

Клинические особенности артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 1 типа с ортостатическими нарушениями и возможности их коррекции

В.В. Щёкотов, С.Г. Шулькина, А.А. Антипова, О.В. Шанько, Н.Л. Киселёва

Государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Росздрава, Пермь, Россия

Щёкотов В.В. — заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 с курсом военно-полевой терапии, доктор медицинских наук, профессор; Шулькина С.Г. — ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 с курсом военно-полевой терапии, кандидат медицинских наук; Антипова А.А. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 с курсом военно-полевой терапии; Шанько О.В. — заведующая отделением эндокринологии КМСЧ № 1, кандидат медицинских наук; Киселёва Н.Л. — врач приемного отделения КМСЧ № 1, кандидат медицинских наук.

Контактная информация: Государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Росздрава, кафедра госпитальной терапии № 2 с курсом военно-полевой терапии, ул. Бульвар Гагарина, д. 68-А, Пермь, Россия, 614077. Тел.: (3422) 63–43–99. E-mail: healthpro@mail.ru (Щёкотов Владимир Валерьевич).

Резюме

Цель исследования — охарактеризовать особенности диабетической нефропатии и когнитивных функций у больных артериальной гипертензией (АГ), страдающих сахарным диабетом (СД) 1 типа, осложненным ортостатической гипотензией (ОГ) и оценить возможность применения венопротектора для коррекции дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) и диабетической нефропатии (ДН). **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 60 больных СД 1 типа в сочетании с АГ и ОГ. Проводилась ортостатическая проба по Schellong, скрининг микроальбуминурии (МАУ) с помощью «Micral-Test 11», тест Mini Mental State Examination (MMSE), проба на запоминание 10 слов, тест Спилберга, заполнялся опросник Бека. Гипотензивная терапия проводилась препаратом «Эналаприл» («Nemofarm», Сербия), для венопротекции использовали «Детралекс» (Servier, Франция). **Результаты.** У больных СД 1 типа в сочетании с АГ и ОГ адекватная гипотензивная терапия приводит к усугублению признаков постуральной гипотензии. Степень снижения артериального давления в ортостатической пробе и когнитивные нарушения взаимосвязаны ($r = 0,56$, $p = 0,009$). Проведение активной ортостатической пробы (АОП) приводит к нарастанию микроальбуминурии (МАУ). Применение венотоника позволяет уменьшить признаки постуральной гипотензии, снизить уровень МАУ в АОП и нивелировать когнитивную дисфункцию.

Ключевые слова: сахарный диабет, артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия, микроальбуминурия, когнитивные нарушения.

Arterial hypertension in patients with type 1 diabetes mellitus and orthostatic disorders and its correction: Clinical features and possibilities of correction

V.V. Schekotov, S.G. Shulkina, A.A. Antipova, O.V. Shanko, N.L. Kiseleva

E.A. Vagner State Medical Academy, Perm, Russia

Corresponding author: E.A. Vagner State Medical Academy, Therapy Department № 2 with the Course of the Field Military Therapy, 68-A Gagarin's Boulevard, Perm, Russia, 614077. Phone: (3422) 634399. E-mail: healthpro@mail.ru (Vladimir V. Schekotov, MD, PhD, Professor, the Head of the Therapy Department № 2 with the Course of the Field Military Therapy at E.A. Vagner State Medical Academy).

Abstract

Objective. To characterize diabetic nephropathy and cognitive function in patients with arterial hypertension (AH) and diabetes mellitus (DM) type 1, complicated by orthostatic hypotension (OH), and to assess the benefits of venoprotector therapy for the correction of dyscirculatory encephalopathy (DE) and diabetic nephropathy (DN). **Design and methods.** Sixty patients with AH, DM type 1 and OH were included in the study. Schellongs' orthostatic probe, microalbuminuria (MAU) screening with «Micral-Test-11», Mini Mental State Examination (MMSE) test, 10 words memo probe, Spielberg test, Beck questionnaire were used. Antihypertensive therapy included «Enalapril» («Hemofarm», Serbia), venoprotective therapy — with «Detralex» («Servier», France). **Results.** Adequate antihypertensive therapy in patients with DM type 1 in

combination with AH and OH leads to aggravation of postural hypotension symptoms. Blood pressure decrease in orthostatic probe and cognitive disorders are associated ($r = 0,56$, $p = 0,009$). Use of active orthostatic probe (AOP) leads to the increase of MAU. Venotonic therapy attenuates the symptoms of postural hypotension, leads to the decrease of MAU in AOP and improves cognitive function.

Key words: diabetes mellitus, arterial hypertension, orthostatic hypotension, microalbuminuria, cognitive disorders.

Статья поступила в редакцию: 07.06.10. и принята к печати: 04.08.10.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) относятся к числу социально значимых заболеваний. При их сочетании драматически увеличивается заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда и инсульта, опережающими темпами развивается почечная недостаточность, атеросклероз крупных артерий и недостаточность мозгового кровообращения [1–3].

АГ является как следствием поражения почек при СД 1 типа, так и фактором быстрого прогрессирования почечной недостаточности. На стадии протеинурии АГ становится более значимым фактором прогрессирования диабетической нефропатии (ДН), чем гипергликемия [1, 3].

Поражение головного мозга как органа-мишени при АГ и СД 1 типа также представляет серьезную медико-социальную проблему [2].

Установлено, что у больных АГ и СД 1 типа в 86,7 % случаев имеет место автономная вегетативная нейропатия, одним из важнейших проявлений которой является ортостатическая гипотония (ОГ) [1, 4–5]. Ортостатическая недостаточность способна усугублять поражение органов-мишеней. Клиническое значение ортостатических нарушений при СД значительно возрастает в случае необходимости проведения антигипертензивной терапии [1, 4].

Сочетания заболеваний, способствующих хронической гипоперфузии почек и головного мозга, а также повторяющиеся эпизоды системной гипотонии, оказывают повреждающее действие на структуру и функции как нефрона, так и нейронов головного мозга, что способствует развитию и прогрессированию хронической почечной недостаточности (ХПН) и хронической недостаточности мозгового кровообращения.

Таким образом, у значительного числа больных АГ и СД 1 типа существует сочетание диабетической энцефалопатии (ДЭ), ДН и автономной вегетативной нейропатии, однако их взаимосвязь не изучена, и, соответственно, не ставился вопрос о нейропротективном и нефропротективном действии препаратов, способных предотвращать ортостатическое снижение артериального давления (АД).

Все это предопределяет актуальность выбора настоящего исследования.

Цель исследования

Целью нашего исследования явилась оценка особенностей ДН и когнитивных функций у больных АГ, страдающих СД 1 типа, осложненным ОГ, а также возможности применения венопротекторных препаратов для коррекции ДЭ и ДН.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 60 больных СД 1 типа в сочетании с АГ. Обязательным условием включения пациентов в исследование являлось наличие ОГ.

В исследование не включались пациенты с тяжелыми соматическими заболеваниями (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, острый пиелонефрит, обострение хронического пиелонефрита, почечная и печеночная недостаточность), больные с энцефалопатиями иного генеза (вследствие черепно-мозговых травм, токсические, инфекционные, острые расстройства мозгового кровообращения в анамнезе), больные с варикозной болезнью нижних конечностей.

По полу больные распределились следующим образом: мужчин — 20 (34 %), женщин — 40 (66 %). Средний возраст больных составил $46,01 \pm 1,09$ года; длительность анамнеза СД 1 типа — $20,26 \pm 1,23$ года, длительность анамнеза АГ — $12,41 \pm 1,11$ года.

В ходе исследования АГ 1 степени была выявлена у 10 пациентов (16 %), АГ 2 степени — у 20 пациентов (34 %), АГ 3 степени — у 30 пациентов (50 %).

ДН была диагностирована у всех больных, из них в стадии протеинурии (ПУ) с сохраненной азотовыделительной функцией почек у 20 %, в стадии микроальбуминурии (МАУ) — у 80 %. Продолжительность МАУ и ПУ от 1 года до 12 лет (в среднем 4,75 года).

У 58 (97 %) пациентов была выявлена симметричная дистальная сенсорно-моторная полинейропатия. Ретинопатия различной степени выраженности, а именно: непролиферативная — у 34 (56 %) человек, препролиферативная — у 10 (19 %) человек.

При опросе 56 (93,5 %) больных отмечали ухудшение общей и умственной работоспособности, снижение памяти, невнимательность, рассеянность, раздражительность, 50 (84,3 %) больных предъявляли жалобы на эмоциональную неустойчивость, слезливость, тревожность, плохое настроение.

На момент исследования все больные прошли обучение в школе СД 1 типа интенсифицированной инсулинотерапии, на фоне которой достигнута компенсация СД 1 типа по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c} %) $6,2 \pm 0,26$.

В дополнение к общеклиническим методам исследования больным проводилась ортостатическая проба в соответствии с Европейскими рекомендациями по ортостатической гипотензии [5]. Ортостатическая проба считалась положительной, если снижение АД в ортостатическом положении сопровождалось головокружением, слабостью, нарушением зрения, неустойчивостью и отмечалось характерное снижение АД на 20/10 мм рт. ст. от исходного на первой минуте исследования с последующим, более выраженным снижением АД на третьей минуте.

Проводился скрининг МАУ с помощью тест-полосок «Micral-Test 11» в ортостатической пробе: на первом этапе проводился забор мочи у пациентов в горизонтальном положении, параллельно проводилось измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), далее в полученной порции измеряли уровень МАУ. На втором этапе больной переводился в ортостатическое положение, и после 30-минутного пребывания в ортостатическом положении вновь проводился забор мочи с последующим определением МАУ с помощью тест-полосок.

Нейропсихологическое исследование включало в себя следующие тесты: Mini Mental State Examination (MMSE), пробу на запоминание 10 слов, тест Спилбергера Ч.Д., Ханина Ю.Л., опросник Бека [2].

В зависимости от программы терапии пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу, длительности заболевания. Больные обеих групп получали в качестве базисной терапии интенсифицированную инсулинотерапию и антигипертензивную терапию ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) эналаприлом (коммерческое название «ЭНАЛАПРИЛ», фирма «Немофарм», Сербия). Доза эналаприла определялась индивидуально с учетом гипотензивного ответа на терапию. Дополнительно к вышеуказанной терапии пациенты второй группы получали венопротектор (коммерческое название «Детралекс», фирма Servier, Франция) в дозе 1000 мг в сутки, разделенной на два приема — по 500 мг вечером и на ночь. Длительность лечения составила 30 дней.

Больные были обследованы исходно и через 30 и 60 дней терапии.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов «Microsoft Excel 2000» и «Statistica 6». Достоверность различий определялась с помощью критерия Фишера (F) и χ^2 для таблиц сопряжения, непараметрической корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При подборе индивидуальной суточной дозы эналаприла у всех больных удалось добиться целевого уровня АД в обеих группах. Однако в 1-й группе были отмечены побочные эффекты антигипертензивной терапии в виде усиления субъективных признаков постуральной гипотензии (до лечения жалобы присутствовали у 59,3 % больных, на фоне терапии — у 95 % больных, $p < 0,05$). Во второй группе было отмечено достоверное уменьшение субъективных признаков постуральной гипотензии (до лечения жалобы присутствовали у 53,3 % больных, на фоне терапии — у 14 % больных, $p < 0,05$), так и объективно в виде уменьшения падения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) в АОП от исходного (табл. 1).

В обеих подгруппах до лечения отмечалось достоверное увеличение уровня МАУ при проведении АОП ($p > 0,05$). После курса терапии ингибитором АПФ в 1-й группе было зафиксировано достоверное увеличение уровня МАУ и ПУ в АОП через 1 месяц от начала лече-

Таблица 1

ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В АКТИВНОЙ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ПРОБЕ НА ЭТАПАХ ИССЛЕДОВАНИЯ

Δ САД мм рт. ст.			
Этапы исследования	Группа 1	Группа 2	p
На 1 мин. АОП до лечения	-29 ± 1,8	27 ± 2	0,4
На 1 мин. АОП через 1 мес. после лечения	-25,6 ± 1,9	-7,7 ± 1,2*	< 0,001
На 1 мин. АОП через 3 мес. после лечения	-23,3 ± 2	-7,5 ± 1,6*	< 0,001
На 3 мин. АОП до лечения	-41,1 ± 3	-37 ± 2	0,3
На 3 мин. АОП через 1 мес. после лечения	-35,3 ± 3	-12 ± 1**	< 0,001
На 3 мин. АОП через 3 мес. после лечения	-33,5 ± 2	-10 ± 1,9**	< 0,001
Δ ДАД мм рт. ст.			
На 1 мин. АОП до лечения	-17,8 ± 1,4	-19 ± 1,4	0,5
На 1 мин. АОП через 1 мес. после лечения	-15,6 ± 1,8	-2,83 ± 1,2*	< 0,001
На 1 мин. АОП через 2 мес. после лечения	-12,8 ± 1,7	-3,3 ± 1,1*	< 0,001
На 3 мин. АОП до лечения	-26,3 ± 1,6	-23,3 ± 1	0,2
На 3 мин. АОП через 1 мес. после лечения	-22,3 ± 1,8	-5,5 ± 1,6**	< 0,001
На 3 мин. АОП через 2 мес. после лечения	-19,8 ± 1,8	-6,6 ± 1,2**	< 0,001

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АОП — активная ортостатическая проба; p — достоверность отличий между группами; * — достоверность отличий на 1 минуте пробы по сравнению с исходным уровнем; ** — достоверность на 3 минуте пробы по сравнению с исходным уровнем.

**ДИНАМИКА МИКРОАЛЬБУМИУРИИ И ПРОТЕИНУРИИ НА ЭТАПАХ ИССЛЕДОВАНИЯ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И ОРТОСТАТИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ**

МАУ и ПУ в мг/л	Группа 1	Группа 2	p
МАУ и ПУ исходно в горизонтальном положении	114 ± 39,8	200 ± 72,5	0,3
МАУ и ПУ ч/з 1 месяц после лечения в горизонтальном положении	230,7 ± 65,5*	88,4 ± 32,5*	0,045
МАУ и ПУ ч/з 3 месяца после лечения в горизонтальном положении	335,7 ± 75,5**	105 ± 44,5**	0,011
МАУ и ПУ исходно в вертикальном положении	219 ± 62,6	346 ± 88	0,24
МАУ и ПУ ч/з 1 месяц после лечения в вертикальном положении	437,3 ± 84,3 (p1 < 0,001)	169,8 ± 48,7 (p1 < 0,001)	0,008
МАУ и ПУ ч/з 2 месяца после лечения в вертикальном положении	541,3 ± 86,5 (p1 < 0,0001)	194,7 ± 69,3 (p1 < 0,001)	0,003

Примечание: МАУ — микроальбуминурия; ПУ — протеинурия; p — достоверность отличий между группами; * — p < 0,05; ** — p < 0,01 — по сравнению с исходным уровнем МАУ в горизонтальном положении; p1 — достоверность различий по сравнению с исходным уровнем МАУ в вертикальном положении.

ния с 219,3 ± 62,6 до 437,8 ± 84,3 мг/л (p < 0,001) и более значительное увеличение через 2 месяца исследования — до 541,3 ± 86,3 мг/л (p < 0,0001). Во второй группе было выявлено значительное снижение уровня МАУ и ПУ в АОП через 1 месяц от начала лечения с 346,5 ± 88 до 169,8 ± 48 мг/л (p < 0,001). Отмечалось дальнейшее снижение уровня МАУ через 2 месяца исследования до 194,7 ± 69 мг/л (p < 0,001) (табл. 2).

При нейропсихологическом тестировании по шкале MMSE у больных АГ на фоне СД 1 типа в сочетании с ОГ показатели находились ниже границы нормы, суммарный балл составил 26,5 ± 1,82, что соответствовало предметным когнитивным нарушениям. Параметры мнестической сферы исходно были ниже нормы.

Корреляционный анализ позволил установить, что степень снижения САД в ортостатической пробе и когнитивные нарушения (шкала MMSE) взаимосвязаны (r = 0,56, p = 0,009).

После комплексной терапии в группе лиц, получавших комбинированную терапию в сочетании с венотоником, при оценке когнитивных функций по шкале MMSE было выявлено увеличение суммарного балла на 1,1

(p < 0,001), что соответствовало нормализации когнитивных функций, чего не наблюдалось в группе пациентов, получавших на фоне базисной терапии эналаприл.

После проведенного лечения в группе с комбинированной терапией показатели кратковременной, долговременной вербальной и зрительной памяти повысились, среднее количество воспроизведений на фоне комплексной терапии составило более 7, что соответствует норме, больные стали запоминать больше слов, совершать меньше ошибок при выполнении пробы. Помимо этого, изменились и качественные показатели: уменьшилась зигзагообразность кривых памяти, что говорит о снижении лабильности процесса запоминания и воспроизведения слов, раньше достигалось плато кривой памяти. В группе без детралекса показатели мнестической функции остались без положительной динамики (табл. 3).

На фоне комбинированной терапии показатели кратковременной, долговременной вербальной и зрительной памяти повысились, среднее количество воспроизведений составило более 7, что стало соответствовать норме (p < 0,05).

Таблица 3

**ПАРАМЕТРЫ МНЕСТИЧЕСКОЙ СФЕРЫ НА ЭТАПАХ ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА
В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОРТОСТАТИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ**

Результаты исследования кратковременной вербальной памяти			
Показатель	Группа 1	Группа 2	p
количество воспроизведенных слов до лечения	6,45 ± 1,08	6,04 ± 1,2*	0,2
количество воспроизведенных слов после лечения	6,55 ± 1,06	7,41 ± 1,11*	0,03
Результаты исследования долговременной вербальной памяти			
количество воспроизведенных слов до лечения	5,38 ± 1,78	5,4 ± 1,8*	0,2
количество воспроизведенных слов после лечения	5,4 ± 1,69	7,2 ± 1,64*	0,0007
Результаты исследования зрительной памяти			
количество воспроизведений до лечения	5,96 ± 1,5	5,8 ± 1,9*	0,0001
количество воспроизведений после лечения	5,8 ± 1,43	7,5 ± 1,73*	0,0003

Примечание: p — достоверность отличий в сравниваемых группах; * — p на этапах исследования.

При исследовании эмоциональной сферы после курса комплексной терапии, включающей детралекс, отмечалась положительная динамика, средний показатель реактивной тревожности достоверно снизился с $29,4 \pm 11,22$ до $24,35 \pm 6,88$ баллов ($p = 0,01$). Уровень личностной тревожности до лечения составлял $49,6 \pm 10,88$ баллов, что соответствовало высокому уровню, после лечения данный показатель находился в пределах умеренного уровня тревожности и составлял $40,55 \pm 9,92$ баллов ($p = 0,001$). В группе пациентов, получавших только базисную терапию, среднее значение реактивной и личностной тревожности достоверно не изменилось и соответствовало умеренному и высокому уровню.

Средний показатель депрессивных проявлений в обеих группах исходно составил $17,95 \pm 7,71$ баллов в 1-й группе и $18,95 \pm 9,31$ баллов во 2-й группе. После курса комбинированной терапии во 2-й группе показатель снизился до $12,1 \pm 6,35$ баллов ($p = 0,0006$). В 1-й группе отмечалась отрицательная динамика, средний показатель по шкале Бека увеличился с $16,6 \pm 7,76$ до $17,95 \pm 6,92$ баллов ($p = 0,04$).

Ортостатическую недостаточность у больных СД 1 типа следует расценивать как значимый патогенетический фактор повреждения органов-мишеней. При ортостатическом снижении АД увеличивается уровень МАУ, что свидетельствует о возможном повреждении нефрона в условиях ортостатической гипотензии. Полученные результаты позволяют сделать вывод о наличии выраженной когнитивной дисфункции и эмоциональных нарушениях в группе больных АГ на фоне СД 1 типа, осложненного ортостатической гипотонией.

Таким образом, повторяющиеся эпизоды системной артериальной гипотонии достоверно способствуют ухудшению течения и прогрессированию хронической сосудистой мозговой недостаточности и диабетической нефропатии.

На основании полученных данных можно предположить, что устранение повторяющихся эпизодов системной гипотонии с использованием венопротекторов приводит к стабилизации гемодинамики и достоверному снижению когнитивных и эмоциональных нарушений. Кроме того, использование венопротекторов позволяет достоверно снизить уровень МАУ и ПУ у данной категории больных. Учитывая полученные данные, можно предполагать значительный и достоверный нейропротективный и нефропротективный эффект комбинированной терапии.

Выводы

1. Ортостатические нарушения у больных АГ на фоне СД 1 типа усугубляют повреждение нейронов головного мозга, проявляющееся в нарастании клиники ДЭ.

2. При лечении АГ с ортостатическими нарушениями у пациентов с СД 1 типа с применением монотерапии эналаприлом достижение целевых значений АД сопровождается усугублением ортостатического синдрома у большинства больных.

3. Комбинированное лечение эналаприлом и детралексом позволяет значительно уменьшить степень

снижения АД в ортостатической пробе и субъективные проявления ортостатической недостаточности.

4. Сочетанная терапия эналаприлом и детралексом способствует снижению когнитивной дисфункции, нормализации эмоционального статуса, что может свидетельствовать о нейропротективном эффекте данной терапии.

5. Комбинированное лечение эналаприлом и детралексом способствует снижению уровня МАУ, что может свидетельствовать о нефропротективном эффекте данной комбинированной терапии.

Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 2000. — С. 494–500.
2. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: Современные представления о механизмах развития и лечения // Консилиум медикум. — 2006. — Т. 8, № 8. — С. 23–45.
3. Шестакова М.В., Дедов И.И. Диабетическая нефропатия. — М.: Изд-во «Универсум Пабблишинг», 2000. — 239 с.
4. Балаболкин М.И. Клиника и диагностика диабетической автономной нейропатии // Врач. — 2000. — № 1. — С. 23–24.
5. Lahrman H., Cortellib P., Hilz M., Mathiasd C.J., Struhala W., Tassinari M. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension // Eur. J. Neurol. — 2006. — Vol. 13, № 9. — P. 930–936.