

УДК 616.379-008.6:616.12-009-06-07

АВТОНОМНАЯ КАРДИАЛЬНАЯ НЕЙРОПАТИЯ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ У ПАЦИЕНТКИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА^{1,2}Нуждина Е.В., ²Давыдова Е.В., ¹Уточкина И.М., ³Миронов В.А., ¹Тюльганова В.Л.¹ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, e-mail: evgenikud12@hotmail.com;²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: davidovaevchel@yandex.ru;³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, e-mail: micor_mail@mail.ru

Наличие автономной кардиальной нейропатии является независимым фактором, увеличивающим риск смерти у пациентов с сахарным диабетом (ACCORD trial). Согласно современным представлениям, диабетическая автономная кардиальная нейропатия – это одно из частных проявлений периферической диабетической нейропатии, являющейся результатом повреждения вегетативных нервных волокон сердца и кровеносных сосудов в условиях хронической гипергликемии. В диагностике диабетической автономной кардиальной нейропатии на первом месте стоит исследование вариабельности сердечного ритма и арсенал кардиоваскулярных тестов. Описан клинический случай пациентки 16 лет с сахарным диабетом 1 типа, осложненный диабетической кетоацидотической комой с летальным исходом. Прижизненно была диагностирована автономная кардионейропатия тяжелой степени тяжести, выявлено крайне выраженное угнетение рефлекторной симпатно-парасимпатической регуляции в синусном узле сердца со снижением SDNN (общей вариабельности – стандартного отклонения среднего RR интервалов) до 5 мс при норме в 50 мс. Наблюдалась стабилизация ритма сердца, отсутствие реакции на стимулы в пробе Ашнера – Данины. Посмертно произведено гистоморфологическое исследование тканей в области синоатриального узла сердца. Обнаруженные на светооптическом уровне и с помощью просвечивающей электронной микроскопии изменения синусового узла и проводящей системы сердца были значительными и могли явиться субстратом для развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца у данной пациентки.

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

THE SEVERE CARDIAC AUTONOMIC NEUROPATHY IN PATIENT WITH DIABETES MELLITUS^{1,2}Nuzhdina E.V., ²Davydova E.V., ¹Utochkina I.M., ³Mironov V.A., ¹Tyulganova V.L.¹Chelyabinsk State Regional Hospital, Chelyabinsk, e-mail: evgenikud12@hotmail.com;²South Ural State Medical University, Chelyabinsk, e-mail: davidovaevchel@yandex.ru;³Urals State Medical University, Ekaterinburg, e-mail: micor_mail@mail.ru

The presence of cardiac autonomic neuropathy is an independent factor of morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus (ACCORD trial). According to recent concepts, the diabetic cardiac autonomic neuropathy is one of the particular manifestations of peripheral diabetic neuropathy resulting in damage of autonomic nervous fibers of the heart and blood vessels under conditions of chronic hyperglycemia. To diagnose the cardiac autonomic neuropathy, in the first place is the heart rate variability measurement with the help of cardiovascular reflex tests. This paper presents a clinical case of a 16-year-old patient with type 1 diabetes mellitus, complicated by a diabetic ketoacidotic coma with a fatal outcome. In vivo, the severe stage of cardiac autonomic neuropathy was diagnosed. An extremely pronounced reduction of sympathetic and parasympathetic regulation in the sinus node of the heart was observed with a decrease in the SDNN (standard deviation of the mean of qualified RR-interval) to 5 milliseconds, compare to the normal rate of 50 milliseconds. The stabilization of the heart rhythm was found, with a lack of response in the Aschner-Dagnini test. The post autopsy histomorphological study of heart tissues in the region of the sinoatrial node was performed. By the Optical-light microscopy and Transmission electron microscopy nonspecific degenerative changes in the sinoatrial node and in the conduction system of the heart was found, they were significant and could be a substrate for the development of life-threatening heart rhythm abnormalities in this patient.

Keywords: diabetes mellitus, heart rate variability, diabetic autonomic neuropathy

Автономная кардиальная нейропатия (АКНП) представляет собой синдром крайне выраженного угнетения вегетативной регуляции синусного узла сердца (СУ), формирующийся в условиях хронической гипергликемии [1–3]. Это часто встречающееся осложнение сахарного диабета (СД), в том числе у молодых пациентов, увеличивает смертность больных с СД в среднем в 3 раза [4, 5]. Диагностика АКНП осно-

вывается на исследовании вариабельности ритма сердца (ВРС). При использовании высокочувствительной ритмокардиографии (РКГ) для анализа ВРС с помощью оценки изменчивости временных межсистолических интервалов сердца определяется крайняя выраженность угнетения автономной регуляции со стабилизацией сердечного ритма и снижением или отсутствием реагирования на стимулы [6, 7].

Считается, что в детском возрасте АKNП встречается достаточно редко, но, по мнению ряда авторов, её формирование начинается уже в подростковом возрасте [8, 9]. До настоящего времени являются единичными и весьма противоречивыми сведения о распространенности вегетативных дисрегуляций у пациентов СД 1 типа детского возраста, что связано с отсутствием клинически значимых проявлений и методологическими трудностями доклинической диагностики АKNП у детей [9, 10]. Это объясняет актуальность поиска новых методов диагностики данного осложнения. У большинства авторов синдром АKNП трактуется как автономная денервация СУ на синаптическом уровне передачи импульсов с окончаний вегетативных нервов клеткам-эффекторам, в данном случае – пейсмекерам СУ сердца [4, 11, 12]. Гистоморфологическая основа данного состояния является недостаточно изученной [11–13].

Больная А., 16 лет, 1 октября поступила в реанимационное отделение центральной районной больницы (ЦРБ) с клиникой декомпенсации СД на фоне острой респираторно-вирусной инфекции (ОРВИ), острого ларинготрахеита, с жалобами на затруднение дыхания, одышку, головную боль, общую слабость, приступы сердцебиения, жажду, боли в животе, тошноту, повышение температуры тела до 38 °С. При осмотре ЧСС 120–140 уд/мин (периодически пароксизмы наджелудочковой тахикардии до 240 уд/мин), ЧДД 30–40 в мин. Больная была в сознании, правильно отвечала на вопросы, из лабораторных обследований – лейкоцитоз до $19,8 \times 10^9/\text{л}$, гликемия 8,8–15,0 ммоль/л, ацетонурия.

В связи с отсутствием эффекта от лечения на уровне ЦРБ (в/в капельно инсулин, цефабол, р-ры NaCl 0,9%, глюкозы 5%, KCl 5%, сульфат магния, обильное щелочное питье) 2 октября переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии Челябинской областной клинической больницы (ОриИТ), жалобы и анамнез собрать не удалось из-за ухудшения состояния и неконтактности больной. Из амбулаторной карты известно, что пациентка страдала СД в течение 6 лет (с 10-летнего возраста). Инсулинотерапия в режиме многократных инъекций (последние дозы протафана 14 единиц перед завтраком + 14 единиц в 22:00; актрапид по 8–10 единиц перед основными приёмами пищи). Диету соблюдала не всегда, компенсации СД на амбулаторном этапе не было. Гликированный гемоглобин (HbA1c) – 10,2%. Диабетическая полинейропатия в течение трёх лет. Диабетическая

непролиферативная ретинопатия и диабетическая нефропатия, стадия протеинурии – около 1 года.

При объективном обследовании: пациентка в прекоматозном состоянии, кожные покровы и видимые слизистые пониженной влажности, язык суховат, диабетический рубец лица, запах ацетона в выдыхаемом воздухе. ЧДД 30–32 в минуту, в лёгких дыхание везикулярное, проводится по всем лёгочным полям, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС 113 уд/мин. АД 130/60 мм рт. ст. Живот мягкий, реагирует на пальпацию в эпигастрии, край печени выступает на 2 см из-под реберной дуги. Пастозность голеней.

Данные лабораторных методов исследования: гипергликемия до 28–35,0 ммоль/л. Выраженный гиперосмолярный синдром (натрий 156–170 ммоль/л), выраженная гипокалиемия до 2,0–2,9 ммоль/л, метаболический ацидоз (рН до 6,48; BE – 22 ммоль/л).

Данные инструментальных методов исследования

Рентгенография органов грудной клетки: снижение пневматизации лёгочной ткани в нижних отделах правого легкого, органы средостения не изменены. ЭКГ: синусовая тахикардия 130 уд/мин, поворот сердца против часовой стрелки, элементы нарушения внутрижелудочковой проводимости, выраженные изменения миокарда желудочков. ЭХОКГ: митрально-папиллярная дисфункция с регургитацией 1 степени, легочная гипертензия (СДПЖ 35 мм рт.ст.), камеры сердца не увеличены, сократительная способность миокарда сохранена.

При исследовании ВСР в покое (Ph) и пробе Ашнера – Даныни, выявлено: фиксированная тахикардия до 140 уд/мин (RR 0,438 с), крайне выраженное угнетение рефлекторной симпатопарасимпатической регуляции в синусном узле сердца со снижением общей вариабельности – $\sigma\text{RR}(\text{SDNN})$ до 5 мс при норме в 50 мс, указывающее на высокий риск летального исхода [4, 9, 10]. Наблюдается «стабилизация» ритма сердца, что выглядит как прямая линия из RR-интервалов на экране монитора, отсутствие реакции на стимулы в пробе Ашнера – Даныни. В спектре регуляции преобладает «пик» непарасимпатических высокочастотных волновых колебаний в диапазоне 0,2 Гц, представляющих низкоамплитудное удлинение 3–4х RR-интервалов, связанное с эндогенной интоксикацией (рис. 1).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: умеренная гепатомегалия, диффузные изменения печени, под-

желудочной железы, почек. Люмбальная пункция – ликвор красного цвета, после центрифугирования – ксантохромный, слегка мутный, белок 1,6 г/л, эритроциты $0,09 \times 10^{12}/л$, цитоз 28160/3, преобладают нейтрофилы. Больная проконсультирована хирургом, офтальмологом, гинекологом, данных за соответствующую патологию не обнаружено.

Проведенная терапия: внутривенно актрапид инфузоматом со скоростью 3–10 ед. в час, солевые растворы, глюкоза 5%, гелофузин 500 мл, цитофлавин 10,0 г, берлитион 600 мг; дофамин для поддержания гемодинамики; антибиотики в/в – абактал 0,4 г два раза в сутки, роцефин – 2 г в сутки, метрогил – 0,5 г два раза в сутки.

Состояние пациентки без положительной динамики. На фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности, метаболического ацидоза и водно-электролитных расстройств развилась 4.10 в 01:40 выраженная брадиаритмия с переходом в фибрилляцию желудочков и асистолию, после проведения реанимационных мероприятий гемодинамика восстановилась. В 4:10 вновь был эпизод гипосистолии, в/в веден атропин 1% 1 мл и адреналин 0,5 мл 1% раствора – гемодинамика стабилизировалась. В 9:30 развилась гипосистолия, артериальное давление не определялось, начатые реанимационные мероприятия оказались неэффективны, в 10:00, через 2 суток с момента поступления в ОРИТ, зафиксирована биологическая смерть.

Заключительный клинический и патологоанатомический диагноз

Сахарный диабет 1 типа, тяжелое течение, декомпенсация с кетоацидотической комой: атрофия, липоматоз поджелудочной железы, жировая дистрофия печени, плазматическое пропитывание, гиалиноз артерий кишечника, желудка, почек, поджелудочной железы, селезенки, диабетический гломерулосклероз (диффузный и узелковый гломерулонефрит), диабетическая ретинопатия, полинейропатия (по клиническим данным). Атеросклероз аорты второй стадии, 2 степени. Артериальная гипертензия 2 стадии (гипертрофия левого желудочка, толщина миокарда левого желудочка 1,5 см), отёк – набухание головного мозга (масса головного мозга 1350 г, периваскулярный, интрацеллюлярный, межклеточный отёк по данным микроскопического исследования), отёк лёгких (масса лёгких 1160 г, диффузное заполнение альвеол эозинофильным содержимым по данным микроскопического исследования).

По протоколу патологоанатомического исследования непосредственной причиной смерти признана диабетическая кетоацидотическая кома. Причиной жизнеугрожающих, рецидивирующих нарушений ритма сердца могла явиться диагностированная прижизненно тяжёлая АКНП, для ответа на этот вопрос было проведено исследование тканей в области синусного узла методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ).

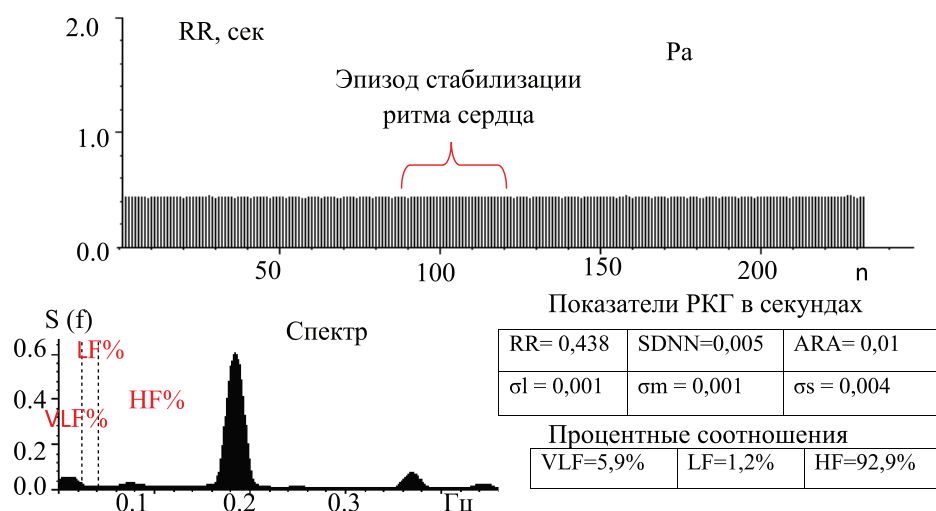


Рис. 1. Ритмокардиограмма пациентки с СД1 в пробе Ашнера (Pa) с показателями BCP: SDNN(c) – общая вариабельность, ARA(c) – амплитуда дыхательной аритмии, среднеквадратические отклонения гуморально-метаболических – bl(c), симпатических – bt(c), парасимпатических – bs(c) волн и их процентные соотношения (VLF, LF, HF; %)

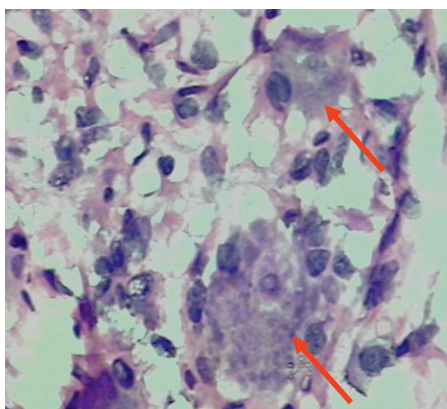
Данные гистоморфологического исследования аутопсийных препаратов тканей в области синусного узла

На светооптическом уровне выявлены признаки необратимых дистрофических и некробиотических изменений пейсмейкерных клеток синусового узла (рис. 2, А) и волокон Пуркинье (рис. 2, Б).

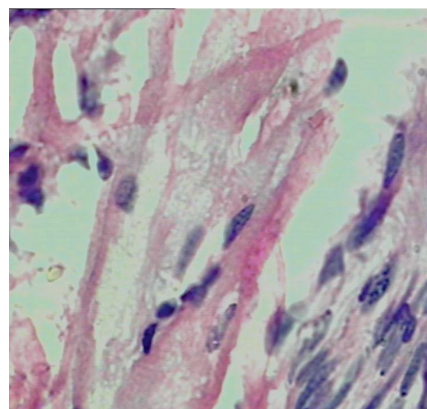
С помощью ПЭМ выявлены выраженные дистрофические изменения проводящей системы. Резко выражен периваскулярный, перицеллюлярный отек. Повреждения

энергетического аппарата клетки в виде гиперплазии и деструкции митохондрий, накопления пигмента старения – липофусцина, кальцинаты в митохондриях связаны с основным заболеванием (рис. 3, А, Б).

Повреждения щелевых контактов вставочных дисков могут представлять собой фактор для развития нарушений проводимости (рис. 4, А, Б). Данные изменения свидетельствуют о хроническом прижизненном энергодефиците тканей в области синусного узла и проводящей системы сердца.

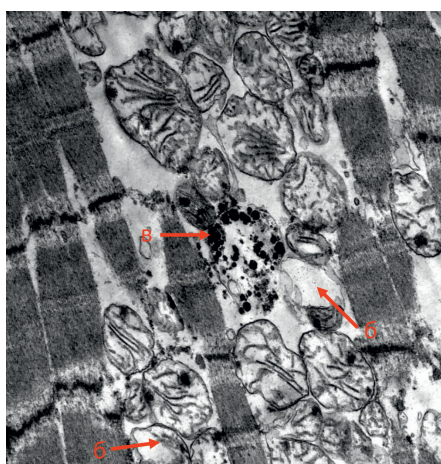


А

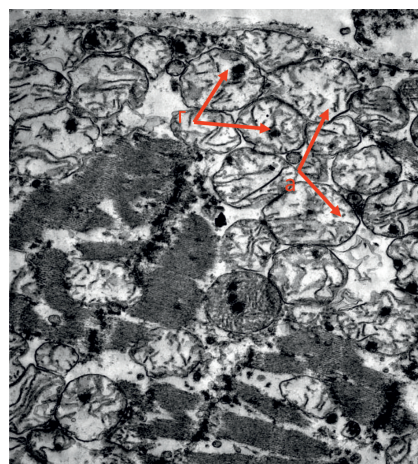


Б

Рис. 2. А) Пейсмейкерные клетки синусового узла. Выраженные дистрофические и некробиотические изменения (стрелка); Б) Дистрофические изменения в клетках типа Пуркинье проводящей системы. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. х 400

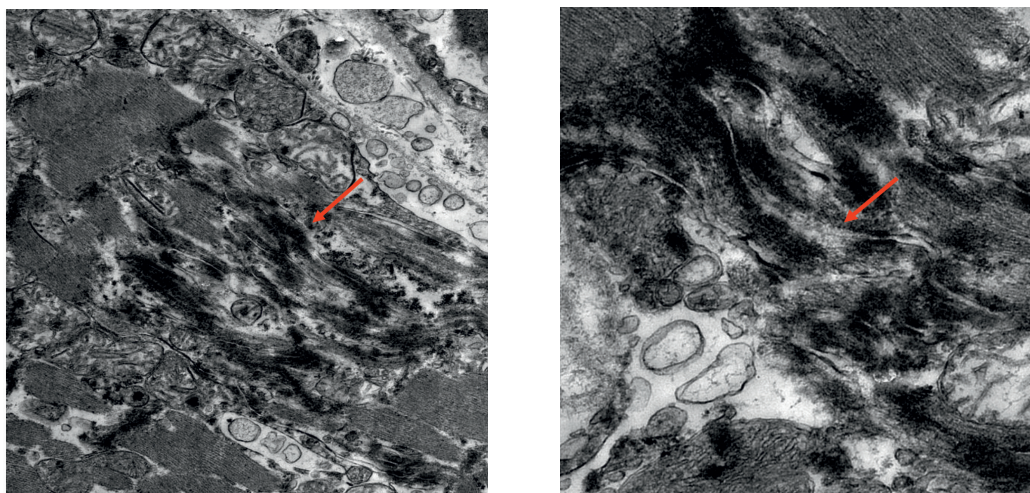


А



Б

Рис. 3. А–Б. Клетки переходного типа из зоны атриовентрикулярного узла. Набухание митохондрий, разрывы крист (а). Деструкция мембран с образованием липидных капель (б). Скопления липофусцина (в). Кальцинаты митохондрий (г). КПЭМ. Ув. х 5200



А

Б

Рис. 4. А) Вставочные диски в сократительном миокарде (стрелка). Углубление интердигитаций, расширение нексусов, щелевых контактов. КПЭМ. Ув. $\times 4000$. Б) Вставочные диски в сократительном миокарде при большем увеличении (стрелка). Десмосомальные контакты сохранены. Интерстициальный отёк. КПЭМ. Ув. $\times 10000$

Гистоморфологические изменения, подобные описанным в данном клиническом случае, но на большем количестве аутопсийного материала, были представлены в 2011 г. в объеме комплексного исследования больных ($n = 380$) с профессиональными заболеваниями (ПЗ) с изучением ВСР, ЭХОКГ, а также биохимическим определением продуктов липопероксидации и процессов окислительной модификации белков [11, 12]. Корреляционный анализ выявил взаимосвязи между снижением показателей ВСР, ЭХОКГ признаками ремоделирования левого желудочка сердца и биохимическими маркерами оксидантного стресса [12]. Нарушения свободно-радикального окисления были расценены как симптомы мембранопатологических расстройств, обязательно сопровождающих процессы ремоделирования тканей сердца. Синусный узел и элементы проводящей системы сердца исследовали гистологически и электронномикроскопически после гибели 14 пациентов, имевших при жизни автономную кардионейропатию на фоне ПЗ. Полученные изменения дистрофического характера в клетках проводящей системы и синусового узла были лишены специфичности [11–13].

Таким образом, анализируя случаи гибели пациентки с СД и больных разными этиопатогенетическими формами ПЗ, можно подтвердить, что АКНП – это неспецифичный синдром, который может быть обусловлен не только функциональ-

ными, но и морфологическими изменениями в пейсмейкерах синусового узла, хотя сам термин «дизрегуляции», принятый у вегетологов, указывает только на функциональность.

Выводы

Удалось подтвердить наличие у пациентки нарушений вегетативной регуляции ритма сердца крайней степени выраженности в виде диабетической кардиальной автономной нейропатии. Обнаруженные изменения СУ и проводящей системы сердца были значительными и могли явиться субстратом для развития жизнеугрожающих нарушений ритма и смерти больной.

Список литературы

1. Spallone V. On behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management / V. Spallone, D. Ziegler, R. Freeman [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2011. – Vol. 27. – P. 639–653.
2. Ziegler D. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study / D. Ziegler, C.P. Zentai, S. Perz [et al.] // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31, № 3. – P. 556–561.
3. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial / R. Pop-Busui [et al.] // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33. – P. 1578–1584.
4. Миронова Т.Ф. Клиническая ритмокардиография при ишемической болезни сердца / Т.Ф. Миронова, В.А. Мионов, О.В. Николаенко, Е.В. Куватова // *Современные проблемы науки и образования.* – 2017. – № 5.; URL: <https://>

science-education.ru/ru/article/view?id=26837 (дата обращения: 22.04.2018).

5. Ryden L. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Ryden, P.J. Grant, S.D. Anker [et al.] // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34, №39. – P. 3035–3087.

6. Vinik A.I. Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope? / A.I. Vinik, R.E. Maser, D. Ziegler // *Diabetic Medicine.* – 2011. – Vol. 28, № 6. – P. 643–651.

7. Mironova T. HRV analysis at the coronary artery diseases and angina pectoris / T. Mironova, V. Antufiev, V. Mironov [et al.] // *Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery.* Bentham Science Publisher LTD. – USA, 2009. – № 4. – P. 45–54.

8. Гнусаев С.Ф. Кардиоваскулярные нарушения у детей с сахарным диабетом и пути их коррекции / С.Ф. Гнусаев, О.А. Дианов, Д.А. Иванов // *Вестн. педиатрической фармакологии и нутрициологии.* – 2007. – № 2. – С. 1–5.

9. Dalla Pozza R. Impaired short-term blood pressure regulation and autonomic dysbalance in children with type 1 diabetes mellitus / R. Dalla Pozza, S. Bechtold, W. Bonfig [et al.] // *Diabetologia.* – 2007. – Vol. 50, № 12. – P. 2417–2423.

10. Лукушкина Е.Ф. Взаимосвязь автономной кардиоваскулярной нейропатии и поражения миокарда у детей с сахарным диабетом 1 типа / Е.Ф. Лукушкина, Л.В. Казакова, Е.И. Карпович [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2007. – № 2. – С. 36–40.

11. Давыдова Е.В. Диагностика кардиопатии по данным анализа ритмокардиографии и эхокардиографии у профбольных / Е.В. Давыдова // *Медицина труда и промышленная экология.* – 2008. – № 10. – С. 20–24.

12. Давыдова Е.В. Закономерности дизрегуляций пейсмейкерной активности синусового узла сердца у больных профессиональными заболеваниями: дис. ... д-ра мед. наук / Е.В. Давыдова. – Иркутск, 2011. – С. 324.

13. Mabe A.M. Remodeling of cardiac cholinergic innervation and control of heart rate in mice with streptozotocin-induced diabetes / A.M. Mabe, D.B. Hoover // *Auton Neurosci.* – 2011. – Vol. 162(1–2). – P. 24–31.