

Диабетическая кардиальная автономная невропатия

✎ И.А. Строков¹, А.В. Зилов², А.А. Фокина², Ж.С. Альбекова², В.А. Головачева¹

*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Факультет послевузовского профессионального образования врачей*

¹ Кафедра нервных болезней

² Кафедра эндокринологии

В статье рассматривается распространенность диабетической автономной кардионевропатии у больных сахарным диабетом 1-го типа. При обследовании 120 больных выявлено, что кардиальная автономная невропатия развивается параллельно с поражением соматических нервных волокон. Обсуждается возможность применения различной патогенетической терапии для лечения диабетической автономной невропатии.

Ключевые слова: диабетическая кардиальная автономная невропатия, количественное автономное тестирование, α -липоевая кислота, Актвегин.

Возможность вовлечения автономной нервной системы в патологический процесс при нарушении углеводного обмена известна с середины прошлого века. Еще в 1945 г. при обследовании 125 больных **сахарным диабетом (СД)** R.W. Rundles описал симптомы поражения автономных нервных волокон [1]. В настоящее время с развитием методов ранней неинвазивной диагностики **диабетической автономной невропатии (ДАН)** стало ясно, что при нарушении углеводного обмена поражение автономных волокон возникает довольно рано и может проявляться нарушением функции многих органов. Клинические проявления ДАН отмечаются приблизительно у 10% больных, однако при использовании специальных методов тестирования автономной функции патология автономного обеспечения выявляется у многих больных СД.

Диабетические невропатии гетерогенны по клиническим проявлениям и имеют различные патофизиологические механизмы. Вовлечение автономных волокон с развитием клинических проявлений ДАН различается в зависимости от типа диабетичес-

кой невропатии. Диабетическая автономная невропатия возникает приблизительно у 10% больных с дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатией, причем в основном выявляется нарушение автономного контроля деятельности сердца и сосудомоторной функции [2]. При диабетической невропатии тонких волокон патология автономных функций, в первую очередь сосудомоторных реакций и функции потовых желез, наблюдается у подавляющего большинства больных — более чем у 90% [3]. Вовлечение автономных нервных волокон можно обнаружить у больных с невропатией тонких волокон, развившейся на фоне нарушенной толерантности к глюкозе [4]. Точная распространенность ДАН до конца не изучена, но не вызывает сомнения, что частота встречаемости ДАН прямо пропорциональна длительности течения СД и возрасту больных [5].

Клинические проявления ДАН многообразны и включают кардиальные, кардиоваскулярные, вазомоторные, гастроинтестинальные, урогенитальные, сосудомоторные, респираторные и зрачковые нарушения. У больных СД можно выявить тахикардию в покое, ортостатическую гипотонию, нарушение суточного ритма ар-

Контактная информация: Строков Игорь Алексеевич, strigoral@mail.ru

териального давления (АД), нарушение зрачковых реакций; гастропарез, синдром замедления перистальтики кишечника или диареи; гипотоничный мочевого пузыря с нарушением мочеиспускания; нарушение функции потовых желез с гипогидрозом и ангидрозом кожи ног в дистальных отделах; эректильную дисфункцию. Диабетическая автономная невропатия может быть представлена нарушениями автономной регуляции многих органов и систем (синдромом пандизавтономии) или проявляться дисфункцией автономной иннервации только в одном органе или одной системе (изолированная (селективная) автономная невропатия).

Распространенность ДАН у больных СД 1-го и 2-го типа в разных исследованиях варьирует. В исследовании Н.А. Neil et al. ДАН была выявлена у 20,9% больных СД 1-го типа и у 15,8% больных СД 2-го типа [6]. В другом исследовании легкие автономные изменения отмечены у 54 и 73% больных соответственно [7].

Диабетическая кардиальная автономная невропатия (ДКАН) обнаруживается у больных СД наиболее рано и может быть субклинической, т.е. выявляться только при проведении специальных тестов. Под ДКАН понимают нарушение автономного контроля над сердечной деятельностью [8]. Частота ДКАН широко варьирует в многочисленных исследованиях, что определяется используемыми критериями диагностики, возрастом больных и длительностью течения СД [5]. Диабетическая кардиальная автономная невропатия играет значительную роль в нарушении трудоспособности, снижает качество жизни больных и может явиться причиной смерти [9]. Связь ДКАН со смертью больных исследована в работах D.J. Ewing et al. [10–12]. В 1978 г. они доказали, что при наличии клинически выявляемой ДКАН за 2,5 года умирает 44% пациентов и за 5 лет — 56%. Сомнения вызывал факт смерти 50% больных от почечной недостаточности. Однако в дальнейшем связь смерти больных СД и ДКАН была

подтверждена в метаанализе 15 исследований [13].

“Золотым стандартом” клинического выявления ДАН считается исследование кардиоваскулярных рефлексов, имеющее высокую чувствительность, хорошую воспроизводимость и, что очень важно, относящееся к безопасным неинвазивным методам. Наиболее часто используется исследование вариабельности сердечного ритма по интервалам R–R в покое и при пробе с глубоким дыханием, специфичность которого составляет около 80%. Проба Вальсальвы и отношение 30 : 15 применяются реже из-за меньшей воспроизводимости. Тест с глубоким дыханием P.J. Dyck включил в диагностику автономного вовлечения при **диабетической полиневропатии (ДПН)** [14, 15].

Легкие нарушения в кардиоваскулярной системе могут проявляться только изменением вариабельности сердечного ритма. В тяжелых случаях развивается ортостатическая артериальная гипотония, иногда с повышением АД в положении лежа, нарушается суточный ритм АД (повышение АД в ночное время). Диабетическая автономная невропатия манифестирует дисфункцией одного или нескольких органов, почти всегда сочетается с сенсорной или сенсорно-моторной ДПН, но может быть и изолированной, часто предшествуя развитию других осложнений.

Для исследования распространенности ДАН у больных СД 1-го типа нами были обследованы пациенты, находившиеся на стационарном лечении в отделении диабетологии и общей эндокринологии университетской клинической больницы № 2 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. В исследование включались все пациенты с СД 1-го типа независимо от наличия или отсутствия ДПН. Всего обследовано 120 пациентов с СД 1-го типа (62 мужчины, 58 женщин). Средний возраст пациентов составил $31,5 \pm 10,7$ года (от 18 до 67 лет), средняя продолжительность те-

чения СД — $12,5 \pm 10,1$ года (от впервые выявленного до 43 лет).

Стадии ДПН определяли по R.J. Dyck [16]. Отсутствие ДПН обозначалось как ДПН-0. При наличии патологии периферических нервов по данным электромиографии, минимальных изменений по шкале неврологического дефицита в ногах (NIS-LL — Neuropathy Impairment Score Low Limbs) и при количественном автономном тестировании (QAT — Quantitative Autonomic Testing), но отсутствии каких-либо жалоб на сенсорные феномены в ногах (онемение, боль, жжение, парестезии) определяли стадию ДПН-1. К стадии ДПН-2 относили случаи ДПН, в которых выявлялись изменения при объективном обследовании, имелся неврологический дефицит по шкале NIS-LL >2 баллов и типичная положительная невропатическая симптоматика. В том случае, если ДПН вызывала нарушение социальной и/или трудовой адаптации, устанавливалась стадия ДПН-3.

Количественное автономное тестирование осуществляли на аппарате CASE IV (США). По интервалам R—R определяли вариабельность сердечного ритма в покое и при пробе с глубоким дыханием. У здоровых людей частота сердечных сокращений изменяется соответственно изменениям частоты дыхания — возрастает на вдохе и уменьшается на выдохе. Этот феномен называется респираторной аритмией (дыхательные волны). Максимальное значение подобных изменений достигается, когда частота вдоха и выдоха составляет примерно 6 в 1 мин. Респираторная аритмия контролируется парасимпатическими влияниями; при развитии ДАН ее выраженность уменьшается или она полностью исчезает. За 1 мин должно быть произведено 6 глубоких вдохов и 6 глубоких выдохов. Определялось отношение максимального интервала R—R во время выдоха к минимальному интервалу R—R во время вдоха. Прибор автоматически проводил сравнение полученных результатов с данными обследования когорты здоровых людей того же воз-

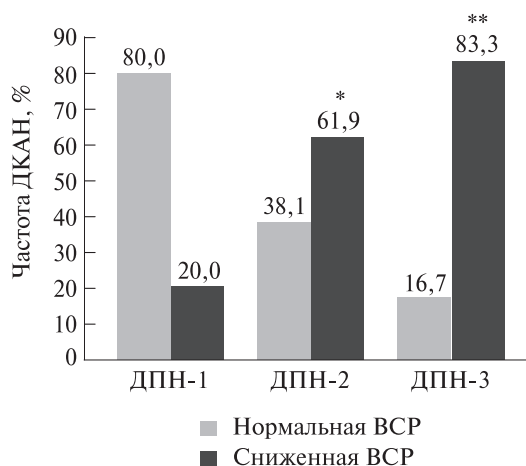
раста. Для диагностики ДКАН использовались 5% лимиты эталонных значений в процентилях. О наличии автономной невропатии свидетельствуют изменения более 95 или менее 5 процентилей.

Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных статистических программ (PASW Statistics, версия 18, для ОС Windows, SPSS Inc.). Интервальные показатели представлены в виде “среднее $\pm$ стандартное отклонение”, а также в виде “медиана; межквартильный размах”. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью критерия Шапиро—Уилка. В случае нормального распределения для сравнения групп использовали критерий Стьюдента, в случае отклонения от нормального распределения — критерий Манна—Уитни. Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Полученные результаты свидетельствуют о значительной распространенности ДПН, составившей 68,3% ($n = 82$), причем наиболее часто стадии ДПН-2 и ДПН-3 выявлялись у больных с длительностью течения СД более 10 лет. Нарушение автономного контроля деятельности сердца при пробе с глубоким дыханием в общей группе выявлено у 24,2% больных, среднее значение для всех обследуемых пациентов составило $40,7 \pm 30,0$ процентилей (норма от 5 до 95 процентилей).

Проведен анализ зависимости выявления частоты ДКАН от выраженности ДПН (рисунок).

При ДПН-0 не выявлено изменения автономной кардиоиннервации, среднее значение вариабельности частоты сердечных сокращений составило $59,4 \pm 21,3$ процентиля. При ДПН-1 медиана составила $45,6 \pm 25,5$ процентиля, изменения автономной иннервации выявлены у 11 больных (20%). В группе ДПН-2 медиана составила $28,5 \pm 36,1$ процентиля, нарушения обнаружены у 13 больных (61,9%). При ДПН-3 отмечена самая низкая медиана — $2,4 \pm 2,4$ процентиля, изменения вариабельности сердечного ритма выявлены у 5 больных



Распространенность ДКАН в зависимости от стадии ДПН. * $p < 0,05$, ** $p < 0,0001$. ВСР – вариабельность сердечного ритма.

(83,3%). При проведении статистической обработки полученных результатов выявлены достоверные различия между суммой процентилей при количественном автономном тестировании между группами ДПН-1 и ДПН-3 ($p < 0,0001$), ДПН-1 и ДПН-2 ($p < 0,05$). Результаты исследования вариабельности сердечного ритма свидетельствуют о том, что вовлечение в патологический процесс автономных кардиальных нервных волокон протекает параллельно с формированием более тяжелого поражения соматических нервов.

Клинические симптомы ДАН появляются не сразу после установления диагноза СД. Субклинические проявления автономной дисфункции можно обнаружить при СД 1-го типа примерно через 2 года после постановки диагноза при отсутствии идеального контроля гликемии [17, 18]. В нашем исследовании изменения автономной кардиальной иннервации возникали уже на субклинической стадии ДПН-1 (20,0% случаев), усугублялись на стадии ДПН-2 (61,9%), а при ДПН-3 обнаруживались у 83,3% больных. Не вызывает сомнения, что исследование автономной иннервации при пробе с глубоким дыханием должно в обязательном порядке проводиться у больных

СД, тем более что выявление ДАН ухудшает прогноз в отношении продолжительности жизни больных [9].

Рассматривая вопрос о профилактике и лечении ДАН, в том числе ДКАН, необходимо в первую очередь отметить важность хорошего контроля СД с достижением состояния, близкого к эугликемии, нормализацией липидного обмена, снижением массы тела и нормализацией АД. В исследовании DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) интенсивная инсулинотерапия в течение 10 лет при СД 1-го типа уменьшала риск развития ДПН, включая ДАН, на 60% [19, 20]. Эффект интенсивной терапии в виде уменьшения риска развития невропатии сохраняется при СД 1-го типа многие годы после прекращения жесткого контроля гликемии, как показано в исследовании DCCT-EDIC (DCCT – Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) [21].

Патогенетическая терапия неврологических осложнений СД, к которым относится ДАН, основана на современных представлениях о биохимических и молекулярных механизмах клеточной патологии при СД. Основную роль в развитии клеточной патологии при СД играют метаболические нарушения, обусловленные гипергликемией. Согласно общепринятой точке зрения, основную роль в развитии метаболических нарушений в клетках различных органов играет оксидативный стресс, поэтому антиоксидантная терапия является основой лечения ДПН и ДАН [16, 22].

Изменения в системе микроциркуляции возникают в результате нарушений углеводного обмена, однако при формировании стойких изменений эндотелия и сосудистой стенки сосудистые нарушения и связанная с ними ишемия и гипоксия играют самостоятельную роль в развитии и прогрессировании гибели клеток различных структур (сетчатка, почки, соматические и автономные нервы). По данным P.J. Dyck, имеется корреляция между числом нервных волокон в периферическом

нерве и толщиной стенки эндоневральных сосудов при СД, поэтому сосудистый компонент является одним из ведущих в развитии диабетической дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатии [23]. При выборе препарата для лечения ДПН и ДАН необходимо учитывать возможность лекарственного средства уменьшать тканевую гипоксию.

Антиоксиданты (**α -липоевая кислота (АЛК)**) в течение многих лет успешно используются для лечения ДПН благодаря основному механизму их действия — уменьшению оксидативного стресса [24]. При изучении эффективности Тиоктацида в отношении ДКАН также выявлено, что антиоксиданты улучшают состояние кардиоиннервации. В исследовании DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) у 73 больных СД 2-го типа с нарушением вариабельности сердечного ритма использовали для лечения либо АЛК в таблетках (200 мг 4 раза в день, суммарная доза 800 мг), либо плацебо в течение 4 мес. Выявлено достоверное увеличение вариабельности сердечного ритма в группе АЛК по сравнению с показателем группы плацебо ($p < 0,05$). Частота побочных эффектов в группах достоверно не различалась [25].

В последние годы возрос интерес к лечению ДПН препаратом Актовегин, что связано с механизмами его клинического эффекта, такими как увеличение поступления в клетки глюкозы и кислорода, отчетливое антиоксидантное действие [26, 27]. В предварительных исследованиях показано улучшение состояния больных с ДПН на фоне лечения таблетированной формой Актовегина [28, 29]. В 2009 г. опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, направленного на изучение лечения больных СД 2-го типа с ДПН препаратом Актовегин [30]. Исследование в параллельных группах проводилось в 26 клинических центрах в России, Украине и Казахстане. Целью исследования была оценка клинической

эффективности и безопасности Актовегина по сравнению с плацебо у пациентов с СД 2-го типа и клиническими проявлениями ДПН после внутривенных инфузий Актовегина или плацебо с последующим переходом на прием драже Актовегина. Всего в исследование включено 567 больных. Из них 281 больному проведено сначала 20 внутривенных инфузий Актовегина (250 мл 20% раствора — 2,0 г), а затем в течение 140 дней пациенты получали драже Актовегина по 600 мг 3 раза в день (1800 мг/сут); 286 больных получали внутривенную плацеботерапию, а затем драже с плацебо. Критерии включения в исследование: СД 2-го типа, возраст 18–65 лет, уровень гликированного гемоглобина ниже 10%, наличие клинических проявлений ДПН, т.е. оценка по шкале TSS (Total Symptom Score) ≥ 6 баллов и по шкале NIS-LL ≥ 2 баллов, порог вибрационной чувствительности ≤ 30 В, адекватное кровоснабжение стопы, доказанное наличием пульса на задней большеберцовой артерии и тыльной артерии стопы. Основными критериями эффективности препарата в этом исследовании были положительная невропатическая симптоматика, которая оценивалась по шкале TSS, и порог вибрационной чувствительности, которая тестировалась в нескольких точках на ногах (лодыжка, пальцы стопы) с помощью биотезиометра. Вторичными критериями эффективности служили отдельные показатели шкал TSS, NIS-LL и показатели качества жизни (вопросник SF-36).

Наилучшие результаты наблюдались в отношении положительной невропатической симптоматики, причем улучшение отмечалось как по суммарной оценке всех симптомов, так и в отношении каждого конкретного симптома. Выявлено достоверное уменьшение сенсорного неврологического дефицита, в отношении изменения рефлексов и силы мышц отмечена тенденция к улучшению, не достигающая степени достоверности. Возможно, это связано с тем, что рефлексы и особенно сила мышц

были изменены у относительно небольшого числа больных. Объективные показатели состояния проприоцептивных нервных волокон оценивались с помощью порогов вибрационной чувствительности. При использовании Актовегина наблюдалось достоверное уменьшение порога вибрационной чувствительности по сравнению с показателем группы плацебо. В течение всего исследования проводилось определение уровня глюкозы натощак и показателя 2-месячной компенсации СД (гликированный гемоглобин).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что эффективность Актовегина связана с действием препарата, а не с изменением контроля СД. В исследовании не отмечено значимых побочных явлений. От 192 пациентов получено 384 сообщения о нежелательных явлениях (Актовегин — 186, плацебо — 198). Наиболее частыми нежелательными явлениями были: головная боль (Актовегин — 22/плацебо — 19), гипогликемия (21/19), артериальная гипертензия (10/13), гипергликемия (6/16), повышение АД (7/11), инфекции дыхательных путей (8/5). За время проведения исследования поступили сообщения о 21 серьезном нежелательном явлении: 10 возникли у 7 пациентов, получавших Актовегин, 11 — у 10 пациентов, получавших плацебо. Для одного серьезного нежелательного явления причинная связь считалась возможной (Актовегин — сердечная недостаточность) и для одного — вероятной (плацебо — гиперчувствительность). Ни один пациент не умер в ходе исследования.

Результаты представленного исследования, проведенного в рамках надлежащей клинической практики, позволили поло-

жительно ответить на вопрос об эффективности и безопасности применения Актовегина для лечения ДПН. Сделаны выводы о том, что последовательная внутривенная, а затем пероральная терапия Актовегином в течение 160 дней способствовала уменьшению выраженности симптомов невропатии, снижению порога вибрационной чувствительности и улучшению сенсорной функции у пациентов с СД 2-го типа и ДПН. Показано значимое улучшение качества жизни (по шкале психического здоровья) в группе Актовегина по сравнению с показателем группы плацебо. Отмечено, что Актовегин и плацебо имели сравнимый профиль безопасности.

Актовегин потенциально является эффективным препаратом для лечения ДКАН, так как помимо антиоксидантного действия обладает уникальной способностью улучшать вхождение кислорода в клетку, уменьшая проявления гипоксии [31]. Такие выводы можно сделать в связи с уменьшением выраженности нарушений поверхностной чувствительности и положительной невропатической симптоматики, характерной для тонковолоконного поражения (боль, жжение, парестезии). Для окончательного суждения об улучшении состояния тонких волокон, к которым относятся и автономные нервные волокна, при лечении Актовегином необходимо новое контролируемое исследование с проведением конфокальной микроскопии роговицы, биопсийного исследования эпидермальных нервов, количественного сенсорного и автономного тестирования.

*Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru*

Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes

I.A. Strokov, A.V. Zilov, A.A. Fokina, Zh.S. Albekova, and V.A. Golovacheva

The article deals with the prevalence of cardiac autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes. The study showed that cardiac autonomic neuropathy is accompanied by the damage of somatic nerves. Different therapeutic approaches are discussed.

Key words: cardiac autonomic neuropathy in diabetes, quantitative autonomic testing, alpha lipoic acid, Actovegin.