специфичную методику практического использования для скрининга кардиоваскулярной автономной нейропатии при проведении анализа вариабельности сердечного ритма методом ритмокардиографии.
6. Установлены взаимосвязи индекса коморбидности, количества патологий и факторов риска неинфекционных заболеваний с факторами, увеличивающими вероятность кардиоваскулярной автономной нейропатии по результатам дискриминантного анализа (ΔRR в пробах Вальсальвы и ортостатической, $VLF\%$ в покое, $SDNN$ и σI и $VLF\%$ в пробе Ашнера), указывающие на роль коморбидности в ухудшении показателей автономной регуляции пейсмекерной активности синусового узла сердца.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В схему мероприятий по выявлению кардиоваскулярной автономной нейропатии следует включать разработанную на основании дискриминантного анализа ритмокардиографических показателей математическую модель.
2. При выявлении у пациента множественного характера хронических неинфекционных заболеваний в сочетании с сахарным диабетом рекомендовать изучение автономной регуляции сердечного ритма для определения степени тяжести автономных кардиальных нарушений.
3. В качестве ритмокардиографических предикторов кардиоваскулярной автономной нейропатии при нарушениях функции почек и ишемической болезни сердца на фоне сахарного диабета следует расценивать снижение значений показателей (в сравнении с нормой) $SDNN(c)$ (в 2,0-2,7 раза), $\sigma s(c)$ (в 2,8-4 раза) и $\sigma m(c)$ (в 2,6-3,5 раза), а так же перераспределение частотных составляющих сердечного ритма в сторону увеличения $VLF\%$ (в 1,5-2,6 раза), за счет снижения $LF\%$ (в 1,4-1,9 раза) и $HF\%$ (в 1,7-2,1 раза).
4. В качестве ритмокардиографических маркеров кардиоваскулярной автономной нейропатии рекомендуется расценивать снижение значений показателей вариабельности сердечного ритма в большей степени $\sigma s(c)$ (в 4,4-6,8 раза), $\sigma m(c)$ (в 4,8-6,1 раза), в меньшей степени $\sigma I(c)$ (1,7-2), а так же перераспределение частотных составляющих сердечного ритма в сторону наибольшего увеличения $VLF\%$ (в 2,7-3,8 раза), за счет снижения $LF\%$ (в 2,9-3,4 раза) и, особенно, $HF\%$ (в 2,8-4,2 раза). А также уменьшение реакции в пробах $\sigma RR\%$, при увеличении времени достижения максимальной реакции в пробе $t_{AB}(c)$ и времени восстановления после действия стимула $t_r(c)$.
5. Пациенты с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией должны подлежать диспансерному наблюдению одновременно у эндокринолога и кардиолога.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Нуждина, Е.В. Периферические вегетативные дизрегуляции пейсмекерной активности синусоватриального узла сердца у пациентов сахарным диабетом 1 и 2 типа / Е.В. Нуждина, В.Л. Тюльганова, Т.Ф. Миронова, В.А. Миронов, И.В. Ломова // Полипатии в семейной медицине, профилактической и клинической кардиологии: материалы Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию Засл. деятеля науки РФ, проф. Калёва О. Ф. – Челябинск: ЮУГМУ, 2013. – С. 110-115.
2. Нуждина, Е.В. Верификация степени диабетической автономной кардиальной нейропатии методом компьютерной ритмокардиографии / Е.В. Нуждина, Т.Ф. Миронова, В.Л.

- Тюльганова // Материалы VI Всероссийского диабетологического конгресса "Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий" ; сб. тез. – Москва, 2013. – С. 402.
3. **Нуждина, Е.В. Периферические вегетативные дизрегуляции синоатриального узла сердца при сахарном диабете 1 типа / Е.В. Нуждина // Врач-аспирант. – 2013. - №1(56). – С. 56-63.**
 4. **Нуждина, Е.В. Изменения периферической вегетативной регуляции пейсмекерной активности синусового узла сердца у пациентов с сахарным диабетом 1 типа с различными стадиями диабетической нефропатии / Е.В. Нуждина // Врач-аспирант. – 2013. - №2(57). – С. 60-65.**
 5. **Нуждина, Е.В. Оценка выраженности автономной кардиальной нейропатии при сахарном диабете 1 типа методом ритмокардиографии / Е.В. Нуждина // Пермский медицинский журнал. – 2013. – Т.30, №2. – С.67-74.**
 6. **Нуждина, Е.В. Периферическая автономная регуляция синусового узла сердца при сахарном диабете 1-го и 2-го типа / Е.В. Нуждина, Т.Ф. Миронова, В.А. Миронов // Клиническая медицина. – 2015. - Т. 93, №4. – С. 38-46.**
 7. **Нуждина, Е.В. Особенности дизрегуляций пейсмекерной активности синусового узла сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца, с сахарным диабетом и при сочетании данных патологий / Е.В. Нуждина, Е.В. Давыдова // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т.33, №6. – С. 17-23.**
 8. **Нуждина, Е.В. Роль диабетической нефропатии в изменении регуляции пейсмекерной активности синусового узла сердца у пациентов с сахарным диабетом 1 типа / Е.В. Нуждина, Е.В. Давыдова // Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной», Всероссийская конференция молодых терапевтов : сб. материалов. – Москва, 2017. – С. 56.**
 9. **Нуждина, Е.В. Значение хронической болезни почек в изменении регуляции пейсмекерной активности синусового узла сердца у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в сравнении с пациентами с патологией почек без нарушений гликемии / Е.В. Нуждина // Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной», Всероссийская конференция молодых терапевтов: сб. материалов. – Москва, 2017. – С. 131.**
 10. **Нуждина, Е.В. Значение ремоделирования миокарда левого желудочка в изменении регуляции пейсмекерной активности синусового узла сердца у пациентов с сахарным диабетом / Е.В. Нуждина, Е.В. Давыдова // XII Национальный конгресс терапевтов: сб. тез. – Москва, 2017. – С. 170-171.**
 11. **Нуждина, Е.В. Дизрегуляции синоатриального узла сердца при диабете 1 и 2 типов / Е.В. Нуждина, Т.Ф. Миронова, В.А. Миронов, О.В. Николаенко // Уральский медицинский журнал. – 2017. - №7 - С. 101-109.**
 12. **Нуждина, Е.В. Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка и вариабельности ритма сердца у коморбидных больных с сахарным диабетом / Е.В. Нуждина, Е.В. Давыдов // Актуальные проблемы полипатологии: материалы X Всероссийской науч.-практ. конф., посвященной 80-летию Заслуженного деятеля науки РФ проф. Калева О.Ф. – Москва : Перо, 2018. – С. 117-120.**
 13. **Нуждина, Е.В. Автономная кардиальная нейропатия с летальным исходом у пациентки с сахарным диабетом 1 типа / Е.В. Нуждина, Е.В. Давыдова, И.М. Уточкина, В.А. Миронов, В.Л. Тюльганова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 5 (часть 2). – С. 364-369. - URL: <http://applied-research.ru/ru/article/view?id=12270> (дата обращения: 13.08.2018).**
 14. **Нуждина, Е.В. Дизрегуляции синоатриального узла сердца при диабете 1 и 2 типов / Е.В. Нуждина, Т.Ф. Миронова, В.А. Миронов, О.В. Николаенко // Уральский медицинский журнал. – 2017. - №7 - С. 101-109.**

15. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2020611560 от 04.02.2020 «Математическая модель степени тяжести диабетической автономной кардиальной нейропатии методом ритмокардиографии», авторы: Нуждина Е.В., Давыдова Е.В., Миронова Т.Ф., Уточкина И.М. Выдано по заявке №2019667798 от 31.12.2019; правообладатель ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.
16. Нуждина, Е.В. Математическая модель степени тяжести диабетической автономной кардиальной нейропатии методом ритмокардиографии у коморбидных пациентов / Е.В. Нуждина, Е.В. Давыдова, В.А. Миронов, Т.Ф. Миронова, И.М. Уточкина // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – №1. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29430> (дата обращения: 02.01.2020).
17. Нуждина, Е.В. Автономная кардиальная нейропатия и ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом и сопутствующими болезнями системы кровообращения и почек/ Е.В. Нуждина, Е.В. Давыдова // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, №1. – С. 127-134.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА -бронхиальная астма
 ВСР- вариабельность сердечного ритма
 ИБС- ишемическая болезнь сердца
 ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
 КАН- кардиоваскулярная автономная нейропатия
 КВП- кардиоваскулярная патология
 НГ ЛЖ – нормальная геометрия миокарда левого желудочка
 ФР НИЗ – факторы риска неинфекционных заболеваний
 РКТ- ритмокардиография
 РМ ЛЖ – ремоделирование миокарда левого желудочка сердца
 СЭА – скорость экскреции альбумина
 СУ - синусовый узел
 ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
 ТМЖП -толщина межжелудочковой перегородки левого желудочка
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких
 ЧСС- частота сердечных сокращений
 ЭХО КГ – эхокардиография
 Аор- активная ортостатическая проба
 Vm- проба Вальсальвы
 VLF% - спектральная доля гуморальных очень низкочастотных волн ВСР
 $t_{ав}$ - абсолютное время достижения максимальной реакции
 t_r - время восстановления после стимула до 95% от исходного среднего интервала (в активной ортопробе - до 78 %)

TCPDN - Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy
 SDNN – общая вариабельность, стандартная девиация от средней величины RR
 PWC120 – нагрузочная проба, дозированная по ЧСС 120
 pA- проба Ашнера
 LF% - спектральная доля низкочастотных симпатических волн ВСР
 HF% – спектральная доля высокочастотных парасимпатических волн ВСР
 HbA1C- гликированный гемоглобин
 ΔRR - величина максимальной реакции на стимул
 σ_s - среднеквадратичные отклонения парасимпатических волн ВСР
 σ_m - среднеквадратичные отклонения симпатических волн ВСР
 σ_l - среднеквадратичные отклонения гуморальных волн ВСР

На правах рукописи

Нуждина Евгения Валерьевна

**РОЛЬ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ПОЧЕК ПРИ
САХАРНОМ ДИАБЕТЕ В ФОРМИРОВАНИИ ДИЗРЕГУЛЯЦИЙ
ПЕЙСМЕКЕРНОЙ АКТИВНОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА СЕРДЦА**

14.01.04 – Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Челябинск – 2020