

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕАКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ КАРДИАЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ

С.И. Краюшкин, С.С. Шалаева, И.В. Ивахненко, Е.В. Садыкова

*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кафедра амбулаторной и скорой медицинской помощи*

Изучена зависимость показателей вариабельности сердечного ритма у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом 2-го типа (СД2) от степени тяжести диабетической автономной кардиальной нейропатии (ДАКН). Было обследовано 60 пациентов с ХСН II–III функционального класса в раннем постинфарктном периоде и СД2, 30 из них имели признаки ДАКН различной тяжести. Оценивались временные значения вариабельности ритма сердца, спектральные показатели, а также соотношение симпатических и парасимпатических влияний. Было выявлено, что у пациентов с ХСН и СД2, осложненным ДАКН имелись значимые нарушения вегетативной регуляции и преобладание неблагоприятных типов вегетативной реактивности. При этом выраженность вегетативных нарушений увеличивалась по мере утяжеления автономной дисфункции.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, диабетическая автономная кардиальная нейропатия, вариабельность сердечного ритма.

DOI 10.19163/1994-9480-2020-2(74)-130-134

COMPARATIVE EVALUATION OF AUTONOMIC REACTIVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH DIABETIC AUTONOMIC CARDIAC NEUROPATHY

S.I. Krayushkin, S.S. Shalaeva, I.V. Ivakhnenko, E.V. Sadykova

*FSBEI HE «Volograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation,
Department of outpatient and emergency care*

The dependence of heart rate variability in patients with chronic heart failure (CHF) and type 2 diabetes on the severity of diabetic autonomic cardiac neuropathy (DACN) is described. 60 patients with Functional Class II–III CHF and type 2 diabetes, 30 of them had signs of DACN of varying severity were examined. The temporary values of heart rate variability, spectral characteristics were estimated, as well as the ratio of sympathetic and parasympathetic influences. It was revealed that patients with CHF and type 2 diabetes complicated by DACN had significant disturbance of autonomic regulation and the prevalence of adverse types of autonomic reactivity. At the same time, the severity of autonomic disorders increased with the aggravation of autonomic dysfunction.

Key words: chronic heart failure, type 2 diabetes, diabetic autonomic cardiac neuropathy, heart rate variability.

В последние годы отмечается значительное увеличение числа пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с 4,9 % (1998 г.) до 8,5 % (2018 г.). При этом наиболее значимо возросла доля пациентов с тяжелой ХСН, III–IV функционального класса (ФК): с 1,2 до 4,1 % [5]. Прогноз при ХСН определяется не только течением основного заболевания, которое явилось причиной ее развития, но и целым рядом коморбидных состояний, одним из которых является сахарный диабет (СД) [2]. Распространенность СД также имеет тенденцию к значительному росту: численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более, чем в 2 раза и к 2019 г. достигла 463 млн человек. По данным Международной диабетической федерации, к 2030 г. число пациентов с СД достигнет 578 млн человек, к 2045 г. – 700 млн [7].

Важнейшую роль как в развитии и прогрессировании ХСН ишемического генеза, так и

формировании микро- и макроангиопатий у пациентов с СД играет дисфункция вегетативной нервной системы, характеризующаяся гиперсимпатикотонией и снижением парасимпатической активности [3, 8]. Вегетативная дисфункция у пациентов с СД, в частности развитие диабетической автономной кардиальной нейропатии (ДАКН), значительно ухудшает прогноз при ХСН и ассоциируется с высокой ожидаемой кардиальной смертностью, вследствие фатальных нарушений ритма, безболевого инфаркта миокарда, апное во сне [6].

Доказано, что изменение симпатического тонуса является независимым фактором формирования диастолической дисфункции у больных СД даже в отсутствии артериальной гипертензии (АГ) и коронарной болезни сердца [4].

Изучение нарушений автономной регуляции работы сердца и механизмов их коррекции является актуальной темой исследований последних лет.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить особенности вегетативной реактивности и других показателей вариабельности сердечного ритма у больных ХСН и СД 2-го типа (СД2) с ДАКН, а также их зависимость от степени тяжести ДАКН.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 60 пациентов 45–70 лет с ХСН II–III ФК в раннем постинфарктном периоде и сопутствующим СД2 признаками ДАКН различной степени тяжести. Оценку наличия и тяжести ДАКН проводили с помощью нагрузочных тестов (D. Ewing, 1975), одобренных на конференции по диабетической нейропатии (Сан-Антонио, 1988). Первую (основную) группу составили 30 больных с признаками ДАКН, вторая группа (контроля) состояла из 30 больных с СД без признаков ДАКН. Все пациенты получали базисную терапию ХСН эналаприлом, бисопрололом, спиронолактоном, ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелем, аторвастатином. Для коррекции нарушений углеводного обмена использовались глибенкламид / гликлазид МВ ± метформин. Основные характеристики исследуемых представлены в табл. 1.

Для определения тяжести и установления ФК ХСН все пациенты выполняли нагрузку в виде теста шестиминутной ходьбы, также исследовалась шкала клинического состояния (в модификации Мареева В.Ю., 2000).

Исследование вариабельности ритма сердца (ВРС) проводили на приборе «ВАРИКАРД-1.41» (Россия).

Запись ЭКГ осуществляли в течение 5 минут утром в состоянии покоя с учетом величины стресс-индекса SI, определялся исходный вегетативный тонус (ИВТ) (ваготония, нормотония, симпатикотония, гиперсимпатикотония) и проводилась активная ортостатическая проба (АОП).

Рассчитывались основные показатели [1]: среднее квадратичное отклонение кардиоинтервалов (SDNN), индекс напряжения (ИН) и индекс централизации регуляторных систем (IC), волновые показатели (LF, HF, VLF, TP).

Обработку результатов проводили, применяя методы параметрической и непараметрической статистики. Применяли t-критерий Стьюдента для оценки достоверности различий между показателями и точный метод Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа, включенных в исследование

Показатель	Группа I (основная) ХСН + СД2 + ДАКН	Группа II (контрольная) ХСН + СД2 без ДАКН
Количество больных	30	30
Возраст, лет	62,4 ± 1,4	63,2 ± 1,7
Мужчины/женщины, абс. %	9/21	12/18
Длительность ИБС, лет	7,0 ± 2,1	8,4 ± 1,8
Длительность ГБ, лет	15,0 ± 1,3	13,6 ± 2,2
Длительность СД, лет	8,0 ± 1,4	9,2 ± 1,5
HbA1c, %	7,8 ± 0,6	7,4 ± 0,5
ИМТ, кг/м ²	32,8 ± 1,2	33,6 ± 1,6
ЧСС, мин	68,5 ± 4,0	66,5 ± 3,1
САД, мм рт. ст.	125,2 ± 4,3	124,0 ± 3,8
ДАД, мм рт. ст.	74,8 ± 4,2	74,5 ± 3,0
Средняя доза глибенкламида / гликлазида МВ, мг/сут.	10,3 ± 4,4 / 63,6 ± 4,5	9 ± 3 / 65,4 ± 5,1
Средняя доза метформина, мг/сут.	1130 ± 28	1320,0 ± 26,6
Средняя доза спиронолактона, мг/сут.	52,8 ± 14,6	58,2 ± 15,0
Средняя доза бисопролола, мг/сут.	7,6 ± 1,8	7,5 ± 2,0
Средняя доза эналаприла, мг/сут.	17,3 ± 2,0	18,3 ± 2,4
Средняя доза клопидогреля, мг/сут.	75	75
Средняя доза ацетилсалициловой кислоты, мг/сут.	125	125
Средняя доза симвастатина, мг/сут.	31,4 ± 3,0	33,6 ± 3,0

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе исходных показателей ВРС выявлено снижение SDNN у пациентов обеих групп (табл. 2), что указывает на наличие вегетативной

дисфункции и является важным фактором формирования диастолической дисфункции у больных СД даже без учета АГ и коронарной патологии, увеличивая частоту ее выявления втрое [9].

Таблица 2

Показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа

Показатель	I группа (n = 30) ХСН+СД+ДАКН	II группа (n = 30) ХСН+СД без ДАКН
TP, мс ² × 1000 (лежа / стоя)	13 ± 3 / 11,7 ± 2,9*	17,41 ± 1,00 / 20,5 ± 1,8
SDNN, мс (лежа / стоя)	43,3 ± 9,0 / 41,0 ± 11,3	42,6 ± 8,6 / 41,5 ± 10,6
SDNN <50, % (лежа / стоя)	65,0 / 63,3	46,7 / 46,0
HF, % (лежа / стоя)	26,5 ± 0,9 / 22,7 ± 1,8	29,0 ± 0,9 / 26,6 ± 0,6
LF, % (лежа / стоя)	43,7 ± 2,3 / 44,5 ± 1,4*	41,0 ± 1,1 / 38 ± 1
LF/HF, у. е. (лежа / стоя)	5,4 ± 0,3 / 7,5 ± 0,3*	4,4 ± 0,2 / 5,6 ± 0,1
SI, у. е. (лежа / стоя)	223,55 ± 149,96 / 284,03 ± 199,94	142,5 ± 94,9 / 347,8 ± 223,9
SI, у. е. стоя / SI, у.е. лежа	1,23 ± 0,22*	2,57 ± 0,37

*Достоверность различия между группами при $p < 0,05$.

Уровень SDNN <50 мс – значение, при котором достоверно ухудшается прогноз у больных ХСН, встречался в нашем исследовании у всех больных обеих групп, как в покое, так при проведении ортопробы. При этом чаще он выявлялся в группе пациентов с ХСН и ДАКН – 65 % vs 46,76 % пациентов без ДАКН, что говорит о преобладающей гиперсимпатикотонии у пациентов I группы. Существенно повышенным был в обеих группах и стресс индекс (SI), четко отражающий усиление тонуса вегетативной нервной системы, что свидетельствует о преобладании симпатического и центрального компонентов регуляции над автономным с напряжением регуляторных механизмов. Наиболее значимое повышение индекса SI было отмечено в группе больных ХСН с ДАКН. Показатель общей мощности спектра (TP мс²) в результате АОП был значимо ниже в группе больных с ХСН и ДАКН. Исходно снижение данного показателя наблюдалось в обеих группах исследуемых. Описываемые изменения TP у больных с ХСН могут иметь неблагоприятное влияние на течение основного заболевания [4]. Выявлены достоверные корреляционные взаимосвязи между снижением

показателя TP и результатами теста D. Ewing – «соотношение 30:15» ($r = 0,33$; $p < 0,05$).

В результате анализа спектральных составляющих было показано достоверное преобладание показателя мощности симпатической регуляции LF у всех исследуемых (табл. 2). Стоит отметить статистически значимое повышение коэффициента LF/HF в группе больных с кардиальной нейропатией, в сравнении с контролем, где HF – высокочастотный компонент парасимпатического влияния. Это также подтверждает смещение регуляторного баланса в сторону преобладания симпатического отдела вегетативной нервной системы.

У всех включенных в исследование исходно отмечено высокое значение индекса централизации (IC, у. е.), более выраженное в группе пациентов с ДАКН. Это указывает на высокое напряжение регуляторной системы с преобладанием центральных механизмов над автономными у таких пациентов. Тяжесть вегетативных нарушений по данным оценки ВСР у пациентов с ХСН и ДАКН зависела от выраженности автономной дисфункции (табл. 3).

Таблица 3

Показатели вариабельности сердечного ритма в зависимости от стадии автономной кардиальной нейропатии у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа

Показатель	Начальная стадия	Средняя стадия	Тяжелая стадия	Атипичная стадия
	N = 5	N = 10	N = 7	N = 8
SI, у. е. лежа	147,7 ± 38,3	198,7 ± 118,1	260,6 ± 29,4 ³	219,0 ± 116,1
SI, у. е. стоя	185,3 ± 45,7	271,0 ± 169,1	333,0 ± 47,8 ³	271,7 ± 152,0
IC, у. е. лежа	4,5 ± 0,3	4,6 ± 0,2	4,7 ± 0,2	4,6 ± 0,2
IC, у. е. стоя	5,8 ± 0,5	5,6 ± 0,1	6,0 ± 0,1 ²	5,9 ± 0,4
SDNN, мс лежа	44,7 ± 6,6	41,7 ± 6,0	42,4 ± 6,1	41,0 ± 6,3
SDNN, мс стоя	45,1 ± 1,8	38,6 ± 2,2 ¹	40,0 ± 9,5	39,1 ± 7,7
SDNN <50, % лежа	66,7	71,4	76,2	50
SDNN <50, % стоя	44,4	57,1	71,4	75

¹Достоверность различий между начальной и средней стадиями; ²достоверность различий между средней и тяжелой стадиями;

³достоверность различий между начальной и тяжелой стадиями; все при $p < 0,05$.

Анализ результатов пробы на вегетативную реактивность показал преобладание гиперсимпатикотонии у всех больных (рис. 1). ИВТ (ваготония, нормотония, симпатикотония, гиперсимпатикотония) определялся с учетом величины стресс-индекса SI [1]. В результате, среди больных ХСН в сочетании с ДАКН выявлен относительно небольшой

процент пациентов с нормальным вегетативным тонусом (ВТ). У больных с ДАКН чаще выявлялся гиперсимпатикотонический тип ВТ (63,3 %), по сравнению с больными без ДАКН (43,3 %), при $p > 0,05$, и происходило это, прежде всего, за счет снижения у пациентов нормотонического варианта (рис. 1).

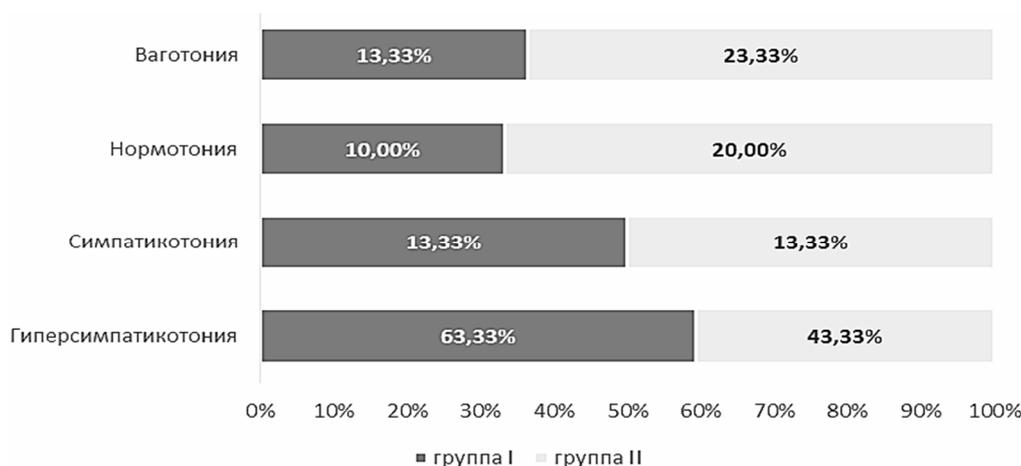


Рис. 1. Частота встречаемости исходного вегетативного тонуса у больных с ХСН и СД2

Были подтверждены данные о снижении активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы у больных ХСН и ДАКН и результатом АОП, в котором прослеживается достоверное преобладание гиперсимпатикотонической вегетативной реактивности у пациентов группы с ДАКН – значение $SI_{\text{стоя}} / SI_{\text{лежа}}$ составило $(1,23 \pm 0,22)$, по сравнению с пациентами без ее признаков, где данный показатель – $(2,57 \pm 0,37)$ у. е. ($p < 0,05$).

Анализ результатов пробы на вегетативную реактивность, позволяющую оценить функциональные резервы вегетативной регуляции сердечной деятельности, показал, что у пациентов с ХСН и ДАКН чаще выявлялась гиперсимпатикотония по сравнению с больными без ДАКН (53,3 vs 43,3 % соответственно, $p > 0,05$). При этом у пациентов с ХСН и СД без ДАКН чаще отмечалась асимпатикотоническая вегетативная реактивность при проведении АОП (рис. 2).

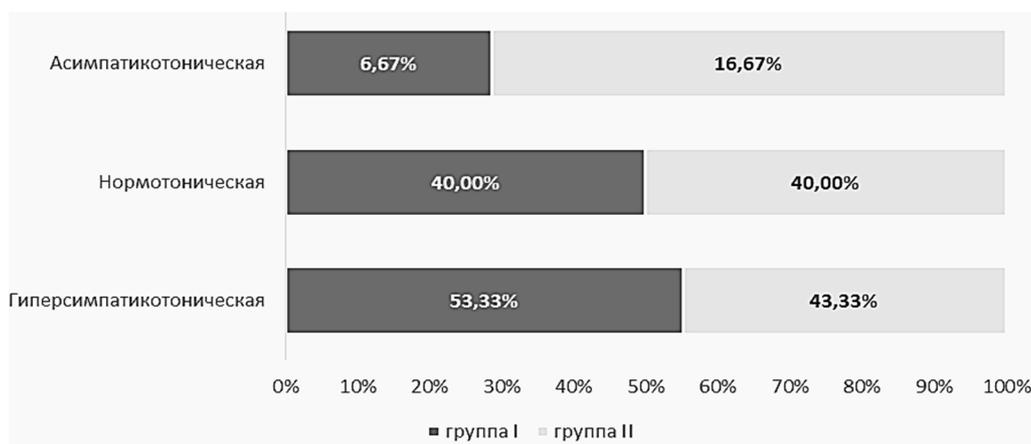


Рис. 2. Частота встречаемости различных типов вегетативной реактивности больных с ХСН и СД2

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с ХСН и СД2 с ДАКН, по данным временного и частотного анализа ВРС, нарушения вегетативной регуляции проявляются более значимо: снижение общей variability ритма сердца (SDNN) и суммарной спектральной

мощности (TP), преобладание неблагоприятных типов вегетативной реактивности.

Дисфункция вагусно-симпатического баланса (более высокое значение индекса централизации, преобладание показателя мощности симпатической регуляции LF и коэффициента LF/HF) более выражена в основной группе пациентов.

Выраженность вегетативной дисфункции, по данным оценки вариабельности сердечного ритма, у пациентов с ХСН и ДАКН ухудшается по мере утяжеления автономной дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: методические рекомендации. – М., 2001. – 48 с.
2. Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Дудинская Е.Н. Сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом: диагностика, лечение, профилактика. – М.: Фонд «Кардиопрогресс». – 2015. – 106 с. – ISBN 978-5-9905730-5-5
3. Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции [Электронный ресурс] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 9. – С. 83–92. – URL: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-83-92>
4. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шалаева С.С., Винникова А.А. Особенности нарушений структурно-функциональных параметров сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и диабетической автономной невропатией [Электронный ресурс] // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 10. – С. 23–29. – URL: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2011-5-40-46>
5. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 8. – С. 13–19. – DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
6. Balcioğlu A.S., Muderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment // World J Diabetes. – 2015. – No. 6 (1). – P. 80–91.
7. International Diabetes Federation. Diabetes atlas [Electronic resource]. – 9-th edition – 2019. – <https://diabetesatlas.org/en/>
8. Moususianu A., Balasa R., Voidasan S., Baiko S. Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Context of Other Complications of Type 2 Diabetes Mellitus: A Review // Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International. – 2013. – Article ID 507216. – doi: 10.1155/2013/507216.
9. Sacre J.W., Franjic B., Jellis C.L., et al. Association of Cardiac Autonomic Neuropathy with Subclinical Myocardial Dysfunction in Type 2 Diabetes // J Am Coll Cardiology. – 2010. – No. 3. – P. 1207–1215. – doi: 10.1016/j.jcmg.2010.09.014.

REFERENCES

1. Baevskij R.M., Ivanov G.G., Chirejkin L.V., et al. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichny'x e'lektrokardiograficheskix sistem: metodicheskie rekomendacii [Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems: guidelines]. Moscow, 2001. 48 p. (In Russ.; abstr. in Engl.)
2. Mamedov M.N., Mardanov B.U., Dudinskaya E.N. Serdechnaya nedostatochnost' u bol'nyx saxarnym diabetom: diagnostika, lechenie, profilaktika [Heart failure and diabetes mellitus: selected issues of etiology and pathogenesis, prognosis and treatment]. Moscow: Fond «Kardioprogress», 2015. 106 p. (In Russ.; abstr. in Engl.)
3. Obrezan A.G., Kulikov N.V. Nejrogumoral'nyj disbalans pri xronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti: klassicheskie i sovremennye pozicii [Neuro-humoral disbalance in chronic heart failure: classic and modern perspectives]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Cardiology], 2017, no. 9, pp. 83–92. (In Russ.; abstr. in Engl.)
4. Stacenko M.E., Turkina S.V., Shalaeva S.S., Vinnikova A.A. Osobennosti narushenij strukturno – funkcional'nyx parametrov serdca u pacientov s xronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'yu i diabeticheskoj avtonomnoj kardial'noj nevropatiej [New potential of pharmaceutical correction of cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure]. *Terapevticheskij arhiv* [Therapeutic archive], 2013, vol. 85, no. 10, pp. 23–29. (In Russ.; abstr. in Engl.)
5. Fomin I.V. Xronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' v Rossijskoj Federacii: chto segodnya my znaem i chto dolzhny delat' [Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Cardiology], 2016, no.8, pp. 13–19. (In Russ.; abstr. in Engl.)
6. Balcioğlu A.S., Muderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment // World J Diabetes, 2015, no. 6 (1), pp. 80–91.
7. International Diabetes Federation. Diabetes atlas [Electronic resource]. 9-th edition. 2019. URL: <https://diabetesatlas.org/en/>
8. Moususianu A., Balasa R., Voidasan S., Baiko S. Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Context of Other Complications of Type 2 Diabetes Mellitus: A Review. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International, 2013, Article ID 507216. doi: 10.1155/2013/507216.
9. Sacre J.W., Franjic B., Jellis C.L., et al. Association of Cardiac Autonomic Neuropathy with Subclinical Myocardial Dysfunction in Type 2 Diabetes. J Am Coll Cardiology, 2010, no. 3, pp. 1207–1215. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.09.014.

Контактная информация

Ивахненко Ирина Вячеславовна – к. м. н., доцент кафедры амбулаторной и скорой медицинской помощи, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: ivin2507@yandex.ru