



УДК 616.12-008.318-07:616.379-008.64-06

**Р.Р. МУХАРЯМОВА<sup>1</sup>, С.Д. МАЯНСКАЯ<sup>1</sup>, Ф.В. ВАЛЕЕВА<sup>1</sup>, М.М. МАНГУШЕВА<sup>1</sup>, Л.Т. БАРЕЕВА<sup>2</sup>, Н.Г. ЛАТЫПОВА<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49<sup>2</sup>Республиканская клиническая больница МЗ РТ, 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138

## Диагностика нарушений variability сердечного ритма у пациентов, страдающих сахарным диабетом 1-го типа

**Мухарьямова Роксана Рустамовна** — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, тел. +7-917-900-76-70, e-mail: rmukharyamova@amtec-kazan.com<sup>1</sup>

**Маянская Светлана Дмитриевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, тел. +7-905-316-99-66, e-mail: smayanskaya@mail.ru<sup>1</sup>

**Валеева Фарид Вадудовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, тел. +7-917-255-55-79, e-mail: val-farida@yandex.ru<sup>1</sup>

**Мангушева Марзия Мухаметшевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, тел. +7-917-297-56-06, e-mail: rmukharyamova@amtec-kazan.com<sup>1</sup>

**Бареева Луиза Талгатовна** — заведующая эндокринологическим отделением, тел. +7-917-913-53-32, e-mail: luizabar@yandex.ru<sup>2</sup>

**Латыпова Наталья Георгиевна** — врач отделения функциональной диагностики, тел. +7-917-776-45-59, e-mail: rmukharyamova@amtec-kazan.com<sup>2</sup>

*Изучена диагностическая ценность показателей variability сердечного ритма (BCP) в диагностике диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии (ДАКН) среди пациентов с СД 1-го типа. Изучались показатели variability сердечного ритма (BCP) (автономные тесты и данные спектрального анализа 24-часовых записей ЭКГ) у группы из 30 человек с установленным диагнозом СД 1-го типа. Частота выявления ДАКН у пациентов с СД 1-го типа составила 43%. У пациентов с признаками ДАКН чаще наблюдалось наличие периферической нейропатии, снижение СКФ, а также отмечалось более длительное течение СД. Снижение показателей колебаний ОНЧ, НЧ и ВЧ опережало изменение вегетативных проб, однако в 85% случаев эти изменения сопровождались хотя бы одним положительным результатом вегетативных проб, среди них наибольшей диагностической ценностью обладала проба с глубоким дыханием.*

**Ключевые слова:** диабетическая автономная кардиоваскулярная нейропатия, сахарный диабет 1-го типа, variability сердечного ритма, вегетативные пробы.

**R.R. MUKHARYAMOVA<sup>1</sup>, S.D. MAYANSKAYA<sup>1</sup>, F.V. VALEYEVA<sup>1</sup>, M.M. MANGUSHEVA<sup>1</sup>, L.T. BAREYEVA<sup>2</sup>, N.G. LATYPOVA<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 138 Orenburgskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420064

## Diagnosing of heart rate variability disorders in patients with diabetes mellitus of type 1

**Mukharyamova R.R.** — postgraduate student of the Department of Therapy with Endocrinology course, tel. +7-917-900-76-70, e-mail: rmukharyamova@amtec-kazan.com<sup>1</sup>

**Mayanskaya S.D.** — D. Med. Sc., Professor of the Department of Therapy with Endocrinology course, tel. +7-905-316-99-66, e-mail: smayanskaya@mail.ru<sup>1</sup>

**Valeyeva F.V.** — D. Med. Sc., Professor of the Department of Therapy with Endocrinology course, tel. +7-917-255-55-79, e-mail: val-farida@yandex.ru<sup>1</sup>

**Mangusheva M.M.** — Cand. Med. Sc., Assistant Professor of the Department of Therapy with Endocrinology course, tel. +7-917-297-56-06, e-mail: rmukharyamova@amtec-kazan.com<sup>1</sup>

**Bareyeva L.T.** — Head of Endocrinology Department, tel. +7-917-913-53-32, e-mail: luizabar@yandex.ru<sup>2</sup>

**Latypova N.G.** — Doctor of the Department of Functional Diagnostics, tel. +7-917-776-45-59, e-mail: rmukharyamova@amtec-kazan.com<sup>2</sup>



The aim of the research was to assess the diagnostic value of heart rate variability (HRV) indicators in diabetes cardiovascular autonomic neuropathy (DCAN) diagnostics in patients with diabetes mellitus of type 1. The study involved the examination of HRV (independent tests and 24-hour ECG) in 30 patients with type 1 diabetes. The prevalence of DCAN in patients with diabetes mellitus was 43%. Patients with DCAN had longer duration of diabetes, lower glomerular filtration rate and suffered from peripheral neuropathy more often than patients without DCAN. The OHЧ, НЧ и ВЧ fluctuations reduced faster than the changes in vegetative tests, however in 85% of cases these changes were accompanied by at least one positive result of vegetative tests. The deep breathing test had the highest diagnostic value among the battery of cardiovascular tests.

**Key words:** diabetes cardiovascular autonomic neuropathy, type 1 diabetes mellitus, heart rate variability, diagnostic value, vegetative tests.

### Актуальность

Диабетическая автономная кардиоваскулярная нейропатия (ДАКН), при которой повреждаются нервные волокна, иннервирующие сердце и кровеносные сосуды, и распространенность которой, по данным различных источников, составляет от 1 до 90%, является причиной нарушений variability сердечного ритма у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа [1]. Повреждение нервных волокон обусловлено преимущественно осложнениями гипергликемии, однако у 20-35% пациентов с СД 1-го типа в крови циркулируют аутоантитела к симпатическим ганглиям, что также негативно отражается на функции автономной регуляции сердечно-сосудистой деятельности (ССД) [2].

Известна потенциальная роль ДАКН в увеличении смертности у пациентов с СД 1-го типа (уровень доказательности I) [3]. По данным многих исследователей, обобщенным Vinik A.I., общий риск смерти у пациентов с сочетанием СД и ДАКН составляет 30%, без ДАКН — 13%; 5-летняя выживаемость пациентов с СД 1-го типа и ДАКН равна 44,8%. У пациентов на доклинической стадии развития ДАКН прогноз более благоприятен: за 10-летний отрезок времени смертность в этой группе составляет 9,3-10,5% [4, 5].

В настоящее время существуют показатели развития ДАКН с использованием вегетативных проб и спектрального анализа 24-часовых записей ЭКГ, которые вместе обеспечивают 100% специфичность диагностики ДАКН [6]. Исследование этих показателей рекомендовано ежегодно у пациентов с длительностью СД 1-го типа более 5 лет [7] либо более 3 лет при декомпенсации углеводного обмена [8], но комплекс необходимых диагностических процедур однозначно не определен.

**Цель работы** — преодоление диагностической ценности различных показателей ВСР в диагностике ДАКН у пациентов с СД 1-го типа.

### Материалы и методы

В группу исследования были включены 30 человек с установленным диагнозом СД 1-го типа; из них женщин — 15 человек, мужчин — 15 человек. Средний возраст группы — 40,1±12,69 года (от 20 до 61 года), средняя длительность заболевания — 12,1±8,19 года (от 1 года до 26 лет). Критериями исключения пациентов с СД 1-го типа из группы исследования были:

- сахарный диабет 2-го типа, заболевания надпочечников и щитовидной железы;
- заболевания нервной системы с поражением автономных нервных волокон недиабетического генеза, опухоли головного и спинного мозга, рассеянный склероз;

- артериальная гипертензия, мерцательная аритмия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность;

- хроническая болезнь почек острые и хронические заболевания органов дыхания, дыхательная недостаточность;

- психические заболевания, алкоголизм;

- острые и хронические инфекционные заболевания;

- беременность;

- пролиферативная ретинопатия (является противопоказанием к проведению пробы Вальсальвы).

Из исследования также были исключены пациенты, постоянно принимающие лекарственные препараты, влияющие на результаты исследования ВСР (альфа- и бета-адреноблокаторы, диуретики, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину-2, сердечные гликозиды, антидепрессанты, транквилизаторы, нейролептики).

Группу контроля составило 30 здоровых добровольцев, из них женщин 15 человек, мужчин 15 человек, средний возраст группы 45,77±12,45 года (от 22 до 62 лет). Группы были сопоставимы по возрастному и гендерному показателям. Клиническое исследование прошло экспертизу Локального этического комитета КГМУ, и все участники подписали добровольное согласие на участие.

В группе пациентов с СД 1-го типа оценивались данные анамнеза, в том числе с помощью специального опросника (головокружение, потемнение в глазах при перемене положения тела, ощущение перебоев в работе сердца, затруднение при мочеиспускании, непроизвольное выделение мочи/стула, возникновение поносов после еды, по ночам, частые запоры, устойчивое чувство переполнения желудка сразу после еды, отрыжка тухлым, рвота недавно съеденной пищей, приступы потливости во время еды, сухость кожных покровов или отсутствие потливости при физических нагрузках или в жарком помещении, нарушение адаптации к свету, снижение чувствительности к гипогликемиям). Изучались уровень качества жизни с помощью опросника SF-36, основные биохимические показатели: гликемический профиль, уровень гликированного гемоглобина, уровень креатинина плазмы, скорость клубочковой фильтрации. Все пациенты были осмотрены офтальмологом и неврологом, поздние осложнения диабета были диагностированы согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [8].

В обеих группах исследовалось состояние функции вегетативной регуляции ССД посредством проведения вегетативных проб [3, 9] в следующем порядке:

1. Проба с глубоким дыханием: пациент в горизонтальном положении делает 6 дыхательных циклов в течение 1 минуты (1 цикл глубоких вдоха и выдо-

ха в течение 10 секунд), при этом регистрируется ЭКГ. У здоровых людей во время вдоха ЧСС увеличивается, а во время выдоха уменьшается. Высчитывается отношение максимального R-R интервала во время выдоха к минимальному R-R интервалу во время вдоха, которое в норме более 1,17.

2. Проба Вальсальвы: регистрация ЭКГ во время пробы с натуживанием. При этом пациент, находясь в горизонтальном положении, делает форсированный выдох в трубку, соединенную с манометром, под давлением 40 мм рт. ст. в течение 15 секунд. У здоровых людей проба сопровождается тахикардией и периферической вазоконстрикцией при натуживании с последующими брадикардией и снижением артериального давления после его окончания. Высчитывается отношение максимального R-R интервала в течение 20 секунд после пробы к минимальному R-R интервалу во время пробы, что в норме составляет более 1,2.

3. Проба 30:15: регистрация ЭКГ при ортостатической пробе. При этом в норме перемена положения тела в вертикальное провоцирует увеличение ЧСС приблизительно к 15-му удару после подъема, после чего происходит урежение к 30-му удару. Индекс 30:15 является отношением R-R интервала на 30-м ударе к R-R интервалу на 15-м ударе, что в норме должно быть более 1,03.

4. Измерение АД в ортостатической пробе: ортостатическая гипотензия диагностируется при падении систолического давления более 20 мм рт. ст. или диастолического давления более 10 мм рт. ст. в течение 2 минут после изменения положения тела, сопровождаемые симптомами (головокружение, мелькание мушек перед глазами, потемнение в глазах).

С учетом того, что на результаты исследования ВСП влияют многие факторы (грамотное взаимодействие с пациентом, прием пищи, кофе, алкоголь и курение, введение инсулина в течение 2 часов перед исследованием, наличие в момент исследования гипо-/гипергликемии, серьезные физические нагрузки в течение 24 часов перед исследованием) вегетативные пробы производились одним исследователем в период 6:30-7:30 утра, натощак. В целях повышения воспроизводимости и достоверности результатов тестов пациенты находились в горизонтальном положении не менее 30 минут перед началом проведения проб. Всем исследуемым также было проведено суточное мониторирование ЭКГ с целью определения спектральных показателей ВСП с помощью системы мониторинга по Холтеру Medilog®DARWIN (производитель: SCHILLER AG, Швейцария). Изучались следующие параметры спектрального анализа (выражаемые в абсолютных единицах мощности — мс<sup>2</sup>), которые затем сравнивались с аналогичными показателями группы контроля:

1. Колебания очень низкой частоты (ОНЧ, 0,003-0,04 Гц), связанные с терморегуляцией и вазомоторным тонусом (симпатический контроль).

2. Колебания низкой частоты (НЧ, 0,04-0,15 Гц), связанные с активностью постганглионарных симпатических волокон и отражающие модуляцию сердечного ритма симпатической нервной системой (СНС).

3. Колебания высокой частоты (ВЧ, 0,2-0,4 Гц), сопряженные с дыханием и отражающие преимущественно влияние парасимпатической системы на сердечную мышцу.

Диагноз ДАКН выставлялся на основании наличия 3 из 7 признаков ДАКН. При наличии 2 признаков из 7 выставлялся диагноз «вероятной» ДАКН.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета Graph Pad Prism 5.00. Относительные значения представлены в виде процентов. Средние величины вариационных рядов представлены со значениями стандартного отклонения. Для сравнения двух независимых выборок использовался критерий Манна — Уитни. Статистическая разница считалась достоверной при значении  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

На основании данных, полученных при проведении проб и спектрального анализа 24-часовых записей, группа пациентов с СД была разделена на 3 подгруппы: подгруппа 1 — 13 человек (43%) с установленной ДАКН, 2-я — 4 человека (13%) — группа «вероятной» ДАКН, 3-я — 13 пациентов без ДАКН.

При сборе анамнеза и специального опроса в группе пациентов с СД были выявлены жалобы, наиболее частыми из которых были наличие головокружения при вставании — 15 пациентов (50%), потемнение в глазах при вставании — 12 пациентов (40%), снижение чувствительности к гипогликемиям — 5 пациентов (16%). Значения физического компонента здоровья пациентов с установленной ДАКН (подгруппы 1) был ниже ( $p = 0,0195$ ), чем в подгруппе 3 (СД без ДАКН). Другие результаты сравнения различий подгрупп отражены в табл. 1.

При сравнительном анализе возраст пациентов в исследуемых подгруппах достоверно не различался, однако мы обнаружили увеличение количества пациентов с ДАКН после 30 лет, но для подтверждения этих данных необходимо увеличение числа обследованных. Длительность течения СД достоверно различалась в подгруппах ( $p = 0,0047$ ): наибольшее количество пациентов с диагностированной ДАКН мы наблюдали при продолжительности СД более 10 лет, с «вероятной» ДАКН более 3 лет. ЧСС в покое была выше ( $p = 0,0441$ ), а скорость клубочковой фильтрации — ниже (по Кокрофту-Голту  $p = 0,0077$ , по СКД-EPIC  $p = 0,0041$ ) в подгруппе СД+ДАКН (табл. 1).

Сравнивались уровень гликированного гемоглобина и показатели вариабельности гликемии на основании гликемического профиля, однако мы не получили достоверных различий в подгруппах (табл. 1). Вероятно, эти результаты также будут корректироваться с учетом последующего увеличения количества обследованных. Распределив подгруппы по уровню гликированного гемоглобина, мы обнаружили большее количество случаев ДАКН при  $HbA1C > 8,1\%$  (табл. 2).

При сравнении данных ВСП показатели ОНЧ, НЧ, ВЧ и общей мощности спектра были ниже в подгруппе 1 (СД+ДАКН), чем в подгруппе 3 (СД без ДАКН) и группе контроля:  $p < 0,0001$  при сравнении всех вышеперечисленных значений (табл. 3). У 14 пациентов подгрупп с установленной и «вероятной» ДАКН наблюдалось снижение колебаний очень низкочастотного спектра, у 14 — колебаний НЧ, у 12 — волн ВЧ. Данные результаты позволяют предположить заинтересованность в патологическом процессе как парасимпатического, так и симпатического отделов вегетативной нервной системы.

Наиболее интересными представляются данные спектрального анализа ВСП, полученные в результате суточного мониторирования ЭКГ, причем в большинстве случаев (85%) эти изменения сопровождались положительными результатами хотя бы одного из вегетативных тестов.

**Таблица 1.**  
**Данные анамнеза, объективного осмотра и лабораторных исследований в подгруппах**

Параметры у обследованных больных	Подгруппа 1 (СД+ДАКН), n=13	Подгруппа 2 (СД+вероятная ДАКН), n=4	Подгруппа 3 (СД без ДАКН), n=13
Наличие жалоб, специфических для нарушений автономной регуляции, количество пациентов (%)	10 (77)	1 (25)	4 (30)
Физический компонент здоровья по SF-36, M±SD	41,44±7,91*	40,7±9,602	48,9±5,427*
Психологический компонент здоровья по SF-36, M±SD	41,03±9,364	33,59±10,44	45,02±10,56
Возраст, M±SD, годы	42,31±11,19	46,75±14,77	35,85±13,03
Длительность СД, M±SD, годы	17,85±5,97*	3,25±1,893	9,077±7,342*
Индекс массы тела, M±SD	22,4±3,07*	21,83±2,047	24,38±2,916*
ЧСС в покое, M±SD, уд./мин.	85,21±9,018*	88,25±8,739	76,3±9,86*
Наличие периферической нейропатии, %	100	50	61
Уровень гликированного гемоглобина HbA1C, M±SD, %	10,42±1,938	8,325±0,5679	9,331±2,723
Вариабельность суточной гликемии (по данным гликемического профиля), M±SD, ммоль/л	9,592±3,17	6,95±3,472	8,162±2,122
Скорость клубочковой фильтрации, M±SD — по Кокрофту — Голту, мл/мин. — по СКД-EPIC, мл/мин. на 1,73 м <sup>2</sup>	77,18±18,39* 75,45±16,8*	85,22±24,12 97,5±24,68	112,6±34,76* 99,77±18,74*

\* $p < 0,05$

**Таблица 2.**  
**Распределение подгрупп по уровню гликированного гемоглобина**

	Уровень гликированного гемоглобина HbA1C, %				
	Менее 6,5	6,6-8,0	8,1-9,5	9,6-11,0	11,1 и более
Подгруппа 1 (СД+ДАКН), n=13	0	0	5	2	6
Подгруппа 2 (СД+вероятная ДАКН), n=4	2	0	1	0	1
Подгруппа 3 (СД без ДАКН), n=13	0	5	4	2	2

Вероятно, о первичном поражении парасимпатической нервной системы может говорить то, что чаще других в нашем исследовании были положительными пробы с глубоким дыханием, пробы Вальсальвы и пробы 30:15. Только в двух случаях установленной ДАКН определялось нарушение регуляции АД при ортостатической пробе при положительных «парасимпатических» пробах у этих пациентов, что позволяет нам предположить возникновение нарушений в работе симпатической нервной системы в более позднем периоде развития ДАКН.

Диагностическая ценность вегетативных проб на основании данных исследования группы сравнения и группы контроля приведена в табл. 4.

#### **Заключение**

Таким образом, приведенные данные говорят о высокой частоте выявления ДАКН, что требует более активного исследования нарушений ВСР у пациентов с СД 1-го типа. Показатели опроса уровня качества жизни подгруппы пациентов с установленной ДАКН позволяют судить о низкой собственной оценке своего здоровья и перспектив лечения, об ограничении повседневной и физической активности, связанной с плохим состоянием здоровья. У пациентов с признаками ДАКН чаще наблюдаются наличие периферической нейропатии, снижение СКФ, а также отмечается более длительное течение СД, что совпадает с данными зарубежных исследований [1].

**Таблица 3.**  
**Сравнение результатов исследования показателей ВСР в различных группах**

Показатель ВСР	Подгруппа 1 (СД+ДАКН), n=13	Подгруппа 2 (СД+вероятная ДАКН), n=4	Подгруппа 3 (СД без ДАКН), n=13	Группа контроля, n=30
Количество положительных проб с глубоким дыханием, n (%)	12 (92)	1 (25)	0 (0)	0 (0)
Количество положительных проб Вальсальвы, n (%)	6 (46)	1 (25)	0 (0)	1 (3)
Количество положительных проб 30:15, n (%)	11 (84)	1 (25)	2 (15)	1 (3)
Количество положительных тестов на изменение давления в ортостатической пробе, n (%)	2 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ОНЧ, М±SD, мс <sup>2</sup>	468,5±317,0*†	1123±955	2182±1029*	1873±995,5†
НЧ, М±SD, мс <sup>2</sup>	106,4±94,89*†	602,7±604,1	1192±658,1*	744,8±524,0†
ВЧ, М±SD, мс <sup>2</sup>	27,09±21,51*†	273,1±413,7	551,8±602,8*	263,1±225,7†
Общая мощность спектра, М±SD, мс <sup>2</sup>	783,9±516,0*†	2375±2142	4432±2395*	3435±1850†

\* $p < 0,001$  — при сравнении различий в подгруппах между собой; † $p < 0,001$  — при сравнении различий в подгруппах и группе здоровых

**Таблица 4.**  
**Диагностическая ценность вегетативных проб**

Показатели	Проба с глубоким дыханием	Проба Вальсальвы	Проба 30:15	Изменение АД в ортостатической пробе
Чувствительность	0,76	0,41	0,71	0,11
Специфичность	1,0	0,98	0,93	1,0
Точность	0,92	0,82	0,88	0,75

У пациентов с установленной ДАКН отмечено уменьшение влияния парасимпатической и симпатической нервных систем на регуляцию ССД, что подтверждается данными спектрального анализа ВСР при суточном мониторинговании ЭКГ. Снижение показателей колебаний ОНЧ, НЧ и ВЧ

в нашем исследовании опережало изменение вегетативных проб, однако в 85% случаев эти изменения сопровождались хотя бы одним положительным результатом вегетативных проб, среди них наибольшей диагностической ценностью обладала проба с глубоким дыханием.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мухтарова Р.Р. Ранняя диагностика кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии // Практическая медицина. — 2013. — Т. 1 (69). — С. 75-79.
2. Muhr-Becker D., Ziegler A.G., Druschky A. et al. Evidence for specific autoimmunity against sympathetic and parasympathetic nervous tissues in Type 1 diabetes mellitus and the relation to cardiac autonomic dysfunction // Diabet. Med. — 1998. — Vol. 15. — P. 467-472.
3. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D. et al. Diabetic autonomic neuropathy // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26, № 5. — P. 1553-1579.
4. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: Prognosis, diagnosis and treatment // Diabetes Metab. Rev. — Vol. 1994. — 10. — P. 339-383
5. Kempler P. Neuropathies (pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy). — Springer, 2002. — 208 p.
6. Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy // Circulation. — 2007. — Vol. 115. — P. 387-397.
7. Standards of Medical Care in Diabetes-2014 // Diabetes Care. — 2014. — Vol. 37.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. — 5-й выпуск. — Москва, 2011. — 116 с.
9. Vinik A.I., Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy // Cleve Clin J Med. — 2001. — Vol. 68 (9280). — P. 928-944.