

Проблемы диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа, страдающих хронической сердечной недостаточностью

Л. Г. СТРОНГИН, С. Н. БОТОВА, И. Г. ПОЧИНКА
Нижегородская государственная медицинская академия

Сахарный диабет 2 типа (СД2) часто сочетается с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Около 12% больных СД2 имеют признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что от 10 до 26% больных с недостаточностью кровообращения страдают СД2 [2, 3, 4]. Частое осложнение СД2 — кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН).

По данным разных авторов, она встречается у 34-100% больных СД, а в некоторых случаях предшествует появлению клинических признаков СД [5, 6, 7]. «Золотым стандартом» диагностики КАН традиционно считаются кардиоваскулярные пробы (КВП), предложенные D. Ewing (1975) и одобренные на конференции по диабетической нейропатии (Сан-Антонио, 1988) [8, 9].

Однако условием применения данных тестов является отсутствие у больных признаков ХСН [10, 11]. На результаты КВП могут оказывать влияние артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, прием кардиотропных препаратов [12].

В последние годы для диагностики КАН у больных СД используется исследование variability сердечного ритма (ВСР). Признаками наличия КАН считаются: снижение мощности во всех частотных диапазонах, отсутствие прироста низкочастотного компонента при вставании, аномально сниженная общая мощность спектра [13, 14, 15, 16]. Но подобные изменения описываемых тестов характерны и для больных ХСН [17, 18, 19].

Кроме того, в диагностике КАН используется измерение скорректированного интервала QT (QTc) и дисперсии интервала QT (QTd) [20, 21, 22, 23, 24]. Однако удлинение интервала QT является чувствительным, но недостаточно специфическим маркером КАН [25]. Известно, что удлинение интервала QT сопровождается прогрессированием сердечной недостаточности и нарастает по мере снижения фракции выброса левого желудочка [26]. В некоторых работах диагностическая ценность измерения интервала QT для выявления КАН подвергается сомнению [27].

Таким образом, в настоящее время отсутствуют критерии диагностики КАН у больных СД2, страдающих ХСН и получающих кардиотропную терапию.

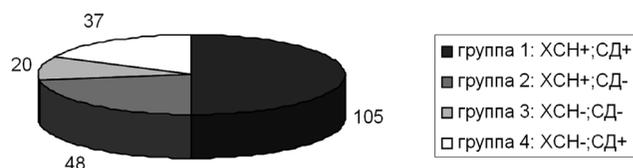


Диаграмма 1. Распределение пациентов по группам.

Цель исследования

Разработать критерии диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных СД2, страдающих ХСН.

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Группа 1 (ХСН +; СД2+) n = 105	Группа 2 (ХСН +; СД2-) n = 48	Группа 3 (ХСН -; СД2-) n = 20	Группа 4 (ХСН -; СД2+) n = 37
Возраст, М±m	61,3 ± 7	59 ± 7,5	57,9 ± 10,3	58,6 ± 8,6
Муж/жен, %	40/60	38/62	40/60	32/68
ИБС, %	87%	83%	0%	43%
Перенесенный инфаркт, %	38%	33%	0%	3%
Гипертоническая болезнь, %	99%	100%	0%	97%
Функциональный класс ХСН I ФК/ II ФК/ III ФК, %	21/46/33	21/48/31	0	0
Прием ИАПФ, %	94,3	97,9	0	83,8
Прием β-блокаторов, %	89,5	91,6	0	81
Терапия диета/инсулин/ПССП/комбинация, %	11/20/52/17	0	0	2/17/66/15



Таблица 2. Показатели кардиоваскулярных тестов и вариабельности сердечного ритма больных ХСН и пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний (САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление).

Показатель	группа 1 + группа 2 (больные ХСН+) N=153 (медиана и интерквартильный интервал)	группа 3 (больные ХСН-; СД2-) N=20 (медиана и интерквартильный интервал)	р
Дыхательный коэффициент	1,09 (1,06 – 1,16)	1,15 (1,1 – 1,23)	0,0011
Коэффициент Вальсальвы	1,11 (1,06 – 1,24)	1,31 (1,95 – 1,63)	<0,001
Коэффициент 30/15	1,08 (1,05 – 1,16)	1,17 (1,1 – 1,28)	<0,001
Снижение САД в ортостатической пробе, мм рт. ст.	10 (-5 - 20)	0 (0 – 10)	0,118
Прирост ДАД в пробе с изометрическим сокращением, мм рт. ст.	5 (0 – 10)	15 (15 – 20)	<0,001
TP ms2	907 (365 – 1837)	2762 (1493 – 3499)	<0,001
LF ms2	167 (63,7 – 443)	632 (461 – 1061)	<0,001
HF ms2	140 (48,3 – 472)	737 (229 – 1115)	0,005
VLF ms2	359 (174-688)	939 (670- 1596)	0,006
SDNN, мс	27 (19 – 42,5)	40 (35 – 58)	<0,001
CV, %	2,89 (1,94 – 4,3)	5,6 (4,18 – 6,8)	<0,001

Таблица 3. Показатели кардиоваскулярных тестов и вариабельности сердечного ритма у ХСН с СД и у пациентов ХСН без нарушения углеводного обмена, достоверность различий рассчитана по методу Манна - Уитни

Показатель	группа 1 (ХСН +; СД2+) N = 105 (медиана и интерквартильный интервал)	группа 2 (ХСН+; СД2-) N = 48 (медиана и интерквартильный интервал)	р
Дыхательный коэффициент	1,07 (1,05 - 1,15)	1,09 (1,07 - 1,19)	0,18
Коэффициент Вальсальвы	1,11 (1,06 - 1,22)	1,13 (1,06 - 1,3)	0,97
Коэффициент 30/15	1,09 (1,06 - 1,2)	1,15 (1,07 - 1,31)	0,9
Снижение САД в ортостатической пробе, мм рт. ст.	10 (-10 - 20)	10 (0 - 20)	0,28
Прирост ДАД в пробе с изометрическим сокращением, мм рт. ст.	0 (0 – 10)	10 (10 - 15)	< 0,001
TP ms2	678 (294 – 1651)	1453 (481 – 3146)	< 0,001
VLF ms2	289 (160,5 – 602)	523 (212 – 1036)	0,002
LF ms2	130 (50 – 346)	355 (87 – 760)	< 0,001
HF ms2	117 (40,5 – 390,5)	213 (71 – 1163)	< 0,001
RMSSD, мс	17 (11-28)	27 (16-58)	< 0,001
SDNN, мс	23 (15 – 36)	37 (22 – 54)	< 0,001
pNN50, %	0,75 (0-2,81)	2,3 (0,3-20,3)	< 0,001
CV, %	2,8 (1,94 – 4,29)	3,85 (2,69 – 4,98)	0,001

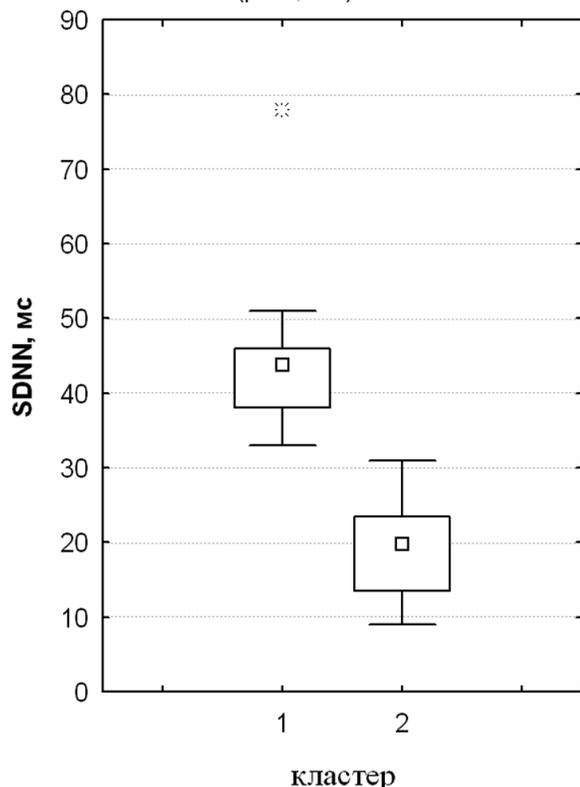
Материалы и методы

В исследование включено 210 человек. Первую группу (группа 1) составили 105 больных СД2, страдающих ХСН. Вторую группу (группа 2) составили 48 больных ХСН без нарушения углеводного обмена. Кроме того, обследовано 20 человек, не имеющих нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых заболеваний (группа 3) и 37 больных СД2 без сердечной недостаточности (группа 4) (см диаграмму 1).

Группы не отличались по возрасту и полу включенных больных. Группы 1 и 2 не имели достоверных отличий по тяжести и генезу ХСН. Большинство пациентов 1, 2 и 4 групп принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-блокаторы (β-блокаторы). В группах 1 и 2 преобладали больные с ишемической болезнью сердца, треть из них перенесли инфаркт миокарда. Подавляющее большинство пациентов 1, 2 и 4 групп имели артериальную гипертензию. Больные с сахарным диабетом (группа 1 и 4), в

основном, принимали пероральные сахароснижающие препараты, пятая часть находилась на терапии инсулином, почти столько же пациентов использовали комбинированную терапию, небольшая часть компенсировала сахарный диабет диетой. Длительность течения диабета в группе 1 колебалась от 0 до 30 лет (в среднем $7 \pm 7,1$ лет), в группе 4 — от 0 до 20 лет (в среднем $6,7 \pm 6$ лет). Наследственность по сахарному диабету была отягощена у 39% больных группы 1 и у 37,5% больных группы 4. В исследование не включались больные с инфарктом миокарда, поражением почек, фибрилляцией предсердий, лица старше 70 лет. Подробная характеристика больных представлена в таблице 1. У всех больных был собран анамнез, проведено физикальное обследование. Оценка тяжести ХСН проводилась на основании шкалы оценки клинического состояния (ШОКС по В. Ю. Марееву, 2000 г.). Всем пациентам проведены кардиоваскулярные пробы, при оценке их результатов применены критерии, предложенные D. Ewing [8] в модификации А. I. Vinik [21].

Показатель SDNN в кластерах больных сахарным диабетом 2-го типа, страдающих ХСН (группа 1), ($p < 0,001$).



- Медиана
- ▭ 25%-75%
- ┆ Диапазон значений без выбросов
- ※ Выбросы

Диаграмма 2. Показатель SDNN в кластерах больных сахарным диабетом, страдающих ХСН (группа 1)

Электрокардиографическое исследование осуществлялось на аппарате «Полиспектр-Ритм» фирмы «НейроСофт» (Россия). Измерение интервала QT проводилось в 12 отведениях в покое. Рассчитывался скорректированный интервал QT по формуле Базетта ($Q-Tc = QTd/RR1/2$). Дисперсию QT (QTd) рассчитывали как разность между максимальным

и минимальным значением интервала QT в 12 отведениях, скорректированную дисперсию QT (QTcd) — как разность между максимальным и минимальным значениями скорректированного интервала QT в 12 отведениях.

Исследование variability сердечного ритма методом временного и спектрального анализов проводилось на аппарате «Полиспектр-Ритм», фирмы «НейроСофт» (Россия). Кардиоинтервалограмма регистрировалась в течение 5 минут после 15-минутного отдыха в положении лежа на спине, при произвольном дыхании через 1,5-2 часа после еды. Рассчитывались следующие показатели: TP (общая мощность спектра), LF (спектральная мощность низкочастотного компонента спектра), HF (спектральная мощность высокочастотного компонента спектра), VLF (спектральная мощность очень низкочастотного спектра), RMSSD (квадратный корень из среднеарифметического значения квадрата разности длительностей последовательных «нормальных» синусовых кардиоциклов), SDNN (стандартное отклонение интервалов между «нормальными» синусовыми кардиоциклами), pNN50 (доля соседних «нормальных» синусовых кардиоциклов, которые различаются более, чем на 50 мс), CV (коэффициент вариации ряда интервалов между «нормальными» синусовыми кардиоциклами).

Статистическая обработка выполнена с помощью пакета программ Statistica 6.0 («StatSoft Inc.», USA). Данные представлены в виде Med (Q25-Q75), где Med — медиана показателя, Q25-Q75 — интерквартильный интервал. Парные сравнения проводились с помощью непараметрического теста Манна-Уитни. Для оценки значимости различия долей применяли критерий хи-квадрат Пирсона.

Результаты и обсуждение

Выявлено негативное влияние ХСН на показатели КВП и ВСР. Лица без сердечно-сосудистых заболеваний, в отличие от больных ХСН, имели достоверно лучшие показатели КВП и ВСР (табл. 2).

Показана высокая диагностическая ценность ВСР и низкая диагностическая ценность КВП при наличии ХСН. В обеих группах больных с ХСН (группы 1 и 2) выявлены патологические изменения результатов как КВП, так и ВСР. Однако, показатели КВП, за исключением пробы с изометрическим сокращением, не отличались в обеих группах. В то же время при оценке ВСР у больных 1 и 2 групп выявлено достоверное и значимое различие показателей (табл. 3). Данный факт можно объяснить наличием КАН у части больных 1 группы. При оценке дисперсии QT у па-

Таблица 4. Показатели дисперсии реполяризации у пациентов СД2, страдающих ХСН и у пациентов ХСН без нарушения углеводного обмена, достоверность различий рассчитана по методу Манна-Уитни

Показатель	группа 1 (ХСН +; СД2+) N = 105 (медиана и интерквартильный интервал)	группа 2 (ХСН+; СД2-) N = 48 (медиана и интерквартильный интервал)	p
QTc, мс	456 (433-504)	437 (424-468)	0,02
QTd, мс	85 (56-140)	83 (61-156)	0,92
QTcd, мс	94 (61-179)	87,5 (55-140)	0,21

Таб. 5. Соотношение между результатами кардиоваскулярных проб и уровнем SDNN, ($p = 0,00014$)

		КАН +	КАН -
		Больные с патологическими результатами КВП	Больные с нормальными результатами КВП
Исследуемый критерий КАН (SDNN < 33 мс)	SDNN < 33 мс, человек	20 (истинно положительный результат)	6 (ложно положительный результат)
	SDNN ≥ 33 мс, человек	1 (ложно отрицательный результат)	10 (истинно отрицательный результат)

циентов 1 и 2 групп достоверные различия получены только по показателю скорректированного времени QT (табл. 4).

В группе больных сахарным диабетом 2-го типа, страдающих ХСН (группа 1), проведен кластерный анализ по результатам тестов, характеризующих тяжесть ХСН (ШОКС), и показателям ВСР (SDNN). Выявлено 2 кластера, в которых показатели ВСР достоверно отличались, а показатели тяжести ХСН не имели существенных различий.

В 1 кластере (30 больных) медиана SDNN составила 42,5 мс (интерквартильный интервал 37-46, минимум 33 мс, максимум 78 мс), во 2 кластере (75 больных) медиана SDNN составила 20 мс (интерквартильный интервал 13-24, минимум 9 мс, максимум — 31 мс) — диаграмма 2.

Медиана ШОКС в 1 кластере составила 3,7 балла, а во 2 кластере 4,1 балла. Таким образом, различия между кластерами, вероятно, не связаны с тяжестью сердечной недостаточности, а определяются выраженностью кардиоваскулярной автономной нейропатии. Уровень SDNN < 33 мс предлагается в качестве критерия диагностики КАН у больных СД2, страдающих ХСН.

Для определения качественных характеристик предлагаемого критерия обследовано 37 больных СД2, не имеющих признаков ХСН (группа 4). В качестве «золотого стандарта» диагностики КАН использованы критерии D. J. Ewing, A. I. Vinik [21]. Результаты представлены в таблице 5.

Вычислены следующие характеристики предложенного критерия: чувствительность — 76%, специфичность — 91%, предсказывающая ценность положительного результата — 95%, предсказывающая ценность отрицательного результата — 63%.

Для оценки воспроизводимости предложенного критерия у 37 больных ХСН, страдающих СД2 (группа 1), проводилось повторное исследование ВСР другим специалистом в течение 1 недели после первичного обследования по предлагаемой методике. У 89% больных при повторном исследовании получены конкордантные результаты.

Таким образом, для диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа, страдающих хронической сердечной недостаточностью, предпочтительнее использовать исследование variability сердечного ритма. В качестве критерия нейропатии предлагается показатель SDNN < 33 мс. Предлагаемый метод диагностики характеризуется высокой специфичностью, высокой предсказывающей ценностью положительного результата, высокой воспроизводимостью.

ЛИТЕРАТУРА

- Nichols G. A., Hillier T. A., Erbey J. R., Brown J. B. Congestive Heart Failure in Type 2 Diabetes. Prevalence, incidence, and risk factors. — *Diabetes Care*, 2001; 24: 1614-1619.
- Bauters C., Lamblin N., Mc Fadden E. P., Van Belle E., Millaire A., Groote P. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovasc Diabetol*. — 2003; 2(1): 1.
- Füchtenbusch M., Standl E., Otter W., Hummel M. Diabetes mellitus and heart failure. *MMW Fortschr Med*. — 2007; 149(37): 4-41.
- The NETWORK investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison. *Eur. Heart J*. — 1998; 19: 481-9.
- Балаболкин М. И., Чернышова Т. Е., Трусов В. В., Гурьева И. В. Диабетическая нейропатия: патогенез, диагностика, классификация, прогностическое значение, лечение (учебно-методическое пособие). — М.: Экспертиза, 2003. — С. 3-105.
- Ziegler D., Gries F. A., Spuler M., Lessmann F., Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group: The epidemiology of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. — 1992; 6: 49-57.
- Прихожан В. М. Поражение нервной системы при сахарном диабете. — М: Медицина; 1991. — С. 295.
- Ewing D. J., Campbell I. W., Murray H., Neilson J. M., Clarke B. F. Immediate heart-rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes. *BMJ* 1978; 1: 145-147.
- American Diabetes Association and American Academy of Neurology: Report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy (Consensus Statement). — *Diabetes*, 1988; 37: 1000-1004.
- Vinik A. I., Maser R. E., Mitchell B. D., Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*. — 2003; 26: 1553-1579.
- Бондарь И. А., Демин А. А., Королева Е. А. Диабетическая автономная нейропатия. — Новосибирск: Издательство НГТУ; 2006; 32-33.
- Михайлов В. М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. Изд. второе, перераб. и доп.; Иваново: Ивановская государственная медицинская академия, 2002: 54-55.
- Freeman R., Saul P., Roberts M., Berger R. D., Broadbridge C., Cohen R.: Spectral analysis of heart rate in diabetic autonomic neuropathy. *Arch Neurol* 1991; 48: 185-190.
- Osterhues H. H., Grossmann G., Kochs M. Heart-rate variability for discrimination of different types of neuropathy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* — 1998 Jan; 21 (1): 24-30.
- Howorka K., Pumrla J., Schabmann A. Optimal parameters for short-term heart rate spectrogram for routine evaluation of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. — *J Auton Nerv Syst*. — 1998; 69: 164-172.
- Ziegler D., Spuler M., Danneke K. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. — *Diabet Med*. — 1992, Nov; 9 (9): 806-14.
- Nolan J., Batin P. D., Andrews R. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure. — *Circulation*, 1998; 98: 1510-1516.
- Bonaduce D., Petretta M., Marciano F. Independent and incremental prognostic value of heart rate variability in patients with heart failure. — *Amer. Heart J*. — 1999; 8: 138-145.
- Задюченко В. С., Мартынова Л. Н., Тимофеева Н. Ю., Анисина Т. Т. Вариабельность сердечного ритма в оценке прогрессирования сердечной недостаточности и эффективности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Сердечная недостаточность. — 2001; 2: 5-6.
- Kempler P. Neuropathies. / Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy. / Ed. by P. Kempler-Springer. — 2002. — 208 p.
- Vinik A. I., Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med*. — 2001; 68: 928-944.
- Kumhar M. R., Agarwal T.D., Singh V.B. Cardiac autonomic neuropathy and its correlation with QTc dispersion in type 2 diabetes. *Indian Heart J*. 2000 Jul-Aug; 52(4):421-6
- K. Wei, P. Dorian, D. Newman, and A. Langer. Association between QT dispersion and autonomic dysfunction in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. — 1995; 26: 859-863.
- D. J. Ewing, O. Boland, J. M. Neilson, et al. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia*. — 1991; 34: 185-182.
- Whitsel E. A., Raghunathan T. E., Pearce R. M. et al. RR interval variation, the QT interval index and risk of primary cardiac arrest among patients without clinically recognized heart disease. — *Eur Heart J*. — 2001; 22: 165-73.
- Davey P. P., Barlow C., Hart G. Prolongation of the QT interval in heart failure occurs at low but not at high heart rates. *Clin Sci*. — 2000; 98 (5): 603-10.
- B. Bravenboer, P. H. Hendriksen, L. P. Oey, W. H. Gispen et al. Is the corrected QT interval a reliable indicator of the severity of diabetic autonomic neuropathy? *Diabetes Care*. — 1993; 16: 1249-53.