

Н. В. Холупко¹, Т. В. Мохорт², Н. И. Корженевская¹, Н. Л. Бенчук³

ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИАЛЬНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека», г. Гомель, Беларусь,¹

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,²

УЗ «Гомельский областной эндокринологический диспансер», Беларусь³

Сахарный диабет – широко распространенное, тяжелое заболевание, приводящее к ранней инвалидности и преждевременной смертности. Диабетическая кардиальная автономная невропатия (ДКАН) является серьезным и частым осложнением сахарного диабета, имеющим неблагоприятный прогноз.

Своевременная диагностика ДКАН может иметь важные клинические последствия, поскольку ДКАН является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности, аритмии, безболевой ишемии и других сердечно-сосудистых нарушений. Несмотря на это до настоящего времени в клинической практике редко занимаются активным поиском симптомов ДКАН и она остается малоизученным и редко диагностируемым осложнением сахарного диабета. В статье рассматриваются способы выявления и оценки ДКАН в клинической практике, включающие оценку клинических проявлений, использование рефлекторных кардиовагальных тестов и распространенных инструментальных методов диагностики.

Ключевые слова: сахарный диабет, осложнения, диабетическая кардиальная автономная невропатия, диагностика, клинические проявления, рефлекторные тесты, вариабельность сердечного ритма, суточное мониторирование артериального давления.

N. V. Holupko, T. V. Mohort, N. I. Korzhenevskaja, N. L. Benchuk

DIAGNOSTICS OF DIABETIC CARDIAC AUTONOMOUS NEUROPATHY

Diabetes mellitus is a severe disease that leads to an early disability and premature death. Diabetic cardiac autonomic neuropathy (DCAN) is a serious and frequent complication of diabetes mellitus with a poor prognosis.

Timely diagnosis of DCAN can have important clinical implications, since DCAN is an independent risk factor for cardiovascular mortality, arrhythmias, painless ischemia, and other cardiovascular disorders. Despite this, until now, in clinical practice, they are rarely engaged in an active search for the symptoms of DCAN and it remains a poorly studied and rarely diagnosed complication of diabetes mellitus. The article discusses the methods of detecting and assessing DACN in clinical practice, including the assessment of clinical manifestations, the use of reflex cardiovascular tests and common instrumental diagnostic methods.

Key words: diabetes mellitus, complications, diabetic cardiac autonomic neuropathy, diagnosis, clinical manifestations, reflex tests, heart rate variability, 24-hour blood pressure monitoring.

Осложнения сахарного диабета (СД) являются основными факторами, формирующими негативный прогноз для продолжительности и качества жизни. Среди осложнений СД наименее исследованной и редко диагностируемой является диабетическая автономная невропатия (ДАН) и в частности ее кардиальная форма. У пациентов с диагностированной дистальной полинейропатией автономная невропатия развивается приблизительно в 10 % случаев,

причем в основном выявляется нарушение автономного контроля деятельности сердца и вазомоторной функции [1]. Фактическая распространенность диабетической кардиальной автономной невропатии (ДКАН) варьирует в диапазоне от 1 до 90 %, что определяется отсутствием общепринятых критериев диагностики и отбора, различиями в составе обследуемых групп по типу и длительности диабета, возрасту, полу, качеству гликемического контроля [2].

Факторами риска развития автономной невропатии являются гипергликемия, поздняя диагностика СД, дебют в подростковом возрасте, возраст, генетические факторы, высокий рост, дефицит витаминов В1 и В12, витамина Д, дефицит магния, микрососудистые осложнения (периферическая нейропатия, пролиферативная ретинопатия, микроальбуминурия), артериальная гипертензия (АГ) и высокий уровень систолического артериального давления (АД), высокий уровень триглицеридов сыворотки, ожирение, курение и употребление алкоголя. Имеются данные, свидетельствующие о том, что высокая вариабельность глюкозы на протяжении суток и наличие гипогликемических эпизодов также могут способствовать развитию автономной невропатии. В пяти из семи исследований СД2 ДКАН была независимо связана с вариабельностью глюкозы (по данным суточного мониторинга глюкозы) [3].

Для выявления и оценки выраженности проявлений ДКАН в клинической практике используют оценку клинических симптомов и признаков, сердечно-сосудистые рефлекторные тесты, оценку вариабельности сердечного ритма (ВСР), оценку суточного ритма АД.

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (ADA) к клиническим проявлениям ДКАН относят тахикардию в покое и фиксированный сердечный ритм, снижение толерантности к физической нагрузке, ортостатическую гипотензию, синдромы ортостатической тахикардии и брадикардии, нарушения суточного ритма артериального давления (АД), безболевою ишемию миокарда. В качестве одного из клинических проявлений ДКАН рассматривается удлинение интервала QT, определяющееся как QTк (QT скорректированный относительно ЧСС) ≥ 450 мс у мужчин и ≥ 460 мс у женщин. Было показано, что у пациентов с СД 1 типа удлинение интервала QT часто возникает при гипогликемии в течение ночи и связано с развитием нарушений ритма сердца. Это подтверждает роль аритмии в развитии синдрома «смерти в постели» и, весьма вероятную провокационную роль в сердечно-сосудистых событиях симпатической активности, вызванной гипогликемией. [4].

Наличие ДКАН можно оценить с помощью простых сердечно-сосудистых рефлекторных тестов, которые являются чувствительными, неинвазивными и воспроизводимыми [5, 6]. На результаты тестирования могут воздействовать факторы, влияющие на автономную нервную систему: сопутствующие заболевания, применение лекарственных препаратов (антидепрессанты, диуретики, антигистаминные препараты, аспирин и другие), употребление кофеина, курение, занятия спортом и возраст. [7]. Выявление изменений в одном из тестов свидетельствует о наличии возможной или ранней ДКАН, присутствие нарушений в двух кардиоваскулярных тестах – об определённой или подтверждённой ДКАН, а симптоматическая или асимптомная ортостатическая гипотензия в сочетании

с нарушенными кардиоваскулярными тестами трактуется как тяжёлая, прогрессирующая стадия ДКАН.

Рекомендуемое использование кардиоваскулярных рефлексов (5 стандартных тестов по Ewing) включает изменение ЧСС при медленном глубоком дыхании, тест Вальсальвы, тест Шелонга (ортостатическая проба), тест 30:15, пробу с изометрической нагрузкой [2].

Проба с глубоким дыханием позволяет оценить изменения ЧСС во время глубокого дыхания, отражающие активность преимущественно парасимпатической нервной системы, хотя симпатическая нервная система также может оказывать влияние на результаты этой пробы. Во время проведения пробы пациент лежит спокойно и глубоко дышит с частотой 1 раз в 10 секунд (6–7 раз в минуту) в течение 1 минуты на фоне непрерывной регистрации ЭКГ. Оценка проводится по оценке соотношения среднего значения самых длинных RR интервалов во время выдоха к среднему значению самым коротким RR интервалам во время вдоха. Разница между минимальной и максимальной ЧСС в 10 ударов и менее свидетельствует о нарушении парасимпатической иннервации сердца ($N > 15$).

Проба 30:15 (ортостатическая реакция изменений ЧСС) проводится для оценки ответа сердечно-сосудистой системы на смену положения тела из горизонтального в вертикальное. У здоровых людей переход в вертикальное положение приводит к быстрому учащению ритма сердца, которое достигает своего максимума примерно на 15 удар после подъема и дальнейшему урежению ритма сердца примерно на 30 удар после подъема. У пациентов с СД и автономной дисфункцией отмечается лишь учащение ЧСС. При проведении этой пробы на фоне непрерывной записи ЭКГ пациент сначала лежит, а затем быстро встает в полный рост. Коэффициент 30:15 рассчитывается как соотношение между самым длинным интервалом RR, примерно на 30 ударе, к самому короткому интервалу RR, примерно на 15 ударе. Учитывая, что минимальный и максимальный интервал RR не всегда приходятся на 15 и 30 удар, рекомендуется рассчитывать коэффициент 30:15 как соотношение между самым длинным интервалом RR, на 20–40 ударе, к самому короткому интервалу RR, примерно на 5–25 ударе. Величина отношения 15-го R-R интервала к 30-му с момента ниже 1,0 является диагностическим критерием ДКАН ($N > 1,04$).

При проведении пробы Вальсальвы у здоровых людей отмечается тахикардия и периферическая вазоконстрикция во время форсированного выдоха с последующим подъемом давления и брадикардией после форсированного выдоха. Реакция сердечно-сосудистой системы на пробу Вальсальвы опосредуется через симпатическую и парасимпатическую нервную систему. У пациентов с СД и ДКАН, в результате дисфункции этих отделов автономной нервной системы, отмечает-

ся менее выраженная реакция ЧСС и более выраженное снижение АД во время форсированного выдоха, а также медленное восстановление ЧСС после него. Пациент, находящийся в положении лежа, делает форсированный выдох при заданном сопротивлении 40 мм рт.ст. в течение 15 секунд на фоне непрерывной регистрации ЭКГ. Результат пробы выражается как соотношение максимального RR интервала, зафиксированного в течение 20–45 секунд после максимальной ЧСС во время форсированного выдоха на минимальный RR интервал во время выдоха. Величина отношения максимального R-R интервала в первые 20 с после пробы к минимальному интервалу R-R во время пробы менее 1,20 свидетельствует о наличии ДКАН.

Ортостатическая проба оценивает изменения АД, вызванные нарушением компенсаторного механизма барорефлекторной регуляции. У здоровых людей при смене положения тела происходит депонирование крови, что приводит к снижению АД, которое моментально стабилизируется благодаря барорефлекторной периферической вазоконстрикции и тахикардии. При проведении пробы пациент лежит на спине в течение 10 мин, после чего измеряется АД. Затем пациент встает, и АД измеряется на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й и 10-й минутах. Проба считается положительной если ДАД снижается более чем на 10 мм рт. ст. или САД снижается на 30 мм рт. ст. в течение двух минут после смены положения тела из горизонтального в вертикальное. Рабочая группа American Academy of Neurology и the American Autonomic Society рекомендует диагностировать ортостатическую гипотензию в случае снижения САД более чем на 20 мм рт. ст. или ДАД более чем на 10 мм рт. ст. сопровождающееся клинической симптоматикой.

В пробе с изометрической нагрузкой изометрическое мышечное сокращение, измеряемое ручным динамометром, приводит к повышению САД и ДАД и ЧСС посредством рефлекторного механизма, активируемого сокращающимися мышцами. Пациенту предлагается сжимать в течение 5 минут динамометр с силой в 30 % от максимально возможной, которая определяется до начала исследования. Нормальной реакцией считается повышение ДАД более чем на 16 мм рт. ст., в то время как подъем менее чем на 10 мм рт. ст. считается недостаточным. У пациентов с КАН отмечается лишь незначительное повышение диастолического АД при проведении этой пробы. Использование данного теста для диагностики КАН в настоящее время не рекомендовано так как он в значительной степени зависит от гипертонического статуса и ДАД пациента, что вероятно связано с избыточной вазопрессорной реакцией в ответ на нагрузку [8].

Сниженная вариабельность ритма сердца (BPC) – наиболее ранний индикатор КАН. Высокая чувствительность (99 %) и специфичность (100 %) этого мето-

да [9] сочетаются с отсутствием необходимости активного участия пациента. Используется оценка следующих показателей BPC: стандартное отклонение длительности интервалов между синусовыми сокращениями (SDNN), стандартное отклонение длительности средних интервалов между синусовыми сокращениями (SDANN), процент соседних интервалов R-R, различающихся более, чем на 50 мсек (pNN50), квадратный корень средних квадратов разницы между смежными синусовыми отклонениями (rMSSD). Спектральный или частотный анализ BPC подразумевает разделение обрабатываемой выборки (количество анализируемых интервалов за определенное время) RR интервалов с помощью методов математического анализа на частотные спектры разной плотности. При спектральном анализе первично обрабатываются различные временные отрезки записи (от 2,5 до 15 мин), однако классическим являются короткие 5 минутные отрезки записи (shortterm). Согласно классической физиологической интерпретации для коротких участков стационарной записи (малые 5 минутные выборки) высокочастотный компонент спектра – ВЧ (high frequency – HF) отражает прежде всего уровень дыхательной аритмии и парасимпатических влияний на сердечный ритм, низкочастотный компонент НЧ (low frequency – LF) – преимущественно симпатические влияния, но парасимпатический тонус также влияет на его формирование. Для диагностики ДКАН требуется как минимум 2 из следующих 6 аномальных параметров: SDNN < 50 мс, SDANN < 40 мс, PNN50 < 0,75 %, rMSSD < 15 мс, LF < 300 мс², HF < 300 мс² [10].

Автономная нервная система участвует в формировании суточного ритма колебаний уровня АД, для оценки которых используется метод суточного мониторинга АД (СМАД). С практической точки зрения наибольший интерес представляет оценка различий между дневным и ночным АД – суточный индекс (СИ), который рассчитывается отдельно для систолического и диастолического АД по формуле: СИ = 100 % × (АД д – АД н)/АД д, где АД д – среднее АД в период бодрствования, АД н – среднее АД в период сна. Дисбаланс парасимпатической и симпатической активности у пациентов с ДКАН является причиной отсутствия снижения АД в ночное время (0 < СИ < 10 %), встречается также устойчивое повышение ночного АД, при этом значение СИ < 0. Отсутствие снижения АД в ночное время ассоциируется с развитием гипертрофии левого желудочка и повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Степень изменения суточного ритма колебания уровня АД пропорциональна тяжести ДКАН [5].

Менее распространенными методами диагностики ДКАН являются определение барорефлекторной чувствительности, пупиллометрия, микронейрография, сцинтиграфия миокарда и другие. В одном из исследований конфокальная микроскопия роговицы (КМР), ко-

торая позволяет оценить состояние мелких нервных волокон роговицы, и является наиболее чувствительным методом диагностики периферической нейропатии, показала чувствительность от 86 до 100 % и специфичность от 56 до 78 % для диагностики ДКАН [11]. Однако, чтобы рассматривать КМР в качестве альтернативного стандарта для диагностики и определения стадии ДКАН, необходимо доказать более высокую специфичность, его соответствие клиническим формам ДКАН и прогностическую ценность для сердечно-сосудистых исходов, что требует более крупных исследований.

Диагностику ДКАН рекомендуется проводить у пациентов с СД любого типа и наличием микрососудистых и/или нейропатических осложнений, с симптомами или признаками сердечно-сосудистых заболеваний, а также у пациентов с бессимптомными гипогликемиями. Своевременная диагностика ДКАН может иметь важные клинические последствия, поскольку она является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности, аритмии, безболевой ишемии, АГ и других сердечно-сосудистых нарушений.

Литература

1. Строков, И. А. Диабетическая кардиальная автономная невропатия / И. А. Строков, А. В. Зилов, А. А. Фокина, Ж. С. Альбекова, В. А. Головачева // Лечебное дело. – 2013. – № 1. – С. 49–54.
2. Vinik, A. I., Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy / A. I. Vinik, T. Erbas // *Handb Clin Neurol.* – 2013. – Vol. 117. – P. 279–94.
3. Spallone, V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet / V. Spallone // *Diabetes Metab J.* – 2019. – Vol. 43(1). – P. 3–30. – doi: 10.4093/dmj.2018.0259.
4. Desouza, C. V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events / C. V. Desouza, G. B. Bolli, V. Fonseca // *Diabetes Care.* – 2010. – № 33(6). – P. 1389–394. – <https://doi.org/10.2337/dc09-2082>.
5. Spallone, V. Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management / V. Spallone, D. Ziegler, R. Freeman [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2011. – № 27. – P. 639–653.
6. Edwards, J. L. Diabetic Neuropathy: Mechanisms to Management / J. L. Edwards, A. Vincent, T. Cheng, E. L. Feldman // *Pharmacol Ther.* – 2008. – Vol. 120(1). – P. 1–34.
7. Kahn, R. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. Autonomic nervous system testing / R. Kahn // *Diabetes Care.* – 1992. – Т. 15, № 8. – P. 1095–1103.
8. Physical activity and autoimmune diseases: Get moving and manage the disease / K. Sharif [et al.] // *Autoimmunity Reviews.* – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 53–72.
9. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – P. 1043–1065.

an Society of Cardiology and the American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – P. 1043–1065.

10. Lin, K., Wei L., Huang Z., Zeng Q. Combination of Ewing test, heart rate variability, and heart rate turbulence analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy / K. Lin, L. Wei, Z. Huang, O. Zeng // *Medicine (Baltimore).* – 2017. – Vol. 96(45). – P. e8296. – doi: 10.1097/MD.00000000000008296.

11. Tavakoli, M., Begum P., McLaughlin J., Malik R. A. Corneal confocal microscopy for the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy // *Muscle Nerve.* – 2015. – Vol. 52. – P. 363–70.

References

1. Strokov, I. A. Diabetičeskaja kardial'naja avtonomnaja nevropatija / I. A. Strokov, A. V. Zilov, A. A. Fokina, Zh. S. Al'bekova, V. A. Golovacheva // *Lechebnoe delo.* – 2013. – № 1. – S. 49–54.
2. Vinik, A. I., Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy / A. I. Vinik, T. Erbas // *Handb Clin Neurol.* – 2013. – Vol. 117. – P. 279–94.
3. Spallone, V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet / V. Spallone // *Diabetes Metab J.* – 2019. – Vol. 43(1). – P. 3–30. – doi: 10.4093/dmj.2018.0259.
4. Desouza, C. V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events / C. V. Desouza, G. B. Bolli, V. Fonseca // *Diabetes Care.* – 2010. – № 33(6). – P. 1389–394. <https://doi.org/10.2337/dc09-2082>.
5. Spallone, V. Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management / V. Spallone, D. Ziegler, R. Freeman et al. // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2011. – № 27. – P. 639–653.
6. Edwards, J. L. Diabetic Neuropathy: Mechanisms to Management / J. L. Edwards, A. Vincent, T. Cheng, E. L. Feldman // *Pharmacol Ther.* – 2008. – Vol. 120(1). – P. 1–34.
7. Kahn, R. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. Autonomic nervous system testing / R. Kahn // *Diabetes Care.* – 1992. – Т. 15, № 8. – P. 1095–1103.
8. Physical activity and autoimmune diseases: Get moving and manage the disease / K. Sharif [et al.] // *Autoimmunity Reviews.* – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 53–72.
9. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – P. 1043–1065.
10. Lin, K., Wei L., Huang Z., Zeng Q. Combination of Ewing test, heart rate variability, and heart rate turbulence analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy / K. Lin, L. Wei, Z. Huang, O. Zeng // *Medicine (Baltimore).* – 2017. – Vol. 96(45). – P. e8296. – doi: 10.1097/MD.00000000000008296.
11. Tavakoli, M., Begum P., McLaughlin J., Malik R. A. Corneal confocal microscopy for the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy // *Muscle Nerve.* – 2015. – Vol. 52. – P. 363–70.

Поступила 10.08.2021 г.