

УДК 616.12-005.4:616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ72376>

Вариабельность артериального давления и ритма сердца у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом, влияние ингибитора натрийглюкозного ко-транспортера 2 типа

А. В. Коцкая¹, Е. В. Салайчук², В. И. Кудинов², В. П. Терентьев², М. С. Ланкина²✉¹ Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Российская Федерация;² Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Фактором, усугубляющим течение ишемической болезни сердца (ИБС) у больных сахарного диабета 2 типа (СД2), является кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН), при которой в 5 раз увеличивается риск внезапной смерти. Распространенность КАН у больных ИБС в сочетании с СД2 может достигать 60%. Классические кардиоваскулярные тесты (ККТ) не позволяют выявлять КАН на доклинической стадии. Современным методом лечения СД2 являются ингибиторы натрийглюкозного ко-транспортера 2 типа, доказавшие кардиопротективные эффекты.

Цель. Анализ распространенности изменений variability артериального давления (ВАД) и ритма сердца (ВРС) у больных ИБС в сочетании с СД2 и влияния эмпаглифлозина на эти параметры.

Материалы и методы. Обследовано 210 пациентов $64,5 \pm 6,7$ лет (103 мужчины) с ИБС в сочетании с СД2 (1 группа). Анализировались антропометрические и биохимические показатели, проведено суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления, выполнены ККТ. Для сравнения обследовано 64 пациента с ИБС, не имеющих нарушений углеводного обмена (2 группа, $n = 64$, $66,4 \pm 2,3$ лет). Далее из числа обследованных пациентов 1-ой группы отобраны пациенты ($n = 42$) с нарушениями ВРС и ВАД, но суммой баллов ККТ $< 4,0$; они разделены на группу 1Г ($n = 22$) — добавлен эмпаглифлозин 10–25 мг в сутки — и 1С ($n = 20$) — продолжили ранее проводимую терапию.

Результаты. У 22% пациентов с ИБС в сочетании с СД2 выявлена КАН, все они имели нарушения ВРС и ВАД. Отклонения показателей ВРС и ВАД при нормальной сумме баллов ККТ ($< 4,0$) выявлены у 43% больных. В течение 6 мес. лечения эмпаглифлозином уровень HbA1c снизился с $8,38 \pm 0,56$ % до $6,9 \pm 0,26$ % ($p < 0,05$), в группе без эмпаглифлозина - с $8,28 \pm 0,32$ % до $7,30 \pm 0,29$ % ($p < 0,05$). В группе эмпаглифлозина средняя ЧСС за сутки снизилась с $86,7 \pm 2,4$ уд./мин до $76,7 \pm 2,1$ уд./мин ($p < 0,05$), циркадный индекс увеличился с $1,19 \pm 0,02$ до $1,30 \pm 0,01$ ($p < 0,05$), SDNN увеличился с $106,1 \pm 2,21$ до $114,03 \pm 2,34$ мс ($p < 0,05$), индекс variability систолического артериального давления (САД) днем снизился с $22,9 \pm 1,7$ до $16,4 \pm 1,9$ %, $p < 0,05$, САД ночью — с $16,8 \pm 2,2$ до $12,3 \pm 2,6$ %, $p < 0,05$.

Заключение. Выявляемые изменения показателей ВРС и ВАД могут быть проявлением КАН и при сумме баллов ККТ $< 4,0$ свидетельствовать о ее доклинической стадии. Зарегистрирована положительная динамика ВРС и ВАД на фоне лечения эмпаглифлозином, продемонстрировавшим его способность улучшать функциональное состояние вегетативной нервной системы.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; ИБС; сахарный диабет; автономная нейропатия; variability ритма сердца; variability артериального давления; эмпаглифлозин

Для цитирования:

Коцкая А.В., Салайчук Е.В., Кудинов В.И., Терентьев В.П., Ланкина М.С. Variability артериального давления и ритма сердца у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом, влияние ингибитора натрийглюкозного ко-транспортера 2 типа // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2021. Т. 29, № 4. С. 489–496. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ72376>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ72376>

Variability of arterial pressure and cardiac rhythm in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus: Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor

Anastasiya V. Kotskaya¹, Elizaveta V. Salaychuk², Vladimir I. Kudinov²,
Vladimir P. Terent'yev², Mariya S. Lankina²✉

¹ Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation;

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

ABSTRACT

INTRODUCTION: A factor that worsens the course of coronary heart disease (CHD) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) is cardiovascular autonomic neuropathy (CAN), in which the risk of sudden death increases fivefold. The prevalence of CAN in patients with both CHD and DM2 may reach 60%. Classic cardiovascular tests (CCT) do not permit identification of CAN at the preclinical stage. A modern method of treatment for DM2 uses sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, which have confirmed cardioprotective effects.

AIM: To analyze the prevalence of alterations of arterial pressure variability (APV) and of heart rhythm variability (HRV) in patients with both CHD and DM2 and the effect of empagliflozin on these parameters.

MATERIALS AND METHODS: A total of 210 patients aged 64.5 ± 6.7 years (103 men) with both CHD and DM2 were examined (group 1). Anthropometric and biochemical parameters were analyzed, electrocardiogram and arterial pressure were monitored daily, and CCT was performed. For comparison, 64 patients with CHD with no alterations in the carbohydrate metabolism were examined (group 2, $n = 64$, aged 66.4 ± 2.3 years). Further, among patients in group 1, patients with impaired HRV and APV were selected, but they had CCT scores < 4.0 , and they were divided into group 1G ($n = 22$) where empagliflozin was added (10–25 mg/day) and group 1C ($n = 20$) where the previous therapy was continued.

RESULTS: CAN was detected in 22% of patients with CHD and DM2, and all patients had impaired HRV and ADV. Deviations of HRV and APV parameters with normal CCT scores (< 4.0) were detected in 43% of the patients. Within 6 months of treatment with empagliflozin, the HbA1c level decreased from $8.38\% \pm 0.56\%$ to $6.9\% \pm 0.26\%$ ($p < 0.05$); in the group without empagliflozin treatment, it decreased from $8.28\% \pm 0.32\%$ to $7.30\% \pm 0.29\%$ ($p < 0.05$). In the empagliflozin group, the average heart rate per day decreased from 86.7 ± 2.4 to 76.7 ± 2.1 beats/min ($p < 0.05$), the circadian index increased from 1.19 ± 0.02 to 1.30 ± 0.01 ($p < 0.05$), the SDNN increased from 106.1 ± 2.21 to 114.03 ± 2.34 ms ($p < 0.05$), and the systolic arterial pressure variability index decreased from $22.9\% \pm 1.7\%$ to $16.4\% \pm 1.9\%$ at daytime ($p < 0.05$) and from $16.8\% \pm 2.2\%$ to $12.3\% \pm 2.6\%$ at nighttime ($p < 0.05$).

CONCLUSION: The identified alterations of HRV and APV parameters may be manifestations of CAN, and CCT score < 4.0 may indicate the preclinical stage. Positive dynamics of HRV and APV was recorded with empagliflozin therapy, which improved the functional condition of the autonomic nervous system.

Keywords: coronary heart disease; CHD; diabetes mellitus; autonomic neuropathy; heart rate variability; arterial pressure variability; empagliflozin

For citation:

Kotskaya AV, Salaychuk EV, Kudinov VI, Terent'yev VP, Lankina MS. Variability of arterial pressure and cardiac rhythm in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus: Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;29(4):489–496. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ72376>

Received: 29.06.2021

Accepted: 18.10.2021

Published: 31.12.2021

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАД — вариабельность артериального давления
ВРС — вариабельность ритма сердца
ГБУ РО РОКБ — Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница»
ДАДд — диастолическое артериальное давление днем
ДАДн — диастолическое артериальное давление ночью
ИБС — ишемическая болезнь сердца
иНГЛТ-2 — ингибитор натрийглюкозного ко-транспортера 2 типа
КАН — кардиоваскулярная форма диабетической автономной нейропатии
ККТ — классический кардиоваскулярный тест
САДд — систолическое артериальное давление днем
САДн — систолическое артериальное давление ночью
СД2 — сахарный диабет 2 типа
СМАД — суточное мониторирование артериального давления
СМЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы
ЦИ — циркадный индекс
ЧСС — частота сокращений сердца
pNN50 — процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов более, чем на 50 мс
RMSSD — квадратный корень суммы разностей последовательных R-R интервалов
SDNN — стандартное отклонение всех R-R интервалов

ВВЕДЕНИЕ

Взаимосвязь сахарного диабета 2 типа (СД2) и ишемической болезни сердца (ИБС) сомнений не вызывает [1]. Не случайно современное лечение СД2 подразумевает многофакторный контроль, направленный не только на нормализацию гипергликемии, но и предупреждение развития и прогрессирования ИБС [2]. Важным фактором, усугубляющим течение ИБС, является кардиоваскулярная форма диабетической автономной нейропатии (КАН), при наличии которой в 5 раз увеличивается риск смерти [3, 4]. Информация о распространенности КАН до настоящего времени остается неоднозначной и, по данным различных исследований, может колебаться от 25% до 60% [5, 6]. Известно, что одними из значимых клинических проявлений КАН являются нарушения вариабельности ритма сердца (ВРС) и АД (ВАД), которые могут выявляться при проведении классических кардиоваскулярных тестов (ККТ) по D. Ewing [6].

К сожалению, ККТ позволяют выявлять КАН уже на стадии клинических проявлений, тогда как информации о диагностике доклинической стадии КАН остается недостаточно, хотя известно, что изменения в вегетативной нервной системе на доклинической стадии еще могут быть обратимыми [6, 7].

В последние годы особое внимание при лечении СД2 уделяется ингибиторам натрийглюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2), которые доказали ряд кардиопротективных эффектов и улучшение кардиоренальных исходов [9–11]. При этом, обсуждаются возможное действие иНГЛТ-2 на миокард, миокардиальную энергетику и метаболизм [11, 12], жесткость сосудистой стенки, натрийурез и осмотический диурез [10], а также возможное

снижение гиперволемии за счет интерстициальной жидкости [10–12]. В тоже время в доступной нам литературе не встретилось исследований, направленных на изучение влияния иНГЛТ-2 на функциональное состояние вегетативной нервной системы, нарушенную ВРС и ВАД.

Цель — анализ распространенности изменений вариабельности артериального давления и ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и влияния эмпаглифлозина на эти параметры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на клинической базе Ростовской областной клинической больницы (ГБУ РО РОКБ), одобрено комитетом по этике Ростовского государственного медицинского университета (протокол заседания № 15/18 от 11.10.2018).

Для реализации поставленной цели на 1 этапе исследования было обследовано 210 пациентов ИБС в сочетании с СД2 (**1 группа**), находившихся на лечении в кардиологическом отделении ГБУ РО РОКБ. Из них 107 (50,4%) женщин и 103 (49,5%) мужчин, средний возраст обследованных пациентов составил $64,5 \pm 6,7$ лет.

У всех больных анализировались антропометрические показатели и оценивались результаты биохимических исследований: глюкоза плазмы натощак и через 2 ч после еды, HbA1c, показатели липидного спектра крови, С-пептид, иммунореактивный инсулин с расчетом индекса инсулинорезистентности НОМА. Инструментальные методы исследования включали:

1) суточное мониторирование электрокардиограммы (СМЭКГ) с определением средней частоты

сокращений сердца (ЧСС, уд./мин) за сутки, циркадного индекса (ЦИ) и временных характеристик variability ритма сердца:

- стандартное отклонение всех R-R интервалов (SDNN, мс),

- квадратный корень суммы разностей последовательных R-R интервалов (RMSSD, мс),

- процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов более, чем на 50 мс (рNN50, %);

2) суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с расчетом индексов variability:

- систолического артериального давления днем (САДд, %) и ночью (САДн, %),

- диастолического артериального давления днем (ДАДд, %) и ночью (ДАДн, %).

Диагноз ИБС подтверждался результатами коронарографии (КГ). У пациентов в группе ИБС без СД2 чаще

выявлялось однососудистое поражение коронарных артерий (74% vs 12%, $p < 0,05$), а в сочетании с СД2, наоборот, чаще выявлялась мультифазное поражение коронарного русла. Существенно больше в 1-ой группе (ИБС + СД2) оказалось и гемодинамически значимых стенозов (79% vs 56%, $p < 0,05$).

Верификация КАН проводилась на основании оценки ККТ.

Для сравнения обследовано 64 пациента с ИБС, не имеющих нарушений углеводного обмена (2 группа). В исследуемых группах количество мужчин и женщин было одинаковым (табл. 1), возраст пациентов также не отличался, артериальное давление было одинаково повышенным. Ожидаемо группы отличались по показателям индекса массы тела и HbA1c. По показателям липидного спектра существенных различий не было; исключение составляли триглицериды, которые в 1-ой группе были выше.

Таблица 1. Сравнительный анализ клинико-демографической характеристики пациентов изучаемых групп

Параметры	1 группа	2 группа	p
n	210	64	
Возраст, лет	64,2 ± 3,1	66,4 ± 2,3	> 0,1
Индекс массы тела, кг/м ²	33,8 ± 2,3	27,2 ± 2,5	< 0,05
HbA1c, %	8,28 ± 0,87	5,28 ± 0,22	< 0,01
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	0,92 ± 0,46	1,21 ± 0,34	> 0,1
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	2,53 ± 1,76	2,28 ± 1,49	> 0,1
Триглицериды, ммоль/л	2,96 ± 0,75	1,17 ± 0,50	< 0,05
С-пептид, пмоль/л	625,1 ± 82,6	563,5 ± 23,6	> 0,1
Иммунореактивный инсулин, мкМЕ/мл	12,6 ± 1,34	6,43 ± 0,65	< 0,05
Индекс инсулинорезистентности НОМА	6,76 ± 0,77	2,16 ± 0,28	< 0,05

На 2-ом этапе исследования из числа обследованных пациентов 1 группы (ИБС +СД) выделено 42 пациента, у которых имели место нарушения ВРС и ВАД (ЦИ < 1,24, САДд > 20%, САДн > 10%, ДАДд > 15%, ДАДн > 10%), но сумма баллов ККТ (< 4,0) свидетельствовала об отсутствии клинической стадии КАН.

Все пациенты с СД получали комбинированную гипогликемическую терапию, которая включала метформин, препараты сульфонилмочевины, базальные аналоги инсулина человека, но при этом целевые значения углеводного обмена достигнуты не были (HbA1c > 8,0%). Из указанной когорты пациентов выделены 2 группы: группа 1Г (n = 22), которым с целью улучшения показателей углеводного обмена в состав комбинированной терапии добавлен иНГЛТ-2 эмпаглифлозин 10–25 мг в сутки? и группа 1С (n = 20), которые продолжили ранее проводимую терапию.

Контрольные осмотры пациентов, коррекция дозы препаратов проводились ежемесячно до достижения

уровня HbA1c < 7,5%. Для оценки динамики изучаемых показателей ВРС и ВАД через 6 мес. повторно выполнены СМЭКГ, СМАД и ККТ. Пациенты групп 1Г и 1С для оценки динамики клинических проявлений ИБС, массы тела, гипогликемических состояний, показателей качества жизни дополнительно заполняли специально разработанную анкету.

В исследование не включались пациенты с перенесенным инфарктом миокарда или инсультом менее 3 мес. назад, выраженной патологией печени и почек, онкологическими заболеваниями, хронической сердечной недостаточностью III стадии и/или IV функционального класса, с тяжелыми гипогликемическими состояниями (потребовавшими помощи другого лица, с потерей сознания или без нее) за последние 3 мес.

Статистический анализ данных проводили с помощью программ Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp., США) и Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США). Для оценки типа распределения данных использовали анализ

Колмогорова–Смирнова, при значениях $p > 0,05$ распределение считалось не отличающимся от нормального.

Описательная статистика проводилась с помощью установления следующих характеристик: среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), доля (%). В случае нормального распределения при сравнении двух независимых выборок использовали критерий Стьюдента, а при отличии от нормального – критерии Манна–Уитни и χ^2 или тест Левена с определением F. Сравнение количественных данных внутри группы до и после лечения проводился с помощью W-критерия Вилкоксона. Полученные различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование ВРС выявило существенные различия между анализируемыми группами. Так, в 1-ой группе (ИБС + СД2) выше оказался показатель средней ЧСС и ниже — ЦИ (табл. 2). О нарушенной вариабельности ритма сердца в 1-ой группе (ИБС + СД2) свидетельствуют временные показатели: Mean, SDNN и pNN50, — значения которых оказались ниже, чем во 2-ой группе (ИБС). Отличались в группах и показатели ВАД.

Таблица 2. Сравнительный анализ вариабельности ритма сердца и артериального давления в изучаемых группах

Параметры	1 группа	2 группа	p
n	210	64	
Средняя частота сердечных сокращений, уд./мин	88,24 ± 5,45	70,21 ± 3,18	<0,05
SDNN, мс	108,6 ± 3,4	124,8 ± 4,3	<0,05
RMSSD, мс	22,48 ± 3,16	28,7 ± 4,56	> 0,1
pNN50, %	6,31 ± 0,78	9,19 ± 0,92	0,05
Циркадный индекс	1,16 ± 0,03	1,27 ± 0,04	0,05
Индексы вариабельности артериального давления, %			
- систолического, днем	20,34 ± 1,81	15,34 ± 1,77	< 0,05
- диастолического, днем	15,33 ± 0,88	12,46 ± 0,53	< 0,05
- систолического, ночью	15,38 ± 1,52	11,80 ± 0,88	< 0,05
- диастолического, ночью	12,63 ± 0,79	11,60 ± 0,85	> 0,1

Изучение результатов ККТ показало, что во 2-ой группе (ИБС) не выявлено случаев с суммой баллов >4, т. е. отсутствовали данные в пользу КАН, тогда как в 1-ой группе (ИБС+СД2) сумма баллов >4 выявлена у 22% пациентов, что свидетельствует о клинической стадии КАН, причем у этих пациентов показатели ВРС и ВАД выходили за рамки нормальных значений для данной возрастной группы. Следовательно, *выявляемые изменения показателей ВРС и ВАД могут расцениваться как проявления КАН*. Также обращает на себя внимание тот факт, что число пациентов с отклонениями ВРС и ВАД в 1-ой группе (ИБС + СД2) оказалось существенно выше (43%), чем лиц с нарушенной суммой баллов ККТ (22%, $p < 0,05$). Таким образом, можно предположить, что *изменения ВРС и ВАД, при нормальных значениях суммы баллов ККТ могут свидетельствовать о наличии доклинической стадии КАН*. Причем, у этих пациентов чаще выявлялись нарушения ВРС (70%) и только у 30% имели место нарушения ВРС и ВАД. Следовательно, *наиболее ранними проявлениями КАН у больных с сочетанием ИБС и СД2 могут быть нарушения ВРС, затем присоединяются нарушения ВАД и только в дальнейшем появляются явные клинические признаки, позволяющие выявлять КАН с помощью ККТ*.

В течение 6 мес. лечения в группе 1Г на фоне использования ИНГЛТ2 уровень НbA1с снизился с $8,38 \pm 0,56\%$ до $6,9 \pm 0,26\%$ ($p < 0,05$), в группе 2С — с $8,28 \pm 0,32\%$

до $7,30 \pm 0,29\%$ ($p < 0,05$). Причем, в группе 1Г достижение целевых значений НbA1с сопровождалось снижением массы тела — средние значения индекса массы тела снизились с $33,62 \pm 1,23$ до $31,14 \pm 1,06$ кг/м², в то время как в группе 1С отмечалась тенденция к увеличению ИМТ — с $32,76 \pm 1,08$ до $35,83 \pm 1,1$ кг/м², который в результате стал превышать соответствующий показатель в группе 1Г. Разной в анализируемых группах оказалась и частота гипогликемических состояний. В группе 1Г только у 2-х пациентов были зарегистрированы признаки гипогликемии, в то время как в группе 1С, на фоне увеличения дозы препаратов сульфаниламочевина, 48% пациентов отмечали появление гипогликемий. 100% пациентов в группе 1Г отмечали улучшение качества жизни, что связывалось с повышением толерантности к физическим нагрузкам, уменьшением одышки, стабилизацией АД, в группе 1С улучшение качества жизни отметили только 3 пациента (15%, $p < 0,05$).

Разной в группах 1Г и 1С оказалась и динамика показателей ВРС, ВАД и ККТ. Так, в группе 1Г на фоне лечения ИНГЛТ-2 средняя ЧСС за сутки снизилась с $86,7 \pm 2,4$ уд./мин до $76,7 \pm 2,1$ уд./мин ($p < 0,05$), ЦИ увеличился с $1,19 \pm 0,02$ до $1,30 \pm 0,01$ ($p < 0,05$, рис. 1). Обращает на себя внимание динамика SDNN (является интегральным показателем, характеризующим ВРС в целом и зависит от влияния на синусовый узел

как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [14]), который увеличился с $106,1 \pm 2,21$ до $114,03 \pm 2,34$ мс ($p < 0,05$). Происходило это, в основном, за счет влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, о чем свидетельствовало увеличение исходно сниженных показателей RMSSD (с $19,83 \pm 1,56$ до $24,22 \pm 1,51$ мс, $p < 0,05$) и PNN50

(с $6,28 \pm 0,88$ до $10,04 \pm 0,92\%$, $p < 0,05$). Полученные результаты могут указывать на возможное улучшение на фоне иНГЛТ-2 функционального состояния вегетативной нервной системы. Об этом свидетельствовали и результаты СМАД: отмечено снижение в группе 1Г индексов variability САДд (с $22,9 \pm 1,7$ до $16,4 \pm 1,9\%$, $p < 0,05$) и САДн (с $16,8 \pm 2,2$ до $12,3 \pm 2,6\%$, $p < 0,05$, рис. 2).

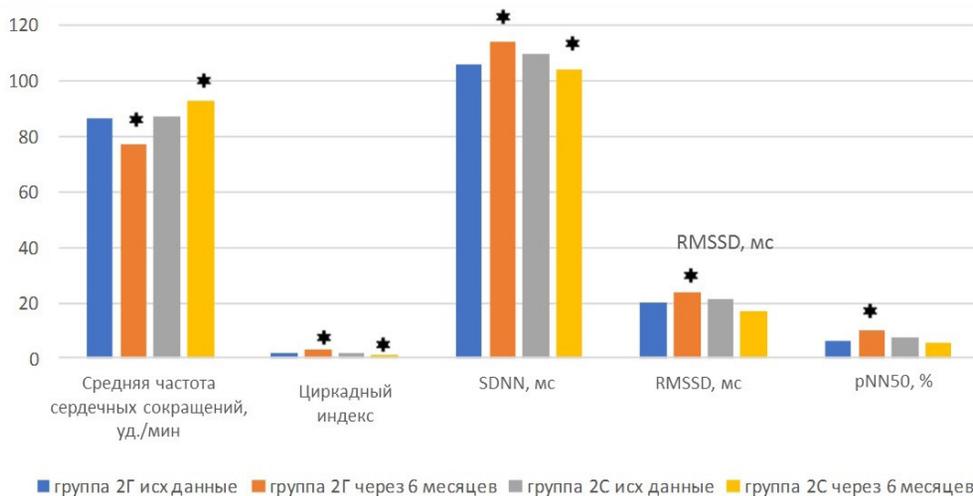


Рис. 1. Динамика показателей variability ритма сердца у пациентов группы 1Г (получающих эмпаглифлозин) и 1С (продолжающих ранее подобранную терапию) через 6 мес. лечения.

Примечание: * — различия с соответствующим исходным показателем с $p < 0,05$.

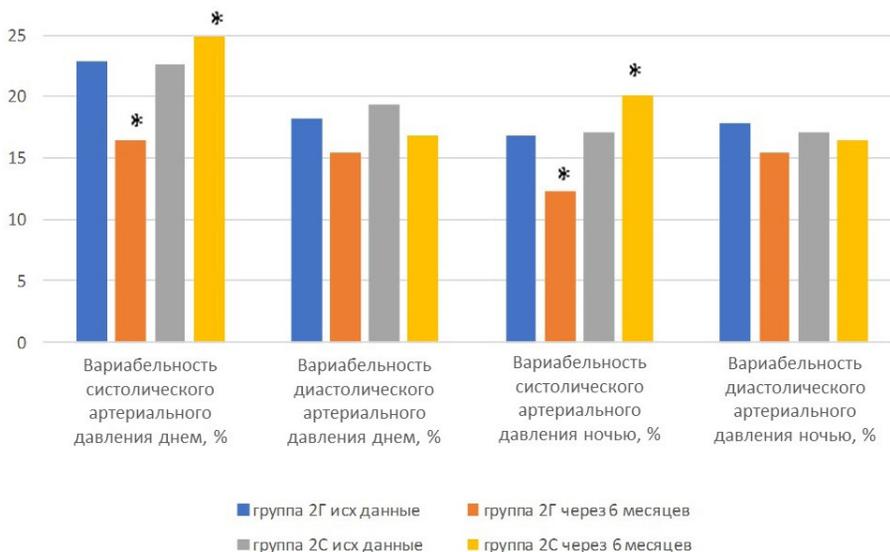


Рис. 2. Динамика показателей variability артериального давления у пациентов группы 1Г (получающих эмпаглифлозин) и 1С (продолжающих ранее подобранную терапию) через 6 мес. лечения.

Примечание: * — различия с соответствующим исходным показателем с $p < 0,05$.

В группе 1С результаты исследования СМЭКГ и СМАД носили иной характер. В частности, показатель средней ЧСС за сутки, увеличился (с $86,7 \pm 2,5$ до $92,4 \pm 1,9$ уд./мин, $p < 0,05$), а ЦИ снизился (с $1,17 \pm 0,04$ до $1,08 \pm 0,01$, $p < 0,05$). В отличие от группы 1Г показатель SDNN снизился (с $110,20 \pm 2,22$ до $104,01 \pm 2,1$ мс, $p < 0,05$),

прослеживалась тенденция к снижению показателей RMSSD и PNN50 ($p > 0,05$). По результатам СМАД в группе 1С выявлено увеличение индекса САДд (с $22,6 \pm 1,3$ до $24,9 \pm 1,6\%$, $p < 0,05$) и индекса САДн (с $17,1 \pm 2,4$ до $20,1 \pm 1,6\%$, $p < 0,05$). При повторном проведении через 6 мес. ККТ оказалось, что сумма баллов в группе

1Г существенно не изменилась и у всех пациентов оставалась <4,0, в группе 1С у 26% пациентов сумма баллов ККТ превысила 4,0 ($p < 0,05$), что *может указывать на прогрессирование КАН*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выполнение ККТ не всегда позволяет выявлять КАН, особенно на ранних стадиях. Можно предполагать, что исследование ВРС — по данным ХМЭКГ — и ВАД — по данным СМАД — позволяет более объективно судить о наличии КАН и дает возможность верифицировать это осложнение СД2 на доклинической стадии.

Выполнение ККТ позволяло выявлять КАН в группе сочетания ИБС и СД2 только у 22% пациентов, в то время как на основании оценки показателей ВРС и ВАД реальное их число может составлять 43%. При этом, *первыми проявлениями доклинической стадии КАН могут быть отклонения показателей ВРС, в процессе прогрессирования КАН присоединяются нарушения ВАД*.

Использование на ранних стадиях КАН иНГЛТ-2 эмпаглифлозина позволяет добиться уменьшения клинических проявлений ИБС на фоне улучшения показателей ВРС за счет снижения средней ЧСС, увеличения ЦИ и улучшения временных характеристик. Положительная динамика ВАД касалась только систолического АД, что проявлялось в улучшении индексов САДд и САДн.

ВЫВОДЫ

1. Нарушения вариабельности ритма сердца и артериального давления по данным суточного мониторирования электрокардиограммы и артериального давления выявлены у 43% пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Одновременная оценка изучаемых показателей существенно оптимизировала диагностику доклинической стадии

кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии.

2. Отмечена положительная динамика показателей вариабельности ритма сердца и артериального давления на фоне лечения эмпаглифлозином, продемонстрировавшим способность улучшать функциональное состояние вегетативной нервной системы на доклинической стадии кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии.

3. Наряду со стабилизацией показателей углеводного обмена применение эмпаглифлозина приводило к уменьшению массы тела с минимальным риском гипогликемических состояний у коморбидных пациентов высокого сердечно-сосудистого риска.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Коцкая А. В. — сбор, перевод и анализ материала, написание текста; Салайчук Е. В. — статистическая обработка, написание текста; Кудинов В. И. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Терентьев В. П. — редактирование; Ланкина М. С. — концепция литературного обзора. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Contribution of the authors: A. V. Kotskaya — collection, translation and analysis of the material, concept and design of the study, writing the text; E. V. Salaychuk — statistical processing, writing the text; V. I. Kudinov — editing; V. P. Terent'yev — editing; M. S. Lankina — concept of the literary review. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Демографический ежегодник России. 2015: Статистический сборник / Росстат. М.; 2015.
2. Вишневский К.А., Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., и др. Фармакоэкономика лечения МКН-ХБП: обзор литературы // Нефрология. 2018. Т. 22, № 1. С. 38–51. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-38-51
3. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // European Heart Journal. 2016. Vol. 37. P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
4. Roger L.V., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics — 2012 update: a report from

the American Heart Association. Circulation. 2012. Vol. 125, № 1. P. 188–197. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182456d46

5. Pappachan J.M., Sebastian J., Bino B.C., et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus: prevalence, risk factors and utility of corrected QT interval in the ECG for its diagnosis // Postgraduate Medical Journal. 2008. Vol. 84, № 990. P. 205–210. doi: 10.1136/pgmj.2007.064048
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (9-й выпуск). М.; 2019. doi: 10.14341/DM221S1
7. Бойцов С.А., Самородская И.В. Смертность и потерянные годы жизни в результате преждевременной смертности от болезней системы кровообращения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13, № 2. С. 4–11. doi: 10.15829/1728-8800-2014-2-4-11

8. Ткачева О.Н., Верткин А.Л. Диабетическая автономная нейропатия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
9. Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф. Место глифлозинов в управлении сахарным диабетом 2 типа // Фарматека. 2019. Т. 26, № 4. С. 105–110. doi: 10.18565/pharmateca.2019.4.105-110
10. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes // The New England Journal of Medicine. 2015. Vol. 373, № 2. P. 2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
11. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes // The New England Journal of Medicine. 2017. Vol. 377, № 7. P. 644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925
12. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes // The New England Journal of Medicine. 2019. Vol. 380, № 4. P. 347–357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389
13. Rosenstock J., Frias J., Páll D., et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET) // Diabetes, Obesity & Metabolism. 2018. Vol. 20, № 3. P. 520–529. doi: 10.1111/dom.13103
14. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001. № 3. С. 108–127.

REFERENCES

1. *The Demographic Yearbook of Russia. 2015. Statistical handbook / Rosstat.* Moscow; 2015. (In Russ).
2. Vishnevskii KA, Zemchenkov AYU, Gerasimchuk RP, et al. Pharmacoeconomic of CKD-MBD Treatment: Literature Review. *Nephrology.* 2018;22(1):38–51. (In Russ). doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-38-51
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2016;37:2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
4. Roger LV, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics — 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125(1):188–97. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182456d46
5. Pappachan JM, Sebastian J, Bino BC, et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus: prevalence, risk factors and utility of corrected QT interval in the ECG for its diagnosis. *Postgraduate Medical Journal.* 2008;84(990):205–10. doi: 10.1136/pgmj.2007.064048
6. Dedov I, Shestakova MV, Mayorov AYU, editors. *Standards of specialized diabetes care.* 9th ed. Moscow; 2019. (In Russ). doi: 10.14341/DM221S1
7. Boitsov SA, Samorodskaya IV. Mortality and lost years of life as a result of cardiovascular premature deaths. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(2):4–11. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2014-2-4-11
8. Ткачева ОН, Верткин АЛ. *Диабетическая автономная нейропатия.* Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ).
9. Шаронова ЛА, Вербовой АФ. Место глифлозинов в управлении типом 2 сахарного диабета. *Фарматека.* 2019;26(4):105–10. (In Russ). doi: 10.18565/pharmateca.2019.4.105-110
10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine.* 2015;373(2):2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
11. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine.* 2017;377(7):644–57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925
12. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine.* 2019;380(4):347–57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389
13. Rosenstock J., Frias J., Páll D., Charbonnel B., Pasco R., Saur D. et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes, Obesity & Metabolism.* 2018;20(3):520–29. doi: 10.1111/dom.13103
14. Bayevsky RM, Ivanov GG. Cardiac rhythm variability: the theoretical aspects and the opportunities of clinical application (lecture). *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2001;(3):106–27. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

Коцкая Анастасия Владимировна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7390-7792>;
eLibrary SPIN: 3961-3354; e-mail: nastya369437@list.ru

Салайчук Елизавета Владимировна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5949-686X>;
e-mail: liza14.2014@mail.ru

Кудинов Владимир Иванович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2132-988X>;
eLibrary SPIN: 5081-9375; e-mail: endo-kudinov@mail.ru

Терентьев Владимир Петрович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3607-5832>;
eLibrary SPIN: 6464-8422; e-mail: vpterev@mail.ru

***Ланкина Мария Сергеевна,**
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6121-7831>;
eLibrary SPIN: 4239-0906; e-mail: maryhome@mail.ru

AUTHOR'S INFO

Anastasiya V. Kotskaya,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7390-7792>;
eLibrary SPIN: 3961-3354; e-mail: nastya369437@list.ru

Elizaveta V. Salaychuk,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5949-686X>;
e-mail: liza14.2014@mail.ru

Vladimir I. Kudinov, MD, Cand. Sci. (Med);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2132-988X>;
eLibrary SPIN: 5081-9375; e-mail: endo-kudinov@mail.ru

Vladimir P. Terent'yev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3607-5832>;
eLibrary SPIN: 6464-8422; e-mail: vpterev@mail.ru

***Mariya S. Lankina,**
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6121-7831>;
eLibrary SPIN: 4239-0906; e-mail: maryhome@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author