РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ФОРМЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Садикова Нигора Гайратовна - к.м.н., доцент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Целью данного исследования было изучение значения анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) при Холтеровском мониторировании ЭКГ для ранней диагностики кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии (КВФ ДАН) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В исследование были включены 165 пациентов с СД 2 типа, средний возраст которых составил 55,2±0,65 года, а средняя длительность заболевания — 7,6±0,34 года. По результатам временного и спектрального анализа ВСР признаки КВФ ДАН были выявлены у 56,3% обследованных. Кроме того, установлено, что увеличение уровня гликированного гемоглобина и длительности диабета сопровождалось снижением показателей вариабельности сердечного ритма.

Ключевые слова: *сахарный диабет типа 2, кардиоваскулярная форма диабетической автономной нейропатии, Холтеровское мониторирование ЭКГ, вариабельность ритма сердца.*

2-TUR QANDLI DIABET BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA DIABETIK AVTONOM NEYROPATIYANING KARDIOVASKULYAR SHAKLINI ERTA TASHXISLASH

Sadiqova Nigora G‘ayratovna - t.f.n., dotsent
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Mazkur tadqiqotning maqsadi 2-tur qandli diabet bilan kasallangan bemorlarda diabetik avtonom neyropatiyaning kardiovaskulyar shaklini (KVSh DAN) erta aniqlashda EKGning Xolter monitoringi yordamida yurak ritmi variabelligi (YRV) tahlilining ahamiyatini o‘rganishdan iborat bo‘ldi. Tadqiqotga o‘rtacha yoshi 55,2±0,65 yoshni, kasallik davomiyligi esa 7,6±0,34 yilni tashkil etgan 2-tur qandli diabetli 165 nafar bemor kiritildi. YRVning vaqt va spektral tahlili natijalariga ko‘ra, tekshirilgan bemorlarning 56,3%ida KVSh DAN belgilari aniqlangan. Shuningdek, glikirlangan gemoglobin darajasi hamda diabet davomiyligi ortishi yurak ritmi variabelligi ko‘rsatkichlarining pasayishi bilan kechishi aniqlandi.

Kalit so‘zlar: *2-tur qandli diabet, diabetik avtonom neyropatiyaning kardiovaskulyar shakli, EKG Xolter monitoringi, yurak ritmi variabelligi.*

EARLY DIAGNOSIS OF THE CARDIOVASCULAR FORM OF DIABETIC AUTONOMIC NEUROPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Nigora Gayratovna Sadikova - Ph.D., associate professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

The aim of this study was to evaluate the significance of heart rate variability (HRV) analysis using Holter ECG monitoring for the early diagnosis of the cardiovascular form of diabetic autonomic neuropathy (CVF DAN) in patients with type 2 diabetes mellitus. The study included 165 patients with type 2 diabetes mellitus, with a mean age of 55.2±0.65 years and a mean disease duration of 7.6±0.34 years. According to the results of time-domain and frequency-domain HRV

analysis, signs of CVF DAN were detected in 56.3% of the examined patients. In addition, increased glycated hemoglobin levels and longer duration of diabetes were associated with decreased heart rate variability parameters.

Keywords: *type 2 diabetes mellitus, cardiovascular form of diabetic autonomic neuropathy, Holter ECG monitoring, heart rate variability.*

Сахарный диабет (СД) относится к числу наиболее распространённых хронических заболеваний в мире и представляет собой значимую медико-социальную проблему [6]. В последние годы отмечается устойчивый рост распространённости диабета в глобальной популяции. Увеличение числа пациентов с СД обусловлено воздействием множества факторов. Несмотря на то что ожирение считается одним из ведущих факторов риска развития заболевания, существенное влияние также оказывают этнические особенности, образ жизни, уровень образования, социально-экономические условия и процессы урбанизации. Кроме того, результаты ряда исследований свидетельствуют о значении факторов окружающей среды, включая загрязнение окружающей среды, способствующее развитию ожирения, а также последствия быстрого социально-экономического развития общества.

Одним из наиболее распространённых вариантов нейропатии у пациентов с сахарным диабетом (СД) является диабетическая автономная нейропатия (ДАН). Частота её выявления напрямую связана с длительностью течения заболевания: если на момент установления диагноза СД ДАН обнаруживается примерно у 7% пациентов, то спустя 15 лет распространённость может увеличиваться до 50% [3,4]. Кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН) считается одним из наиболее недооценённых осложнений диабета и сопровождается нарушением вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы (EDIC) [5,9]. Согласно определению Подкомитета Консенсусной группы Торонто по диабетической нейропатии, КАН представляет собой нарушение автономной функции сердечно-сосудистой системы у пациентов с подтверждённым СД при исключении других возможных причин [6].

На момент диагностики СД типа 1 или СД типа 2 признаки КАН выявляются приблизительно у 7% пациентов [1]. В дальнейшем риск развития КАН ежегодно возрастает: примерно на 6% у больных СД типа 1 и на 2% у пациентов с СД типа 2 [3]. Несмотря на то, что кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН) нередко протекает субклинически, при появлении клинических проявлений для неё характерны периоды обострения и ремиссии. У части пациентов симптомы со временем не прогрессируют, тогда как у других сохраняются на стабильном уровне [2]. На начальных этапах вегетативной дисфункции наиболее ранними изменениями считаются нарушения вариабельности сердечного ритма (ВСР), которые выявляются значительно раньше, чем изменения частоты сердечных сокращений в покое. По мере прогрессирования поражения парасимпатического отдела вегетативной нервной системы развивается тахикардия покоя.Высокие показатели ВСР у здоровых лиц отражают сохранность автономной регуляции, тогда как снижение ВСР рассматривается как ранний маркер вегетативной дисфункции. Оценка ВСР может проводиться как во временной, так и в частотной областях при кратковременной записи (менее 10 минут) либо в ходе суточного мониторирования в течение 24 часов. Одним из ключевых показателей автономного баланса является соотношение LF/HF, отражающее взаимодействие симпатического и парасимпатического отделов нервной системы. На ранних стадиях КАН снижение мощности высокочастотного компонента (HF) может свидетельствовать о нарушении функции блуждающего нерва.

Целью нашего исследования явилась: изучить значимость анализа вариабельности ритма сердца при применении

суточного Холтеровского мониторирования ЭКГ у больных сахарным диабетом типа 2 в ранней диагностики кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии.

Материалы и методы. Включенные в наше исследования 165 больным сахарным диабетом типа 2 провели суточного Холтеровского мониторирования при помощи аппарата Холтер. Все пацие нты 24 часа носили данный аппарат. Обследованные нами больные были в среднем возрасте 55,2±0,65 лет, с длительностью заболевания в среднем 7,6 ± 0,34 года. По результатам полученных нами данных определяли у больных вариабельность ритма сердца, которая указывает на функцию парасимпатической и симпатической иннервации сердца. По параметрам такие как SDNN, LF, HF можно выявить нарушение вариабельности ритма сердца. Основными показателями спектрального анализа ВСР, рассматриваемыми при ДАКН, являются соотношение низкочастотного (LF) и высокочастотного (HF) компонентов, которое оценивается как индекс симпато-парасимпатического баланса; HF -компонент, который отражает парасимпатическую регуляцию ВСР; LF -компонент, который позволяет оценить вагусную модуляцию симпатического контроля ВСР; а также очень низкочастотные волны (VLF -компонент), которые считаются показателем деятельности СНС. Всем обследованныи проверяли сахар в крови натощак и через 2 часа после еды, также гликированный гемоглобин (HbA1C).

Результаты исследования. Средние показатели временного и спектрального анализа ВСР были в пределах возрастных значений. Так, медиана среднесуточной ЧСС составила 74, минимальной – 56, максимальной – 115 уд в мин. Временные показатели ВРС: SDNN составил 126мс, SDANN – 134мс, RMSSD – 52мс, PNN50 – 4,2%, CV – 0,07. Показатели спектрального анализа ВРС: HF - 234,0 мс^2, LF - 316,8 мс^2, VLF - 1184,7 мс^2, ULF - 3259 мс^2. (табл.1.) По данным показателям Холтеровского мониторирования у 102 (61,8%) больных сахарным диабетом был HF был ниже 300 мс^2, что свидетельствует о нарушении парасимпатической иннервации сердца. Снижение SDNN ниже 50 мс у 18 (10,9%) больных СД типа 2, соотношение LF\ HF у был выше 1,0 у 45 (27,3%) больных СД типа 2 из общих обследованных больных.

Табл. 1.

Показатели вариабельности ритма сердца у обследованных больных сахарным диабетом типа 2

Параметры	Me, Q1-Q3
Ср.ЧСС	74 (71,6-75,83)
минЧСС	56 (57-60,1)
максЧСС	115 (111,7-118,2)
SDNN	126,0 (118,58-132,62)
SDANN	134 (147,33-179,24)
RMSSD	52 (58,28-74,16)
PNN50	4,2 (6,79-10,02)
CV	0,07 (0,082-0,12)
TP	5897,4(29578 – 243,4)
ULF	3259 (3772,5-6956,9)
VLF	1184,7 (1384,1-3011,9)
LF	316,8 (448,78-860,57)
HF	234,0 (388,18-735,39)
LF/ HF	1,35 (1,16 – 1,45)

При спектральном анализе в случае ДАКН отмечается снижение показателей всех спектров, что является наиболее частой находкой при обследовании, с отсутствием изменения соотношения LF/HF -компонентов, а также отсутствие прироста HF - компонента при ортостатической пробе (что является проявлением сниженного ответа СНС или снижения чувствительности барорецепторов). Снижение HF - показателей ночью является самым ранним и показательным событием при развитии ДАКН. Нарушение соотношения LF/HF, как правило, сочетается с нарушениями циркадного ритма артериального давления. Эти отклонения частично могут объяснить повышение риска кардиоваскулярной смерти в общей популяции пациентов с СД, а также у пациентов с ДАКН. Множество источников свидетельствует о том, что исследование ВСР во время 24-часовой записи ЭКГ может быть намного более чувствительным в диагностике ДАКН, чем стандартные автономные тесты [8], в том числе, и при ранней диагностике ДАКН, вызванной у экспериментальных животных.

Нами было проведено анализ между показателями ВРС и показателями углеводного обмена у больных СД типа 2. У обследованных пациентов СД типа 2 было у 35 больных гликированный гемоглобин был меньше 7,0%, у 86 больных был 0т 7 до 9 %, и у 45 больных был выше 9,0 %.

Временной анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) — это метод оценки состояния вегетативной нервной системы (ВНС) путем количественной оценки изменений интервалов между последовательными ударами сердца (RR-интервалов) за определенный период, используя такие показатели как SDNN (стандартное отклонение всех RR-интервалов) и RMSSD (среднеквадратичное значение разностей между соседними RR-интервалами), отражающие общую адаптивность и парасимпатическую активность, соответственно. Как показали результаты нашего исследования, показателей временного анализа SDNN был достоверно снижен в группе больных HbA1C был от 7 до 9,0 %.

Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) — это метод, который раскладывает колебания интервалов между ударами сердца (R-R) на частотные составляющие (высокочастотную HF, низкочастотную LF, очень низкочастотную VLF) для оценки работы вегетативной нервной системы (ВНС), отражая баланс симпатического и парасимпатического отделов, и используется для диагностики состояния здоровья, оценки адаптации к нагрузкам и выявления ранних отклонений.

В группе больных с компенсированным углеводном обмене показатель SDNN был в среднем 138,6, и в группе больных выше 9 % был 128,5. (p<0,05). Спектральные параметры такие как, HF в группе больных HbA1C выше 9% был 190,5, а в группе больных ниже 7% был в среденем 287,0 ((p<0,05).

Табл. 2.

Показатели ВРС в зависимости от уровня HbA1C (Me, Q1-Q3)

Параметры	Меньше 7,0%, n=35	7,0-9%, n=86	более 9%, n=45	p
Ср.ЧСС	75(63-81)	68(61,5-83,0)	77,0(70,25-82,0)	0,163
минЧСС	56,0(52-64,25)	56,0(52-65,5)	59,0 (54-66,75)	0,633
максЧСС	117(105,75-125,25)	114(99-123)	114,5(99,25-127)	0,465
SDNN	138,6(109,1-176)	128,5(80,60-151,75)	122(86,97-151,75)	0,042
SDANN	151,4(90,4-254)	134,4(94,15-216)	128,4(69,52-204,65)	0,246
RMSSD	64,0(45,15-86,35)	48,3(31,65-75,72)	48,75(34,37-74,20)	0,072
PNN50	5,3(1,97-9,87)	5,0(2,65-14,55)	3,45(2,37-10,55)	0,161
CV	0,06(0,05-0,09)	0,08(0,06-0,12)	0,06(0,05-0,09)	0,017

TP	4879,9(1598,5-9544,0)	4373,5(2073,5-9239,0)	4422,3(1654,0-7289,0)	0,614
ULF	2937,5(1329,2-6033,6)	3812,0(1481,5-7177,5)	3628,5(1472,0-5799,2)	0,558
VLF	1838,0(666,6-2835,2)	1453,0(678,7-3322,0)	1077,0(615,4-1849,5)	0,163
LF	346,0(109,4-637,2)	453,7(144,1-884,5)	258,0(123,0-550,5)	0,05
HF	287,0(156,2-572,5))	207,5(85,95-453,75	190,5(112,6-430,75)	0,054

Нами был проведен анализ между показателями ВРС в зависимости от длительности СД типа 2. Результаты показали, что чем дольше в анамнезе сахарного диабета, тем меньше SDNN временный анализ ВРС. В группе больных с длительностью СД типа 2 более 10 лет SDNN в среднем был 108,0, а у больных с длительностью до 5 лет 125,35, то есть был ниже на 13,8 %. По показателям спектрального анализа ВРС HF был в среднем в группе пациентов с СД типа 2 206,0 мс^{2,} в группе больных до 5 лет в среднем был 248,3 мс^2. Данный показатель был по сравнению с группой длительностью более 10 лет ниже на 20,5 % по отношению до 5 лет. Так же показатель LF в группе больных с увеличением длительности СД типа 2 был выше. (табл.3).

Табл. 3.

Показатели ВРС в зависимости от длительности диабета (Me, Q1-Q3)

Параметры	**До 5 лет, n=26**	**5-10лет, n=122**	**более 10 лет, n=17**	**p**
Ср.ЧСС	76,5(63,0-85,0)	75,0(64-81,25)	66,0(58,0-77,5)	0,160
минЧСС	62,5(54,0-66,75)	56,0(52,0-65,0)	56,0(51,0-62,0)	0,202
максЧСС	121,5(96,97-130,0)	114,0(102,0-125,25)	116,0(101,0-122,0)	0,809
SDNN	125,35(81,42-155,95)	126,0(96,05-156,0)	127,0(89,45-169,45)	0,759
SDANN	146,7(80,25-201,27)	133,0(82,57-201,27)	108,0(60,5-302,0)	0,607
RMSSD	55,35(34,0-79,75)	50,9(34,8-77,92)	51,8(37,65-81,0)	0,886
PNN50	3,4(2,22-8,90)	4,55(2,40-11,60)	4,30(2,30-11,95)	0,534
CV	0,07(0,05-0,10)	0,07(0,05-0,09)	0,07(0,06-0,09)	0,822
TP	3720,75(1638,25-6912,25)	4727,0(1669,75-8771,75)	4362(1765,0-7042,0)	0,725
ULF	1963,50(664,50-4630,50)	3524,0(1495,75-6544,0)	2658(1889,0-7986,5)	0,088
VLF	1183,5(745,37-2134,0)	1181,0(652,15-2350,0)	1188,0(653,50-2596,50)	0,966
LF	330,9(124,85-547,42)	299,85(142,0-654,0)	345,40(157,75-575,50)	0,995
HF	248,3 (82,82-527,75)	234,0(113,22-511,40)	206,0(99,0-430,45)	0,959

Согласно данным литературы, у здоровых лиц в возрасте 40–65 лет нормальные значения показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР), отражающих парасимпатическую иннервацию сердца, находятся в следующих пределах:

Временной анализ: SDNN — 50–100 мс, rMSSD — 20–60 мс, pNN50 — 5–15 %. Спектральный анализ: HF — 250–600 мс^2,LF — 500–1400 мс^2,LF/HF — 0,6–1,6. При обследовании 165 пациентов с сахарным диабетом типа 2 с использованием

спектрального и временного анализа вариабельности сердечного ритма по данным 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ кардиоваскулярная форма диабетической автономной нейропатии (ДАН) была выявлена у 93 больных (56,3 %). У 65 пациентов (39,4 %) ДАН не диагностирована. При анализе спектрального и временной показателей ХМ ЭКГ выявили достоверные изменения между группами ДАН(+) и ДАН (-). Самим чувствительным и специфичным показателем оказались подтверждающие нарушение парасимпатическую иннервацию сердца такие как HF был 8,62 раза, pNN50 на 3,6 раза, rMSDD на 2,3 раза, SDNN на 1,36 раза сниженным у больных с ДАН(+) по сравнению с группой ДАН(-) (табл.).

Табл. 4.

Временной и спектральный анализ вариабельности сердечного ритма у больных СД 2 типа в зависимости от наличия ДАН

Показатели	ДАН(-),n=72	ДАН(+), n=93	p
Возраст,лет	54,6±0,71	56,2±0,57	0,081
Длительность заболевания, год	7,4±0,285	7,8±0,24	0,285
Ср ЧСС, уд.в мин.	69,4±1,46	76,5±1,42	0,001
Мин ЧСС, уд.в мин.	57,1±1,11	59,7±1,04	0,089
Макс ЧСС, уд. в мин	110,6±2,77	118,1±2,05	0,031
SDNN, мс	148,9±4,9	109,6±4,35	0,0001
SDANN, мс	180,8±14,4	150,5±9,62	0,082
rMSSD	100,4±8,0	43,6±2,36	0,0001
pNN50,%	14,3±1,65	4,0±0,37	0,0001
TP	7595,2±793,4	4747,1±396,4	0,002
ULF	7818,4±1987,4	3722,3±332,6	0,04
VLF	3383,4±100,1	1395±191,5	0,0001
LF,мс^2	1188,9±225,7	311,7±77,1	0,0001
HF, мс^2	1210,6±202,2	140,3±7,92	0,0001
LF/HF	1,4±0,27	2,2±0,29	0,04

Таким образом, обследованные нами СД типа 2 был выявлен у 93 больных (56,3%) нарушение парасимпатической иннервации по показателям спектрального и временного анализа ХМ ЭКГ.

Выводы:

1. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа повышение уровня гликированного гемоглобина сопровождалось снижением показателей вариабельности сердечного ритма, свидетельствующих о нарушении парасимпатической иннервации.

2. У больных сахарным диабетом 2 типа с увеличением длительности заболевания отмечалось снижение показателей временного анализа вариабельности сердечного ритма — SDNN, а также уменьшение показателей высокочастотного компонента (HF) спектрального анализа.

3. По данным временного и спектрального анализа вариабельности сердечного ритма при Холтеровском мониторировании ЭКГ у 56,3% пациентов с сахарным диабетом 2 типа была выявлена кардиоваскулярная форма диабетической автономной нейропатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bacon, C.G.; Hu, F.B.; Giovannucci, E.; Glasser, D.B.; Mittleman, M.A.; Rimm, E.B. Association of Type and Duration of Diabetes with Erectile Dysfunction in a Large Cohort of Men. Diabetes Care 2002, 25, 1458–1463

2. Bissinger, A. Cardiac Autonomic Neuropathy: Why Should Cardiologists Care about That? J. Diabetes Res. 2017, 2017, 5374176.

3. Boulton, A.; Malik, R.; Arezzo, J.C.; Sosenko, J.M. Diabetic somatic neuropathies. Diabetes Care 2004, 27, 1458–1486

4. Boulton, A.J.; Vinik, A.I.; Arezzo, J.C.; Bril, V.; Feldman, E.L.; Freeman, R.; Malik, R.A.; Maser, R.E.; Sosenko, J.M.; Ziegler, D. Diabetic Neuropathies: A Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005, 28, 956–962.

5. Khatoon, N.; Santhosh Kumar, B.; Hannan Hazari, M.A. Cardiac Autonomic Neuropathy in Patients with Diabetes Mellitus. World J. Diabetes 2014, 5, 17–39.

6. Lovic, D.; Piperidou, A.; Zografou, I.; Grassos, H.; Pittaras, A.; Manolis, A. The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. Curr. Vasc. Pharmacol. 2020, 18, 104–109.

7. Horowitz, M.; Edelbroek, M.; Fraser, R.; Maddox, A.; Wishart, J. Disordered Gastric Motor Function in Diabetes Mellitus. Recent Insights into Prevalence, Pathophysiology, Clinical Relevance, and Treatment. Scand. J. Gastroenterol. 1991, 26, 673–684.

8. Spallone V., Ziegler D., Freeman R. et al., “Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management,” Diabetes Metabolism Research and Reviews, vol. 27, no. 7, pp. 639–653, 2011.

9. Vinik, A.I.; Maser, R.E.; Mitchell, B.D.; Freeman, R. Diabetic Autonomic Neuropathy. Diabetes Care 2003, 26, 1553–1579.