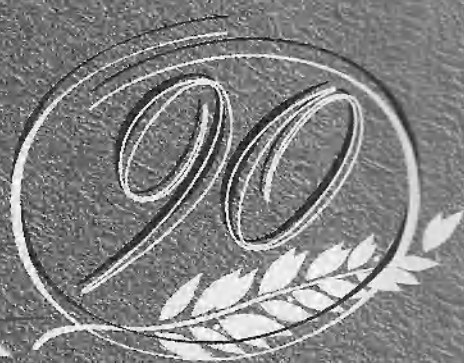


С С

11 - 2014

ISSN 1037-7216

Научно-
практический
ежемесячный
журнал



ЗДРАВООХРАНИТЕ

QUANTUM
PROFECTO
ARTIUM
MEDICINA
NOBILISSIMA

Из всех наук
(искусств)
безусловно
медицина -
самая
благородная

И. П. ДОРОШКЕВИЧ, Т. В. МОХОРТ, Л. П. КОВШИК,
С. В. ТИШКОВСКИЙ, Л. В. НИКОНОВА, В. Т. ЛЫЩИК,
В. Ч. БОГДАНОВИЧ

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В РАЗЛИЧНЫЕ ФАЗЫ СНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-ГО ТИПА

Гродненский государственный медицинский университет, Белорусский государственный медицинский университет, Гродненская областная клиническая больница, Гродненский областной эндокринологический диспансер

Цель исследования. Оценка вариабельности сердечного ритма (BCP) во время фаз ночного сна у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1).

Материал и методы. Обследован 41 пациент с СД1 (подгруппу 1а составили 14 человек с уровнем HbA1c 7% и менее; 1б — 27 человек с HbA1c более 7%) и 14 практически здоровых лиц (контрольная группа). Исследование включало анкетирование, оценку HbA1c, полисомно-графический мониторинг с подсчетом вариабельности частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Результаты. У пациентов основной группы зафиксировано уменьшение продолжительности REM-фазы сна на 12,22%, увеличение ЧСС в стадиях сна S3/S4 на 10,30 по сравнению с лицами из контрольной группы, а также уменьшение BCP в структуре общего времени сна и BCP в REM-фазу сна, что достоверно ниже, чем в контроле. В подгруппе 1б отмечена связь между BCP в REM-фазу и BCP в фазы сна S1/S2, числом BCP в общем времени сна; в подгруппе 1а выявлена зависимость HbA1c и BCP в фазы сна S1/S2 и числом BCP в общем времени сна.

Заключение. СД1 характеризуется увеличением средней ЧСС во время ночного сна и уменьшением числа BCP в течение общего времени сна, BCP в REM-фазу сна. Компенсация СД 1-го типа характеризуется уменьшением числа BCP в общем времени сна и уменьшением ЧСС в REM-фазу, S1/S2, S3/S4; декомпенсация СД1 — уменьшением продолжительности фаз сна S2, S3, S4, а также взаимным увеличением BCP в различные фазы сна. Увеличение длительности СД1 сопровождается уменьшением частоты BCP в общей продолжительности сна.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, вариабельность сердечного ритма, фазы сна.

В современном научном мире все больше внимания уделяется изучению сна — особого генетически детерминированного состояния, характеризующегося закономерной последовательной сменой определенных полиграфических картин в виде циклов, фаз и стадий. Доказано влияние качества, структуры и продолжительности сна, роли цикла «бодрствование — сон» на качество жизни, настроение, метаболические процессы организма, механизмы терморегуляции, секрецию гормонов, регуляцию гомеостаза глюкозы [1].

Огромное количество исследований последних лет направлены на оценку взаимосвязи нарушений сна и риска развития ожирения, сахарного диабета 2-го типа. Доказано негативное влияние нарушений сна на течение сахарного диабета. Депривация сна (менее 6 ч в сутки) либо увеличение (более 9 ч в сутки) про-

должительности сна приводят к снижению скорости утилизации глюкозы, развитию резистентности к инсулину [2, 4—6].

Сахарный диабет 1-го типа (СД1), характеризующийся хронической гипергликемией, представляет интерес с позиций потенциальной оценки связи с нарушениями сна, однако количество исследований, посвященных этой проблеме, незначительно. Нами определено влияние компенсации СД1 на показатели предстоящего ночного сна у пациентов в стадии декомпенсации. Доказано, что среднесуточное значение гликемии более 8,3 ммоль/л увеличивает общее время сна (ОВС), эффективность 1-й и 2-й фаз сна, увеличение среднего значения гликемии удлиняет латентность засыпания, латентность фазы быстрого сна (Rapid eye movement — REM-фаза) [3]. В то же время известно, что нарушения сна могут сопровождаться вегетативной симптоматикой (нарушения частоты сердечных сокращений, частоты дыхания в различные фазы сна).

Целью данного исследования явилась оценка вариабельности сердечного ритма во время фаз ночного сна у пациентов с СД1.

Материал и методы

Обследовали 55 пациентов, среди которых 41 пациент с СД1 (основная группа) и 14 практически здоровых лиц (контрольная группа). Исследование включало анкетирование, оценку HbA1c (забор венозной крови из локтевой вены натощак с использованием методики «кингибирование латексной агглютинации» на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect C8000» («Abbott», США), реагенты фирмы «Cormay»), полисомно-графический мониторинг с подсчетом вариабельности частоты сердечных сокращений.

Общая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Пациентов основной группы разделили на 2 подгруппы в зависимости от компенсации углеводного обмена. Подгруппу 1а составили 14 пациентов (5 женщин и 9 мужчин) в стадии компенсации углеводного обмена (HbA1c 7% и менее). Оставшиеся пациенты вошли в подгруппу 1б (13 женщин и 14 мужчин) с уровнем HbA1c более 7%.

Всем пациентам в сомнологической лаборатории Гродненской областной клинической больницы впервые был выполнен полисомно-графический мониторинг в течение одной диагностической ночи с помощью комплекса «SOMNOlab 2 (PSG) Polysomnography (R&K)». Полисомно-графическое исследование проводили с учетом цикла «сон — бодрствование» и индивидуальных особенностей пациентов, а также с соблюдением правил гигиены сна.

Проводили анализ показателей: ОВС, REM-фазы сна, NREM (Non rapid eye movement)-фазы (стадии сна S1, S2, S3, S4); средней ЧСС в течение ночного сна, ЧСС в REM-фазу сна, ЧСС в стадии S1/S2, S3/S4; вариабельности сердечного ритма (BCP) за время ночного сна, BCP в REM-фазу сна и в стадии S1/S2, S3/S4.

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов

Показатель	Контрольная группа	Основная группа
Количество, n	14	41
Возраст, лет	31,20 [22,0—57,0]	34,80 [21,0—65,0]
Пол, муж. /жен.	4/10	18/23
HbA1c, %	7,99 [5,6—13,8]*	5,03 [4,0—5,7]
ИМТ, кг/см ²	23,90 [18,3—29,1]	24,20 [18,0—31,6]
САД мм рт. ст	122,2 [100,0—140,0]	130,59 [110,0—160,0]
ДАД мм рт. ст	80,10 [70,0—95,0]	81,40 [70,0—110,0]
Длительность СД, лет	11,70 [3,0—34,0]*	0

*P<0,05.

Статистический анализ выполняли при помощи пакета STATISTICA 6.0, который включал использование методов описательной статистики и проведение рангового корреляционного анализа Спирмена. Для определения межгрупповых различий применяли тест Манна—Уитни, t-тест независимых выборок.

Результаты и обсуждение

Основные полисомно-графические характеристики обследованных пациентов представлены в табл. 2.

Продолжительность REM-фазы сна у пациентов с СД составила 29,31 [7,2—99,1]%, что на 12,2% меньше по сравнению с лицами из контрольной группы. ЧСС в стадиях сна S3/S4 на 10,3 уд./мин больше у пациентов с СД1 — 62,0 [46,1—84,1] уд./мин, у пациентов контрольной группы этот показатель составил 51,7 [50,5—71,0] уд./мин. ВСР во время ОВС и ВСР в REM-фазу сна составила 19,09 [0—41,0] и 32,0 [4,0—88,0] и 8,04 [0—29,0] и 17,2 [2,0—43,0] в основной и контрольной группах соответственно.

Продолжительность ночного сна, стадий медленного сна S1, S2, S3, S4 не отличалась у пациентов обеих групп. Средняя ЧСС, ЧСС в REM-фазу сна и стадиях S1/S2, ВСР в стадиях сна S1/S2, S3/S4 в контрольной и основной группах имели близкие значения и существенно не различались.

Приведенные результаты показывают отрицательное влияние СД1 на показатели сна и ВСР, что может

быть обусловлено метаболическими нарушениями (декомпенсация) или развитием хронических осложнений, например, вегетативной невропатии. Нами было высказано предположение о негативном влиянии на качество сна и ВСР компенсации СД1.

В табл. 3 представлена сравнительная характеристика изучаемых показателей у пациентов с СД1.

При корреляционном анализе показателей у пациентов с СД1 в стадии компенсации и декомпенсации установлены следующие взаимосвязи, для которых различия считались статистически достоверными (P<0,05). Изучаемые показатели у пациентов с СД1 в стадии компенсации и декомпенсации имеют положительную корреляцию между средней ЧСС в течение ОВС и ЧСС в фазу быстрого (r=0,95; r=0,92 соответственно) и медленного (r=0,99; r=0,96 соответственно) сна; а также зависимость ЧСС в REM-фазу сна и ЧСС в стадии сна S1/S2 (r=0,95; r=0,87 соответственно), S3/S4 (r=0,89; r=0,71 соответственно). Следовательно, с увеличением ЧСС в течение ОВС увеличивается ЧСС в REM- и NREM-фазы сна.

При анализе показателей ВСР у пациентов с СД1 выявлены однотипные изменения следующих показателей: ВСР в REM-фазу сна, ВСР в стадиях S1/S2, ВСР в стадиях S3/S4, число ВСР (ОВС) (см. табл. 3). Положительная корреляция определялась между ВСР в стадиях S1/S2 и ВСР в стадиях S3/S4 (r=0,55, r=0,45 соответственно), а также между ВСР в течение ОВС (r=0,90, r=0,89 соответственно).

Таблица 2

Основные полисомно-графические характеристики обследованных пациентов

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
ОВС, ч	5,44 [3,0—8,0]	5,3 [3,0—7,1]
REM-фаза сна, %	29,31 [7,2—99,1]*	41,5 [7,7—97,6]
S1-стадия сна, %	9,21 [0,9—28,3]	6,6 [0,7—15,8]
S2-стадия сна, %	47,53 [0—67,1]	40,2 [1,7—69,0]
S3-стадия сна, %	7,66 [0—17,2]	5,6 [0—14,6]
S4-стадия сна, %	6,35 [0—29,7]	5,7 [0—25,0]
Средняя ЧСС в ОВС, уд./мин	65,18 [44—90,0]	61,5 [49,1—70,5]
ЧСС в REM-фазу сна, уд./мин	66,04 [46,0—88,1]	62,9 [48,2—71,9]
ЧСС в стадиях сна S1/S2, уд./мин	64,00 [43,1—81,4]	60,0 [49,0—70,4]
ЧСС в стадиях сна S3/S4, уд./мин	62,0 [46,1—84,1]*	51,7 [50,5—71,0]
Число ВСР в ОВС	19,09 [0—41,0]*	32,0 [4,0—88,0]
ВСР в REM-фазу сна, n	8,04 [0—29,0]*	17,2 [2,0—43,0]
ВСР в стадию сна S1/S2, n	10,88 [0—42,0]	13,3 [1,0—46,0]
ВСР в стадию S3/S4, n	0,83 [0—7,0]	1,03 [0—13,0]
HbA1c, %	7,99 [5,6—13,8]*	5,03 [4,0—5,7]
Стаж СД, лет	11,70 [3,0—34,0]	—

*P<0,05.

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей у пациентов подгрупп 1а, 1б и контрольной группы

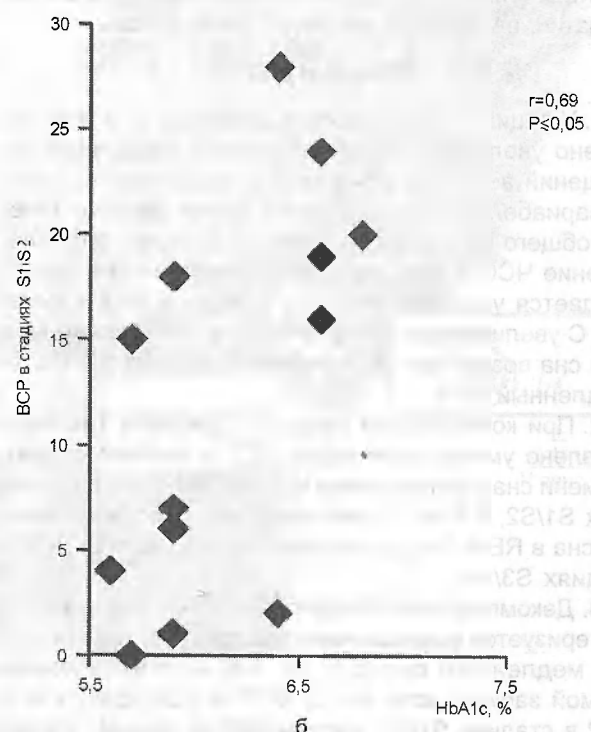
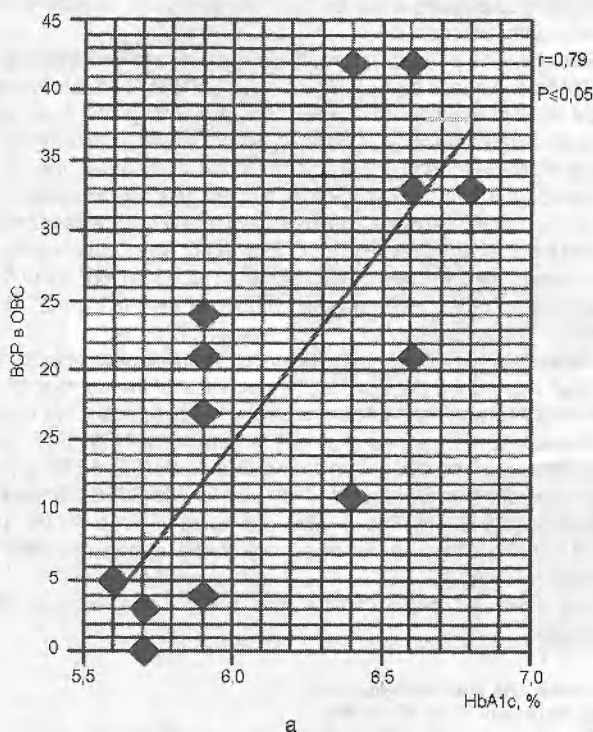
Показатель	Подгруппа 1а	Подгруппа 1б	Контрольная группа
ОБС, ч	5,94 [2,5—8,0]	5,14 [3,0—7,1]	5,3 [3,0—7,1]
REM-фаза сна, %	28,7 [7,2—74,4]*	29,6 [7,2—99,1]*	41,5 [7,7—97,6]
S1-стадия сна, %	6,9 [1,2—15,4]	10,2 [0,9—28,3]	6,6 [0,7—15,8]
S2-стадия сна, %	49,0 [19,2—65,6]	46,7 [0—67,1]	40,2 [1,7—69,0]
S3-стадия сна, %	8,8 [3,2—17,2]	7,1 [0—14,8]	5,6 [0—14,6]
S4-стадия сна, %	6,4 [0—20,3]	6,3 [0—29,7]	5,7 [0—25,0]
Средняя ЧСС в ОБС, уд./мин	61,36 [44,0—82,2]	67,0 [48,3—90,0]	61,5 [49,1—70,5]
ВСП в фазу сна REM, п	8,07 [0—23,0]*	8,03 [0—29,0]*	62,9 [48,2—71,9]
ВСП в стадию сна S1/S2, п	11,4 [0—28,0]	10,6 [0—42,0]	60,0 [49,0—70,4]
ВСП в стадию S3/S4, п	0,85 [0—6,0]	0,8 [0—7,0]	51,7 [50,5—71,0]
Число ВСП в ОБС	18,2 [0—42,0]*	17,85 [0—41,0]*	32,0 [4,0—88,0]
ЧСС в REM-фазу сна, уд./мин	62,8 [46,0—86,0]	67,6 [50,2—88,1]	17,2 [2,0—43,0]
ЧСС в стадию сна S1/S2, уд./мин	61,0 [43,1—81,4]	66,56 [47,6—94,3]	13,3 [1,0—46,0]
ЧСС в стадию сна S3/S4, уд./мин	62,0 [46,1—84,1]*	63,8 [40,0—94,3]*	1,03 [0—13,0]
Стаж СД, лет	11,7 [3,0—34,0]	13,6 [3,0—37,0]	—
HbA1c, %	6,12 [5,6—6,8]**	8,9 [7,2—13,8]*	5,03 [4,0—5,7]

*Достоверность различий показателей между контрольной группой и подгруппами 1а и 1б ($P < 0,05$).**Достоверность различий показателей между подгруппами 1а и 1б ($P < 0,05$).

В подгруппе 1б также отмечена положительная корреляционная связь между ВСП в REM-фазу сна и ВСП в стадиях сна S1/S2 ($r=0,52$), числом ВСП в ОБС ($r=0,76$).

В то же время в подгруппе 1а ЧСС и ВСП имели обратную корреляционную зависимость — ЧСС в REM-фазу и ЧСС в стадиях S1/S2 ($r=-0,58$), числом ВСП (ОБС) ($r=-0,69$); ЧСС в стадиях S1/S2 и количеством ВСП в S1/S2 ($r=-0,61$), числом ВСП в ОБС ($r=-0,74$); ЧСС в стадиях S3/S4 и количеством ВСП в стадиях S1/S2 ($r=-0,62$), общей ВСП ($r=-0,77$). Учащение ЧСС в ОБС приводит к снижению ВСП в течение ОБС ($r=-0,75$) и S1/S2 ($r=-0,59$). С увеличением продолжительности REM-фазы сна происходило уменьшение ВСП в стадиях S3/S4 ($r=-0,54$).

С позиций клинической диабетологии представляет интерес факт выявления в подгруппе 1а прямой пропорциональной зависимости между уровнем HbA1c и числом ВСП в ОБС ($r=0,79$) (рисунок), ВСП в стадиях S1/S2 ($r=0,69$). Вторым важным аспектом — это наличие связи между увеличением длительности течения СД и уменьшением частоты ВСП в ОБС ($r=-0,64$). Данное нарушение является косвенным признаком, свидетельствующим о потенциальном развитии кардиальной автономной невропатии. Очевидно, в подтверждение высказанного предположения, декомпенсация СД1 должна сопровождаться уменьшением числа ВСП. Полученные результаты свидетельствовали о наличии обратной корреляционной



Изменение показателей HbA1c и ВСП у пациентов с СД1: а — ОБС; б — стадии сна S1/S2

зависимости у этой категории пациентов между средней ЧСС в ОВС и ВСР в REM-фазу сна ($r=-0,51$, $P<0,05$), ЧСС в REM-фазу сна и ВСР в REM-фазу ($r=-0,56$, $P<0,05$); ЧСС в стадиях сна S1/S2 и ВСР в REM-стадии сна ($r=-0,45$, $P<0,05$).

Нарушения сна при СД связывают с изменениями продукции гипоталамических нейропептидов, лептина, грелина, кортизола, аденокортикотропного гормона, глюкагона, адреналина, пролактина, мелатонина, соматотропного гормона, нуклеиновых кислот, активности интерлейкина-1 и 2 [1, 7, 8]. В течение медленного сна в стадиях S1, S2, S3, S4 происходит восстановление физической активности организма, снижается АД, ЧСС, частота дыханий. Результаты проведенного исследования указывают на уменьшение продолжительности данных стадий сна у пациентов с декомпенсированным СД1. Уменьшение продолжительности медленного сна в структуре ОВС рассматривается как признак физиологического старения.

Возможно, активация симпатoadrenalовой системы может явиться причиной нарушений ВСР при СД. При проведении сомнологических исследований показано, что в 1-й половине ночи метаболизм глюкозы происходит медленнее, что объясняется снижением церебрального и периферического поглощения глюкозы [1, 7]. У пациентов с СД состояние гипергликемии характеризуется частыми пробуждениями, однако состояние гипогликемии у пациентов с длительным стажем СД не вызывает спонтанных пробуждений во время ночного сна [8]. Очевидно, выявленные нарушения ВСР могут свидетельствовать о прямом влиянии компенсации СД1 и вариабельности гликемии в течение ночи. В то же время снижение ВСР при СД1, особенно с длительным течением заболевания, может являться клиническим проявлением вегетативной neuropathии, в частности ее кардиальной формы.

Выводы

1. У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа отмечено увеличение средней частоты сердечных сокращений во время ночного сна и уменьшение числа вариабельности сердечного ритма (ВСР) в течение общего времени сна, ВСР в REM-фазу сна. Увеличение ЧСС в течение общего времени сна сопровождается увеличением ЧСС в REM- и NREM-фазы сна. С увеличением частоты ВСР на протяжении ночного сна возрастает ВСР в стадиях сна S1/S2, S3/S4 (медленный сон).

2. При компенсации сахарного диабета 1-го типа выявлено уменьшение числа ВСР в течение общего времени сна и уменьшение ЧСС в REM-фазу сна, стадиях S1/S2, S3/S4. С увеличением продолжительности сна в REM-фазу у пациентов уменьшается ВСР в стадиях S3/S4.

3. Декомпенсация сахарного диабета 1-го типа характеризуется уменьшением продолжительности стадий медленного сна (S2, S3, S4) и установлением прямой зависимости между ВСР в REM-фазу сна и ВСР в стадиях S1/S2, числом ВСР в течение ночного сна.

4. Увеличение длительности сахарного диабета 1-го типа сопровождается уменьшением частоты ВСР в общей продолжительности сна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковальзон В. М. Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование — сон». — М., 2014. — С. 5—9.
2. Donga E., van Dijk M., van Dijk J. G., et al. // *Diabet. Care.* — 2010. — Vol. 33, № 7. — P. 1573—1577.
3. Doroshkevich I., Mokhort T., Tishkovsky S., et al. // *Endocrine Abstracts ECE, Wroclaw.* — 2014. — Vol. 35. — P. 333.
4. Hense S., Hillebrand K., Horn J., et al. // *Sleep.* — 2011. — Vol. 34, № 7. — P. 885—890.
5. Nedeltcheva A. V., Kessler L., Imperial J., Penev P. D. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94, № 9. — P. 3242—3250.
6. Pallayova M., Donic V., Gresova S., et al. // *Diabet. Sci. Technol.* — 2010. — № 4. — P. 344—352.
7. Spiegel K. // *Appl. Physiol.* — 2005. — Vol. 99. — P. 2008—2019.
8. Michelle M., Priti G. // *Sleep.* — 2012. — Vol. 35, № 1. — P. 81—88.
9. Pillar G., Shehadeh N. // *Pediatrics.* — 2003. — Vol. 142, № 2. — P. 163—168.

Поступила 24.06.14.

CARDIAC RHYTHM VARIABILITY IN DIFFERENT PHASES OF SLEEP IN DIABETES TYPE 1

I. P. Doroshkevich, T. V. Mokhort, L. P. Kovshik,
S. V. Tishkovsky, L. V. Nikonova, V. T. Lyshchik,
V. Ch. Bogdanovich

Objective. Evaluation of heart rhythm variability (HRV) during various phases of nocturnal sleep in patients with diabetes mellitus (DM) type 1 was the objective of the study.

Materials and methods. Forty one patients with DM type 1 (group 1a included patients with HbA1c levels <7% — 14; group 1b included patients with HbA1c levels >7% — 27 persons) and 14 healthy individuals (group 2) were examined. The study included a questionnaire survey, HbA1c values assessment, polysomnographic monitoring accompanied by the cardiac rhythm variability (heart rate) determination.

Results. The patients in group 1 demonstrated shortening of the REM sleep phase by 12.22%, increasing of the heart rate in the S3/S4 sleep phases by 10.30 when compared with group 2, as well as decreasing of the HRV in the structure of the CSD and of the HRV in the REM-sleep phase which was significantly lower than in the control group by 12.1 and 9.2. A marked relationship between the HRV in the REM-phase and the HRV in the S1/S2 phases ($r=0.52$) and the total number of HRV (ATS) ($r=0.76$) was found in group 1b; a relationship between the HbA1c levels and the HRV in the S1/S2 phases ($r=0.69$) and the total number of the HRV ($r=0.79$) was determined in group 1a.

Conclusion. DM type 1 is characterized by an increase of the average heart rate during the night and a decrease of the number of HRV during ATS and the REM-sleep phase. Compensated DM type 1 is characterized by a decrease of the number of HRV (ATS) and a decrease of the heart rate in the REM-, S1/S2, S3/S4 phases; decompensated DM type 1 — by shorter S2, S3, S4 phases and increased mutual HRVs in different phases of sleep. As the type 1 DM duration increases the frequency of HRV during total sleep time reduces.

Key words: diabetes mellitus type 1, heart rate variability, sleep phase.

Адрес для корреспонденции:

Дорошкевич Инна Петровна.
Гродненский государственный медицинский университет.
230009, г. Гродно, ул. Горького, 80; сл. тел. (8-152) 43-26-61.