

Диагностика и лечение диабетической кардиоваскулярной вегетативной нейропатии

Г.В. Семикова, Ю.Ш. Халимов ✉, А.В. Лискер, Е.А. Полякова, А.Р. Волкова

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель. Систематизировать современные данные по факторам риска, клинической картине, диагностике диабетической кардиоваскулярной вегетативной нейропатии (ДКВН), а также выделить основные направления ее профилактики и лечения.

Основные положения. ДКВН (автономная кардиоваскулярная нейропатия) — форма диабетической автономной нейропатии, при которой вследствие повреждения симпатических и/или парасимпатических волокон нарушается регуляция сердечной деятельности и тонуса сосудов. Несмотря на существенное повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний, ДКВН нередко остается нераспознанной, что приводит к развитию нарушений сердечного ритма, расстройств сосудистого тонуса и увеличивает риск смерти от всех причин. Среди всех форм диабетической нейропатии именно ДКВН ассоциируется с наибольшей летальностью. Риск ДКВН возрастает на 6% в год при сахарном диабете (СД) 1 типа и на 2% в год при СД 2 типа. Основным фактором патогенеза является хроническая гипергликемия, приводящая к оксидативному стрессу и накоплению конечных продуктов гликирования, которые повреждают сначала парасимпатическое, а затем и симпатическое звено вегетативной нервной системы. Повреждение автономной регуляции при ДКВН всегда характеризуется стойкими и, как правило, устойчивыми к лекарственной терапии нарушениями. Стойкая тахикардия в сочетании с безболевым ишемией миокарда значительно увеличивает риск смерти от инфаркта миокарда и его осложнений. Диагностика ДКВН в настоящее время основана преимущественно на функциональных пробах, способных выявить лишь уже далеко зашедший процесс; чувствительные и специфичные методы обследования, позволяющие оценить начальные проявления ДКВН, только разрабатываются. Препараты, которые обладали бы доказанной эффективностью в отношении ДКВН, также не зарегистрированы, однако достижение целевых значений гликемии способно значительно замедлить ее прогрессирование. Современные препараты, обладающие нейропротективными свойствами, также могут оказывать положительный эффект при начальных проявлениях ДКВН.

Заключение. Раннее выявление и предотвращение ДКВН — важные клинические задачи. В настоящее время ключевым фактором предотвращения развития и прогрессирования ДКВН является поддержание нормогликемии. Изучение влияния новых классов препаратов на течение ДКВН продолжается; полученные данные позволяют предположить возможность некоторого профилактического потенциала в отношении ДКВН у современных сахароснижающих препаратов с нейропротективным эффектом.

Ключевые слова: диабетическая автономная нейропатия, кардиоваскулярная нейропатия, вариабельность сердечного ритма, ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия миокарда.

Для цитирования: Семикова Г.В., Халимов Ю.Ш., Лискер А.В., Полякова Е.А., Волкова А.Р. Диагностика и лечение диабетической кардиоваскулярной вегетативной нейропатии. Доктор.Ру. 2024;23(8):68–74. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-68-74

Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy: Diagnosis and Treatment

G.V. Semikova, Yu.Sh. Khalimov ✉, A.V. Lisker, E.A. Polyakova, A.R. Volkova

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To systematize modern data on risk factors, clinical picture, diagnostics of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy (CAN), and to highlight the main directions of its prevention and treatment.

Key points. CAN (autonomic cardiovascular neuropathy) is a form of diabetic autonomic neuropathy in which, due to damage to sympathetic and/or parasympathetic fibers, the regulation of cardiac activity and vascular tone is impaired. Despite a significant increase in the risk of cardiovascular disease, CAN often remains unrecognized, which leads to the development of heart rhythm disturbances, vascular tone disorders and increases the risk of death from all causes. Among all forms of diabetic neuropathy, it is CAN that is associated with the highest mortality. The risk of CAN increases by 6% per year in type 1 diabetes mellitus (DM) and by 2% per year in type 2 DM. The main factor of pathogenesis is chronic hyperglycemia, leading to oxidative stress and accumulation of advanced glycation end products, which damage first the parasympathetic and then the sympathetic link of the autonomic nervous system. Damage to autonomic regulation in CAN is always characterized by persistent and, as a rule, drug-resistant disorders. Persistent tachycardia in combination with painless myocardial ischemia significantly increases the risk of death from myocardial infarction and its complications. Diagnostics of CAN is currently based mainly on functional tests that can only detect an advanced process; sensitive and specific examination methods that allow assessing the initial manifestations of CAN are only being developed. Drugs that would have proven efficacy in relation to CAN are also not registered at present, but achieving target glycemia values can significantly slow down its progression. Modern drugs with neuroprotective properties can also have a positive effect on the initial manifestations of CAN.

Conclusion. Early detection and prevention of CAN are important clinical tasks. Currently, the key factor in preventing the development and progression of CAN is maintaining normal glycemia. The study of the effect of new classes of drugs on the course of CAN is ongoing; the data obtained suggest the possibility of some preventive potential for CAN in modern hypoglycemic drugs with a neuroprotective effect.

Keywords: diabetic autonomic neuropathy, cardiovascular neuropathy, heart rate variability, orthostatic hypotension, silent myocardial ischemia.

For citation: Semikova G.V., Khalimov Yu.Sh., Lisker A.V., Polyakova E.A., Volkova A.R. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: diagnosis and treatment. Doctor.Ru. 2024;23(8):68–74. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-68-74

✉ Халимов Юрий Шавкатович / Khalimov, Yu.Sh. — E-mail: yushkha@gmail.com

Диабетическая кардиоваскулярная вегетативная нейропатия (ДКВН, автономная кардиоваскулярная нейропатия) — форма диабетической автономной нейропатии, при которой вследствие повреждения симпатических и/или парасимпатических волокон нарушается регуляция сердечной деятельности и тонуса сосудов вплоть до полной ее утраты (вегетативная денервация сердца и сосудов). Согласно данным A. Bissinger, частота ДКВН варьирует от 17 до 90% при сахарном диабете (СД) 1 типа и от 27,5 до 73% при СД 2 типа [1]. Немаловажен тот факт, что различные проявления ДКВН могут встречаться и у детей [2].

Развитие ДКВН является предиктором неблагоприятного исхода даже при отсутствии у пациентов каких-либо иных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [3]. При этом в результате длительных наблюдений установлено, что среди всех форм диабетической нейропатии именно ДКВН ассоциируется с наибольшей летальностью. В широко известном многоцентровом исследовании Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes ($n = 8135$, средний возраст участников — 63 года) наличие ДКВН увеличивало как общую, так и сердечно-сосудистую смертность.

Развитие ДКВН непосредственно связано с заболеваниями сосудов сердца и головного мозга, она усиливает риск ишемической болезни сердца (особенно безболевой ишемии миокарда) и острых нарушений мозгового кровообращения [4]. Тем не менее в течение длительного времени не существовало единых критериев ДКВН, а подходы к ее лечению только разрабатываются.

Цель данного обзора — систематизировать современные данные по факторам риска, клинической картине, диагностике ДКВН, а также выделить основные направления ее профилактики и лечения.

ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ НЕЙРОПАТИИ

Среди факторов риска ДКВН выделяют модифицируемые (неудовлетворительный контроль гликемии, ожирение, курение) и немодифицируемые (генетическая предрасположенность, возраст, длительность СД). Риск развития ДКВН ежегодно повышается на 6% при СД 1 типа и на 2% при СД 2 типа [5–7].

Гипергликемия — основной фактор риска появления и прогрессирования ДКВН при всех типах СД. Гипергликемия приводит к увеличению производства активных форм кислорода и конечных продуктов гликирования. Окислительный стресс способствует окислению белков, липидов и нуклеиновых кислот, что влечет за собой повреждение компонентов нервных волокон.

В работе D. Ziegler и соавт., посвященной ДКВН у пациентов с СД 2 типа, была выявлена связь уровня супероксид-аниона с вариабельностью сердечного ритма (ВСР), функцией сенсорных волокон и смертностью [8]. Существуют данные, что повышение уровней интерлейкина 18, показателя межклеточной адгезии ICAM-1 и растворимого Е-селектина у лиц с СД 2 типа ассоциировано с нарушениями кардиоваскулярных рефлексов и снижением ВСР [9]. Необходимо отметить, что ранние проявления этого процесса описаны уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе.

У пациентов с СД 2 типа факторами риска ДКВН являются возраст, ожирение и курение¹. Гиперинсулинемия и дисли-

пидемия также усугубляют течение ДКВН: в частности, инсулин повышает активность хеморецепторов в сонных артериях и способствует фиксации натрия в сосудистой стенке, что усиливает ее чувствительность к катехоламинам.

Поражение вегетативной нервной системы (ВНС) при гипергликемии характеризуется определенной стадийностью: сначала возникают нарушения парасимпатической, а затем и симпатической регуляции вплоть до полной вегетативной денервации сердца. На наличие дизрегуляции симпатического и парасимпатического звеньев указывает изменение ВСР — разница в длительности между двумя последовательными сердечными циклами, выявляемая при разовой съемке электрокардиограммы (ЭКГ) или мониторингировании ЭКГ. Повреждение автономной регуляции при ДКВН всегда сопровождается стойкими и, как правило, устойчивыми к лекарственной терапии нарушениями.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ НЕЙРОПАТИИ

ДКВН имеет доклиническую стадию, когда можно выявить лишь некоторые изменения в функциональных пробах и показателях ВСР по ЭКГ, и более позднюю стадию клинических проявлений. Клинические проявления ДКВН могут быть условно разделены на нарушения сосудистого тонуса, сердечного ритма, афферентной иннервации, а также некоторые другие патологические процессы.

Нарушения тонуса сосудистой стенки (артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия)

Артериальная гипертензия при ДКВН имеет ряд клинических особенностей. В норме во время сна у людей более выражены вагусные влияния, проявляющиеся в некотором снижении артериального давления (АД) (в норме — около 10%). У пациентов с ДКВН и повреждением парасимпатической иннервации происходит утрата нормального циркадианного ритма, и подобное снижение АД не происходит (non-dipping). У лиц с выраженным доминированием эффектов симпатической нервной системы может развиваться специфический фенотип артериальной гипертензии, при котором ночные показатели АД превышают дневные (reverse-dipping). Как правило, у таких пациентов быстрее развивается гипертрофия левого желудочка и выше риск сердечно-сосудистых событий. Установлено, что при СД 2 типа non-dipping увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти в 2 раза, а reverse-dipping — в 8 раз по сравнению со среднепопуляционным [10, 11]. У пациентов с ДКВН быстрее развиваются необратимые структурные изменения сердца и сосудов.

Ортостатическая гипотензия клинически проявляется рядом симптомов, возникающих при вертикализации пациента: головокружением, слабостью, болями в затылочной области и нарушениями сознания, что повышает риск падений и травматизации. Ортостатическая гипотензия появляется на поздних стадиях ДКВН, когда к поражению парасимпатического отдела ВНС присоединяется поражение и симпатического звена. Это приводит к утрате реакции гладкомышечного компонента сосудистой стенки на вертикализацию (в норме возникает физиологический

¹ Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й вып. М.; 2023. 233 с.

вазоспазм), и большая часть циркулирующей крови под действием гравитации депонируется в венах нижних конечностей с закономерным снижением венозного возврата, обеднением кровотока верхней половины туловища и головного мозга. Ригидный сердечный ритм и нарушение регуляции сосудистого тонуса внутренних органов с дополнительным депонированием в них крови усугубляют течение ортостатической гипотензии.

Диагноз данного состояния устанавливается, если при вертикализации пациента из положения лежа систолическое АД снижается на ≥ 20 мм рт. ст. (у пациентов с артериальной гипертензией — на ≥ 30 мм рт. ст.), а диастолическое АД — на ≥ 10 мм рт. ст. Ортостатическая гипотензия встречается и при других поражениях ВНС, на фоне приема нитратов, у пациентов старческого возраста, однако ее выявление у пациента с СД в молодом и среднем в возрасте в большинстве случаев указывает на тяжело протекающую ДКВН [12]².

Подбор антиангинальной терапии и коррекция сердечной недостаточности у пациентов с сочетанием СД и ишемической болезни сердца должны проводиться с учетом возможности развития ортостатической гипотензии. Назначение нитратов и нитратоподобных соединений, а также нерационально подобранная диуретическая терапии способны значительно усилить проявления данного расстройства.

Нарушения сердечного ритма (снижение вариабельности сердечного ритма, тахикардия покоя, склонность к аритмиям)

Снижение ВСП становится первым признаком утраты физиологического баланса между симпатическим и парасимпатическим влиянием ВНС на сердечно-сосудистую систему. ВСП — это расчетный показатель, основанный на анализе колебаний интервала RR последовательных сердечных сокращений (*рис.*). Таким образом, ВСП является маркером вегетативной иннервации сердца.

Один из наиболее простых способов оценить ВСП при однократной съемке ЭКГ — определить разницу между интервалами RR при спокойном дыхании (наличие дыхательной аритмии). В норме на вдохе длительность интервалов RR уменьшается, а частота сердечных сокращений (ЧСС) увеличивается; на выдохе длительность интервалов RR увеличивается, а ЧСС снижается, что отражает физиологическую ВСП. У пациента с СД и ДКВН признаки дыхательной аритмии становятся менее заметны или исчезают, а длитель-

ность интервалов RR остается стабильной вне зависимости от фазы дыхательного цикла. Таким образом, ВСП у пациента оказывается сниженной, поскольку интервалы RR практически идентичны друг другу ($RR_1 = RR_2 = \dots = RR_6$).

Клиническое значение уменьшения ВСП заключается в том, что вне зависимости от положения тела, состояния сна или бодрствования, степени физической активности ЧСС пациентов остается стабильной, что создает предпосылки для развития ортостатической гипотензии. Снижение ВСП можно считать относительно специфическим проявлением ДКВН. В связи с этим уменьшение ВСП, выявленное у пациента с СД при выполнении суточного мониторирования ЭКГ, является одним из критериев постановки диагноза ДКВН [13].

Тахикардия покоя нередко становится первым клиническим признаком развивающейся ДКВН в связи с недостатком парасимпатического влияния на сердце и преобладающей симпатoadренальной активации синусового узла. Стойкая тахикардия покоя сопровождается снижением ВСП: в частности, не уменьшается ЧСС в ночное время. Постепенно по мере поражения и симпатического звена ВНС выраженность тахикардии покоя несколько снижается.

В исследовании ADVANCE ($n = 11\,140$) у пациентов с СД 2 типа увеличение ЧСС покоя на 10 ударов в минуту также было ассоциировано с риском сердечно-сосудистой смерти и смерти по любой причине (относительный риск — 1,15) [14].

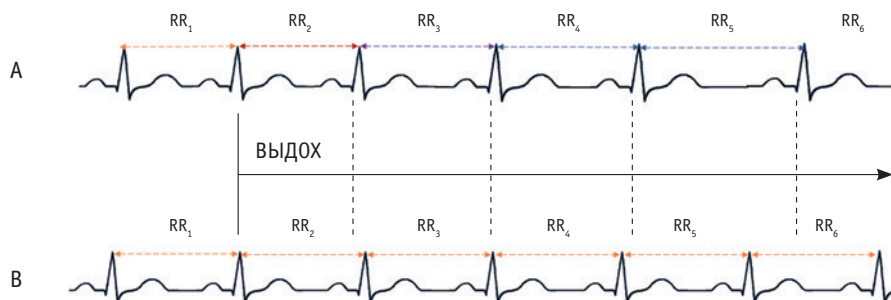
Стойкая тахикардия способствует развитию и прогрессированию атеросклероза, что особенно выражено в области проксимальных ветвей коронарных артерий и бифуркации сонных артерий, поскольку именно данные регионы кровеносного русла подвержены наиболее высокоамплитудным колебаниям тока крови с последующим повреждением эндотелия. Стойкая тахикардия в сочетании с безболевым ишемией миокарда значительно увеличивает риск смерти от инфаркта миокарда и его осложнений.

Аритмии у пациентов с СД являются частой причиной смерти. Как синусовый узел, так и атриовентрикулярное соединение содержат симпатические и парасимпатические волокна. Поскольку парасимпатическое звено ВНС поражается раньше, преобладающее влияние симпатического звена создает предпосылки для развития синусовых, атриовентрикулярных и желудочковых тахикардий, в том числе их фатальных форм.

На фоне утраты воздействия блуждающего нерва и симпатoadренальной активации может развиваться фибрилляция

Рис. Вариабельность сердечного ритма (схема). А — норма; В — при сахарном диабете и диабетической кардиоваскулярной нейропатии. *Иллюстрация авторов*

Fig. Heart rate variability (diagram). А — normal; В — in diabetes mellitus and diabetic cardiovascular neuropathy. *Illustration by the authors*



² Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом...

предсердий (ФП). Согласно исследованию A. Bissinger, частота пароксизмов ФП у пациентов с ДКВН значительно выше, чем у пациентов без ДКВН, — 47 и 22 эпизода в год соответственно. В этом же исследовании установлено, что ДКВН ассоциирована с большей длительностью и дисперсией зубца Р, что отражает электрическую нестабильность миокарда предсердий [15].

К признакам, указывающим на высокую вероятность желудочковых нарушений ритма, можно отнести удлинение интервала QT, связь которого с ДКВН подтверждена в исследовании EURODIAB IDDM [16, 17].

Нарушения афферентной иннервации (безболевая ишемия миокарда)

Ишемическая болезнь сердца у пациентов с ДКВН чаще всего протекает по типу безболевого ишемии миокарда; нередко даже полная окклюзия ветвей коронарных артерий не вызывает никаких субъективных симптомов. Отсутствие болевого синдрома при эпизодах ишемии связывают с потерей чувствительности опиоидных рецепторов к аденозину — одному из медиаторов кардиальной боли [18].

Пациенты с ДКВН при развитии инфаркта миокарда могут предъявлять жалобы на одышку, утомляемость, учащенное сердцебиение, гипотонию, тошноту или рвоту. Безболевая ишемия миокарда повышает риск смерти в 3 раза, поскольку отсутствие болевых ощущений и неспецифическая клиническая картина снижают обращаемость пациентов за медицинской помощью [19].

Согласно данным Р. Kempler, суточное мониторирование ЭКГ выявило признаки безболевого ишемии миокарда у 64,7% пациентов с СД и ДКВН, а без нее — лишь у 4,1% [20].

ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ НЕЙРОПАТИИ

Согласно современным рекомендациям, пациенты с СД 2 типа должны обследоваться на ДКВН сразу при постановке диагноза и далее 1 раз в год, а больные СД 1 типа — спустя 5 лет после начала заболевания и далее 1 раз в год³.

Диагностика ДКВН в клинической практике основывается на изучении симптомов поражения ВНС и выполнении функциональных проб, направленных на определение кардиоваскулярных рефлексов. ВСР и вариабельность АД могут исследоваться как в функциональных пробах, так и при непрерывном мониторировании ЭКГ и АД.

Симптомы поражения ВНС. Вегетативные симптомы — достаточно неспецифичный признак, однако результаты усовершенствованного опросника Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) в 2017 году были подтверждены стандартными критериями ДКВН [21]. Опросник COMPASS 31 содержит шесть блоков вопросов, связанных с определенными формами вегетативной дисфункции: ортостатической, вазомоторной, секреторной, желудочно-кишечной, мочевого пузыря, зрачковой. Диагноз ДКВН обоснован лишь в том случае, если исключены другие причины, способные привести к повреждению ВНС — алкоголь, заболевания почек и печени, специфические заболевания нервной системы и др.

Кардиоваскулярные рефлексы (функциональные пробы). Методика выполнения проб и интерпретации кардиоваскулярных рефлексов разработана и подробно описана D.J. Ewing в 1988 году; далее ряд методик был изменен

и адаптирован под условия реальной клинической практики. Преимуществами подобного подхода являются простота, возможность выполнения в большинстве клинических ситуаций и небольшое количество оборудования. Предлагаемые пациенту тесты имитируют распространенные бытовые нагрузки и могут выполняться даже при наличии функциональных ограничений со стороны сердечно-сосудистой и опорно-двигательной систем; рекомендуемые методы и их трактовка представлены в *таблице*.

Стандартная проба с активным ортостазом нередко заменяется тилт-тестом. При тесте с активным ортостазом происходит неизбежное сокращение крупных мышц нижних конечностей, что уменьшает депонирование крови и приводит к некоторому искажению результатов. Другой модификацией традиционных кардиореспираторных проб можно назвать выполнение их с помощью кардиоинтервалографии — метода, оценивающего длительность интервала R–R.

Исследование кардиоваскулярных рефлексов позволяет определить стадию ДКВН в соответствии с количеством отклонений: одна положительная проба указывает на вероятность ДКВН или ее ранние проявления, две подтверждают диагноз ДКВН, наличие подтвержденной ортостатической гипотензии указывает на тяжелую ДКВН. Прогрессирование ДКВН ассоциировано с ухудшением прогноза [22].

Дополнительные методы исследования в настоящее время применяются редко в связи с необходимостью использования специального оборудования, обучения медицинского персонала; кроме того, чувствительность и специфичность некоторых обследований на настоящее время недостаточны для их внедрения в клиническую практику.

Исследование барорефлекторной чувствительности (артериальный, кардиопульмональный рефлекс) позволяет оценить влияние ВНС на сердечный ритм, сократимость и периферическое сопротивление сосудов. Микронейрография — инвазивная методика регистрации постганглионарного симпатического нейронного потенциала периферических нервов мышц и кожи. Инвазивность и отсутствие сопоставления с традиционными кардиоваскулярными пробами ограничивают применение данного метода.

Инфракрасная пупиллометрия основана на оценке размера зрачка, который в покое контролируется симпатическим отделом, а зрачковый рефлекс в большей степени обеспечивается за счет парасимпатической иннервации. Данные о сопоставлении результатов пупиллометрии и кардиоваскулярных проб немногочисленны.

Тесты на исследование функции потовых желез, изучение электрохимической проводимости кожи, конфокальная микроскопия роговицы могут предоставить данные об особенностях функционирования ВНС, однако не указывают на состояние сердечно-сосудистой системы и развитие ДКВН. [23–25].

Сцинтиграфия миокарда с ¹²³I-метайодбензилгуанидином (¹²³I-MIBG) была предложена в качестве визуализирующего метода диагностики нарушений автономной иннервации сердца. Для диагностики ДКВН данный метод является высокочувствительным; визуализация симпатической активности в сердце может применяться и при других состояниях, кроме ДКВН (сердечной недостаточности, трансплантации сердца, ишемической болезни сердца, токсических повреждениях миокарда и др.). Клиническое использование ¹²³I-MIBG для визуализации сердца и других органов уже

³ Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом...

Таблица. Функциональные тесты, используемые в диагностике диабетической кардиоваскулярной нейропатии (ДКВН)⁴

Table. Functional tests used in the diagnosis of diabetic cardiovascular neuropathy⁴

Тест	Описание	ДКВН	Норма
Частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое	Исключить физическую нагрузку, курение, алкоголь, кофе, прием пищи, препараты, влияющие на ЧСС	Более 100 ударов в минуту (нарушена парасимпатическая иннервация)	60–90 ударов в минуту
Вариабельность ЧСС	Мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ); ЧСС измеряется в покое, лежа, при медленном глубоком дыхании (6 дыхательных движений в минуту). Оценивается разница между минимальной и максимальной ЧСС*	Разница ЧСС менее 10 ударов (нарушена парасимпатическая иннервация)	Разница ЧСС более 15 ударов
Ортостатическая проба: реакция ЧСС	Во время продолжительного мониторирования ЭКГ интервалы R–R измеряются через 15 и 30 ударов сердца после вставания	Отношение 30 : 15 менее 1,0 (нарушена парасимпатическая иннервация)	Отношение 30 : 15 более 1,03. Рефлекторную тахикардию сменяет брадикардия
Проба Вальсальвы	При мониторировании ЭКГ пациент в течение 15 секунд дует в мундштук, соединенный с манометром, поддерживая в нем давление 40 мм рт. ст. Самый длинный интервал R–R после нагрузки делят на самый короткий R–R во время нагрузки (коэффициент Вальсальвы)	Коэффициент Вальсальвы равен или менее 1,20 (нарушена парасимпатическая и симпатическая иннервация)	Коэффициент Вальсальвы более 1,20
Ортостатическая проба: реакция систолического артериального давления (АД)	Систолическое АД измеряется в положении лежа, а затем спустя 2 минуты после вставания	Снижение систолического АД более 30 мм рт. ст. (нарушена симпатическая иннервация)	Снижение систолического АД менее 10 мм рт. ст.
Проба с динамометром	Пациент сжимает ручной динамометр до максимального значения, затем на 30% от максимума и удерживает на этом уровне в течение 5 минут. Оценивается прирост диастолического АД по сравнению с исходным в ответ на изометрическую нагрузку (на противоположной руке)	Прирост диастолического АД менее 10 мм рт. ст. (нарушена симпатическая иннервация)	Прирост диастолического АД более 16 мм рт. ст.

* Результаты тестов зависят от возраста пациентов, так как с возрастом вариабельность ЧСС снижается. Нормальное соотношение интервалов R–R на вдохе к R–R на выдохе — более 1,17 для лиц 20–24 лет. С возрастом этот показатель снижается: 25–29 лет — 1,15; 30–34 года — 1,13; 35–39 лет — 1,12; 40–44 года — 1,10; 45–49 лет — 1,08; 50–54 года — 1,07; 55–59 лет — 1,06; 60–64 года — 1,04; 65–69 лет — 1,03; 70–75 лет — 1,02.

* Test results depend on the patient age due to age-related reduction in heart rate variability. Normal ratio of inspiratory/expiratory R–R intervals — over 1.17 for individuals aged 20–24 years old. This value reduces with age: 25–29 years — 1.15; 30–34 years — 1.13; 35–39 years — 1.12; 40–44 years — 1.10; 45–49 years — 1.08; 50–54 years — 1.07; 55–59 years — 1.06; 60–64 years — 1.04; 65–69 years — 1.03; 70–75 years — 1.02.

одобрено в некоторых странах. Но этот метод имеет достаточно высокую стоимость, и его клиническое применение все еще ограничено [26].

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ НЕЙРОПАТИИ

В основе профилактики ДКВН лежит контроль гликемии и сердечно-сосудистых факторов риска. Ранний и тщательный контроль гликемии позволяет отсрочить развитие ДКВН, он рекомендован всем пациентам с СД. Больным СД 2 типа,

помимо достижения оптимального гликемического контроля, показана модификация образа жизни⁵. На настоящий момент патогенетическое лечение ДКВН не разработано; ряд лекарственных препаратов используется для контроля симптомов (в частности, ритмурежающая терапия). Тем не менее удовлетворительный контроль гликемии сдерживает прогрессирование ДКВН.

Результаты многочисленных исследований подтверждают, что уменьшение массы тела, инсулинорезистентности, достижение целевого АД и нормализация гликемии снижают веро-

⁴ Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом...

⁵ Там же.

ятность хронических осложнений СД, к которым относится и ДКВН. Существуют данные, что снижение массы тела связано с усилением парасимпатической активности и даже улучшением показателей кардиоваскулярных рефлексов [27].

В ряде метаанализов оценено влияние физической активности на параметры ЧСС и ВСР у пациентов с СД. [28] Результаты большинства исследований говорят о значительном улучшении показателей ВСР и снижении ЧСС по сравнению с исходными значениями или параметрами контрольной группы. Однако интерпретировать эти данные нужно с осторожностью, поскольку среди участников исследований было лишь небольшое количество пациентов с ДКВН.

Влияние сахароснижающих препаратов на течение ДКВН. Поддержание целевых значений гликемии является главным условием борьбы с ДКВН, а некоторые сахароснижающие препараты потенциально могут воздействовать на компоненты ВНС.

Представители класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (ИНГЛТ2) обладают способностью уменьшать степень симпатического влияния на сердечно-сосудистую систему как напрямую (через влияние на метаболизм катехоламинов), так и за счет изменения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [29]. Дапаглифлозин может ингибировать экспрессию тирозингидроксилазы и норадреналина в почках и сердце [30], эмпаглифлозин предотвращает симпатoadреналовую активацию и тахикардию в ответ на снижение объема циркулирующей крови [31]. Нельзя исключить, что некоторый гипотензивный эффект ИНГЛТ-2 связан в том числе и с уменьшением выраженности симпатoadреналовой активации у пациентов с метаболическим синдромом и СД.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) в большей степени влияют на парасимпатическую активность. При изучении воздействия аГПП-1 было

установлено, что назначение представителей этого класса крысам с СД уменьшает выраженность демиелинизации, апоптоза шванновских клеток и повышает порог болевой чувствительности [32]. В настоящее время активно изучается нейропротективный эффект аГПП-1; вероятно, в дальнейшем будут получены данные и относительно их влияния на течение ДКВН.

Метаболические препараты не продемонстрировали эффективности в лечении уже имеющейся ДКВН, но назначение терапии оказывает некоторый положительный метаболический эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДКВН является серьезным осложнением СД, значительно повышающим риск сердечно-сосудистой смерти из-за усиления процессов атерогенеза, симпатoadреналовой активации, повышения метаболических потребностей миокарда в связи с развитием тахикардии и артериальной гипертензии. Как правило, диагностика ДКВН осуществляется с помощью исследования кардиоваскулярных рефлексов, однако у многих пациентов диагноз устанавливается на стадии клинических проявлений, когда назначенная терапия уже малоэффективна.

Тем не менее совершенствование методов диагностики, вероятно, поможет выявлять ДКВН на ранних стадиях, а знание патофизиологических механизмов развития ДКВН в будущем приведет к расчету индивидуального риска ДКВН и позволит принять профилактические меры у пациентов высокого риска. В настоящее время ключевым фактором предотвращения развития и прогрессирования ДКВН является поддержание нормогликемии. Изучение влияния новых классов препаратов на течение ДКВН продолжается; полученные данные позволяют предположить возможность некоторого профилактического потенциала в отношении ДКВН у современных сахароснижающих препаратов с нейропротективным эффектом.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Семикова Г.В. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Халимов Ю.Ш. — проверка критически важного содержания, обзор публикаций по теме статьи, утверждение рукописи для публикации; Лискер А.В., Полякова Е.А., Волкова А.Р. — обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Semikova, G.V. — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript; Khalimov, Yu.Sh. — checking of critical content, review of publications on the topic of the article, approval of the manuscript for publication; Lisker, A.V., Polyakova, E.A., Volkova, A.R. — review of publications on the topic of the article, checking of critical content.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при написании статьи.
This article was not supported by any external sources of funding.

Об авторах / About the authors

Халимов Юрий Шавкатович / Khalimov, Yu.Sh. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 7315-6746. <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275>. E-mail: yushkha@gmail.com

Семикова Галина Владимировна / Semikova, G.V. — к. м. н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 4534-0974. <https://orcid.org/0000-0003-0791-4705>. E-mail: Semikovagv@yandex.ru

Лискер Анна Владимировна / Lisker, A.V. — к. м. н., заведующая эндокринологическим отделением клиники научно-клинического центра эндокринологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 3688-1505. <https://orcid.org/0000-0003-4295-1202>. E-mail: a.lisker@mail.ru

Полякова Екатерина Анатольевна / Polyakova, E.A. — д. м. н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 3880-4457. <https://orcid.org/0000-0002-3231-6152>. E-mail: polyakova_ea@yahoo.com

Волкова Анна Ральфовна / Volkova, A.R. — д. м. н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 4007-1288. <https://orcid.org/0000-0002-5189-9365>. E-mail: volkovaa@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bissinger A. Cardiac autonomic neuropathy: why should cardiologists care about that? *J. Diabetes Res.* 2017;2017:5374176. DOI: 10.1155/2017/5374176
2. Varley B.J., Gow M.L., Cho Y.H., Benitez-Aguirre P. et al. Higher frequency of cardiovascular autonomic neuropathy in youth with type 2 compared to type 1 diabetes: Role of cardiometabolic risk factors. *Pediatr. Diabetes.* 2022;23(7):1073–9. DOI: 10.1111/pedi.13393
3. Chowdhury M., Nevitt S., Eleftheriadou A., Kanagala P. et al. Cardiac autonomic neuropathy and risk of cardiovascular disease and mortality in type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2021;9(2):e002480. DOI: 10.1136/bmjdc-2021-002480
4. Pop-Busui R., Evans G.W., Gerstein H.C., Fonseca V. et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1578–84. DOI: 10.2337/dc10-0125
5. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care.* 2010;33(2):434–41. DOI: 10.2337/dc09-1294
6. Elafros M.A., Callaghan B.C. Diabetic neuropathies. *Continuum (Minneapolis, Minn.).* 2023;29(5):1401–17. DOI: 10.1212/CON.0000000000001291
7. Bonora E., Trombetta M., Dauriz M., Travia D. et al. Chronic complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: prevalence and related metabolic and clinical features: the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) 9. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2020;8(1):e001549. DOI: 10.1136/bmjdc-2020-001549
8. Ziegler D., Buchholz S., Sohr C., Travia D. et al. Oxidative stress predicts progression of peripheral and cardiac autonomic nerve dysfunction over 6 years in diabetic patients. *Acta Diabetol.* 2015;52:65–72.
9. Wegeberg A.L., Okdahl T., Fløyet T., Brock C. Circulating inflammatory markers are inversely associated with heart rate variability measures in type 1 diabetes. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:3590389. DOI: 10.1155/2020/3590389
10. Chiriacò M., Sacchetta L., Forotti G., Leonetti S. et al. Prognostic value of 24-hour ambulatory blood pressure patterns in diabetes: a 21-year longitudinal study. *Diabetes Obes. Metab.* 2022;24(11):2127–37. DOI: 10.1111/dom.14798
11. Akintunde A.A., Olamoyegun M.A., Akinlade M.O., Yusuf O.A. et al. Abnormal blood pressure dipping pattern: frequency, determinants, and correlates in diabetes mellitus patients in the Cardiovascular Health Risk Assessment in Diabetes Mellitus (CHiD) study. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2023;23(1):689–97. DOI: 10.1007/s40200-023-01337-8
12. Juraschek S.P., Hu J.R., Cluett J.L., Ishak A.M. et al. Orthostatic hypotension, hypertension treatment, and cardiovascular disease: an individual participant meta-analysis [published correction appears in *JAMA.* 2023;330(19):1915. DOI: 10.1001/jama.2023.23332]. *JAMA.* 2023;330(15):1459–71. DOI: 10.1001/jama.2023.18497
13. Rocha E.A., Mehta N., Távora-Mehta M.Z.P., Roncari C.F. et al. Dysautonomia: a forgotten condition — part 1. *Disautonomia: uma condição esquecida — parte 1.* *Arq. Bras. Cardiol.* 2021;116(4):814–35. DOI: 10.36660/abc.20200420
14. Hillis G.S., Woodward M., Rodgers A., Chow C.K. et al. Resting heart rate and the risk of death and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2012;55(5):1283–90. DOI: 10.1007/s00125-012-2471-y
15. Bissinger A., Grycewicz T., Grabowicz W., Lubinski A. The effect of diabetic autonomic neuropathy on P-wave duration, dispersion and atrial fibrillation. *Arch. Med. Sci.* 2011;7(5):806–12. DOI: 10.5114/aoms.2011.25555
16. Kempler P., Tesfaye S., Chaturvedi N., Stevens L.K. et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet. Med.* 2002;19(11):900–9. DOI: 10.1046/j.1464-5491.2002.00821.x
17. Svane J., Pedersen-Bjergaard U., Tfelt-Hansen J. Diabetes and the risk of sudden cardiac death. *Curr. Cardiol. Rep.* 2020;22(10):112. DOI: 10.1007/s11886-020-01366-2
18. Ng M.Y., Zhou W., Vardhanabhuti V., Lee C.H. et al. Cardiac magnetic resonance for asymptomatic patients with type 2 diabetes and cardiovascular high risk (CATCH): a pilot study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2020;19(1):42. DOI: 10.1186/s12933-020-01019-2
19. Rokicka D., Bożek A., Wróbel M., Nowowiejska-Wiewióra A. et al. Identification of silent myocardial ischemia in patients with long-term type 1 and type 2 diabetes. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19(3):1420. DOI: 10.3390/ijerph19031420
20. Kempler P. Review: autonomic neuropathy: a marker of cardiovascular risk. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2003;3(2):84–90. DOI: 10.1177/14746514030030020
21. Greco C., Di Gennaro F., D'Amato C., Morganti R. et al. Validation of the Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) for the assessment of symptoms of autonomic neuropathy in people with diabetes. *Diabet. Med.* 2017;34(6):834–8. DOI: 10.1111/dme.13310
22. Duque A., Mediano M.F.F., De Lorenzo A., Rodrigues L.F. Jr. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: pathophysiology, clinical assessment and implications. *World J. Diabetes.* 2021;12(6):855–67. DOI: 10.4239/wjd.v12.i6.855
23. Røikjer J., Mørch C.D., Ejskjaer N. Diabetic peripheral neuropathy: diagnosis and treatment. *Curr. Drug Saf.* 2021;16(1):2–16. DOI: 10.2174/1574886315666200731173113
24. Malik R.A. Corneal confocal microscopy for the assessment of diabetic neuropathy and beyond in Brazil. *Microscopia confocal da córnea para a avaliação de neuropatia diabética no Brasil.* *Arq. Neuropsiquiatr.* 2022;80(8):767–9. DOI: 10.1055/s-0042-1756169
25. Verdugo R.J., Matamala J.M., Inui K., Kakigi R. et al. Review of techniques useful for the assessment of sensory small fiber neuropathies: report from an IFCN expert group. *Clin. Neurophysiol.* 2022;136:13–38. DOI: 10.1016/j.clinph.2022.01.002
26. Gargiulo P., Acampa W., Asile G., Abbate V. et al. 123I-MIBG imaging in heart failure: impact of comorbidities on cardiac sympathetic innervation. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2023;50(3):813–24. DOI: 10.1007/s00259-022-05941-3
27. Williams S., Raheim S.A., Khan M.I., Rubab U. et al. Cardiac autonomic neuropathy in type 1 and 2 diabetes: epidemiology, pathophysiology, and management. *Clin. Ther.* 2022;44(10):1394–416. DOI: 10.1016/j.clinthera.2022.09.002
28. Picard M., Tauveron I., Magdasy S., Benichou T. et al. Effect of exercise training on heart rate variability in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(5):e0251863. DOI: 10.1371/journal.pone.0251863
29. Sardu C., Massimo Massetti M., Rambaldi P., Gatta G. et al. SGLT2-inhibitors reduce the cardiac autonomic neuropathy dysfunction and vaso-vagal syncope recurrence in patients with type 2 diabetes mellitus: the SCAN study. *Metabolism.* 2022;137:155243. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155243
30. Oka K., Masuda T., Ohara K., Miura M. et al. Fluid homeostatic action of dapagliflozin in patients with chronic kidney disease: the DAPA-BODY Trial. *Front. Med. (Lausanne).* 2023;10:1287066. DOI: 10.3389/fmed.2023.1287066
31. Heusser K., Tank J., Diedrich A., Fischer A. et al. Randomized trial comparing SGLT2 inhibition and hydrochlorothiazide on sympathetic traffic in type 2 diabetes. *Kidney Int. Rep.* 2023;8(11):2254–64. DOI: 10.1016/j.ekir.2023.08.036
32. García-Casares N., González-González G., de la Cruz-Cosme C., Garzón-Maldonado F.J. et al. Effects of GLP-1 receptor agonists on neurological complications of diabetes. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2023;24(4):655–72. DOI: 10.1007/s11154-023-09807-3

Поступила / Received: 05.11.2024

Принята к публикации / Accepted: 27.11.2024