

УДК 616.379-008.64:616.831-005]:616.833/.839

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

В. А. Жаднов, доктор медицинских наук,
И. И. Дубинина, доктор медицинских наук,
С. В. Янкина*,
А. В. Соловьева, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Минздравсоцразвития России, 391000, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

РЕЗЮМЕ С целью выявления факторов риска и определения особенностей поражения периферической и вегетативной нервной системы у лиц с сахарным диабетом 2 типа и цереброваскулярной болезнью проведена стимуляционная электронейромиография, кардиоинтервалография и дуплексное исследование магистральных артерий головы у 62 больных. При наличии цереброваскулярной патологии у большинства пациентов наблюдается преобладание тонуса симпатической нервной системы, а при ее отсутствии – вегетативное равновесие. Факторами риска симпатикотонии в первом случае являются ожирение, атерогенные дислипидемии, декомпенсация углеводного обмена, при этом вегетативная нейропатия имеет связь с атеросклеротическим поражением церебральных сосудов. У больных с диабетом 2 типа и цереброваскулярной болезнью преобладает аксонально-демиелинизирующее поражение, у больных без цереброваскулярной патологии – аксональная дегенерация периферических нервов. Факторами риска поражения периферической нервной системы являются возраст, длительность диабета, ожирение, гипергликемия, дислипидемия.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, цереброваскулярная болезнь, вегетативная нейропатия, периферическая нервная система.

* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: ysvetlana0903@mail.ru

Распространение сахарного диабета 2 типа (СД) приобрело характер «неинфекционной эпидемии». Большая социальная значимость СД состоит в том, что он приводит к ранней инвалидизации и смерти, которая обусловлена наличием

осложнений [6, 8]. Диабетическая нейропатия (ДН) относится к наиболее частым осложнениям СД [1, 9]. В среднем частота нейропатии среди пациентов с СД составляет около 25%, однако при углубленном клиническом исследовании этот

Zhadnov V. A., Dubinina I. I., Yankina S. V., Solovyova A. V.

CLINICAL SIGNIFICANCE AND PECULIARITIES OF VEGETATIVE AND PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM LESION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS OF 2 TYPE AND CEREBROVASCULAR DISEASE

ABSTRACT The study was aimed to reveal the risk factors and special features of peripheral and vegetative nervous system lesion in patients with diabetes mellitus of 2 type and cerebrovascular disease. Stimulation electromyography, cardiointervalography and duplicate examination were performed in 62 patients with diabetes mellitus of 2 type. In 72,2% patients with diabetes mellitus of 2 type and cerebrovascular disease authors observed the predomination of sympathetic nervous system tension, in patients with diabetes mellitus of 2 type without cerebrovascular pathology vegetative balance was marked in 72,2%. Obesity, atherogenic dyslipidemia, carbohydrate metabolism decompensation were found to be the risk factors of sympathicotonia in diabetes mellitus of 2 type in combination with cerebrovascular disease; and vegetative neuropathy was connected with atherosclerotic lesion of cerebral vessels. Axonal demyelination lesion was predominated in patients with diabetes mellitus of 2 type and cerebrovascular disease; axonal degeneration of peripheral nerves was predominated in patients without cerebrovascular pathology. Age, duration of diabetes mellitus of 2 type, obesity, hyperglycemia, dyslipidemia were found to be the risk factors of peripheral nervous system lesion. Timely diagnosis of sympathicotonia and demyelination of peripheral nervous system, adequate correction of disturbances in lipid and carbohydrate metabolism allowed to decrease the risk of ischemic insult in patients with diabetes mellitus of 2 type.

Key words: diabetes mellitus of 2 type, cerebrovascular disease, vegetative neuropathy, peripheral nervous system.

показатель возрастает до 50%, а при применении электрофизиологических методов и исследовании вегетативных функций – до 90% [11, 14].

Цереброваскулярные заболевания занимают первое место в структуре заболеваемости и смертности в экономически развитых странах. Среди факторов риска развития цереброваскулярной болезни (ЦВБ) важное место занимает СД 2 типа, наличие которого приводит к дебюту цереброваскулярной патологии в более раннем возрасте и увеличивает риск развития ишемического инсульта в 4 раза и более [5]. Поражение периферической и, особенно, вегетативной нервной системы у больных с СД является одним из важнейших факторов, предопределяющих неблагоприятный прогноз СД, высокий риск развития инсульта и повышенную летальность [7].

У больных с вегетативной нейропатией развивается ортостатическая гипотензия, нарушается способность распознавать гипогликемию, что приводит к возникновению безболевого инфаркта миокарда и ишемического инсульта. В свою очередь поражение периферических нервов вызывает денервацию сосудов, что служит дополнительным фактором развития острого нарушения мозгового кровообращения [13]. Вегетативная дисфункция при СД 2 типа возможна вследствие нарушенной барорецепторной чувствительности из-за каротидного атеросклероза. Клиническая картина ДН зависит от того, какие волокна вовлекаются в процесс и какие морфологические изменения в них развиваются [2]. Морфологические изменения, возникающие при полинейропатиях, характеризуются либо демиелинизацией, либо аксональной дегенерацией, либо их сочетанием [4].

Основным фактором риска развития нейропатии является плохой контроль СД и длительность заболевания. Установлена четкая взаимосвязь между развитием ДН и дислипидемией, гипертензией, повышением индекса массы тела (ИМТ) [3]. Достижение компенсации СД с начала заболевания снижает риск развития диабетической нейропатии на 69%, а обеспечение компенсации СД на любом этапе заболевания – на 57% [12].

В настоящее время в научной литературе недостаточно данных о факторах риска и патофизиологических механизмах поражения вегетативной и периферической нервной системы у больных с СД 2 типа и о их роли в развитии ЦВБ. В этой связи особую актуальность приобретает изучение патоморфологических особенностей и выявление факторов риска развития ДН у больных с СД 2 типа и ЦВБ.

Целью данного исследования явилось выявление факторов риска и особенностей поражения периферической и вегетативной нервной системы у больных с СД 2 типа и ЦВБ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В эндокринологическом отделении ГУЗ «Рязанская областная клиническая больница» обследовано 62 больных с СД 2 типа. В 1-ю группу вошли 44 пациента с СД 2 типа в сочетании с ЦВБ: 27 человек, перенесших ишемический инсульт в течение 6 месяцев, предшествовавших исследованию, и 17 больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) I и II стадий. Во 2-ю группу включены 18 пациентов с СД 2 типа без ЦВБ. Обследованные были сопоставимы по возрасту, длительности СД, индексу массы тела (ИМТ) (средний возраст составил $57,7 \pm 0,7$ года, средняя длительность СД 2 типа – $10,6 \pm 1,2$ года, ИМТ – $32,6 \pm 0,8$ кг/м²).

В лечении СД использовалась комбинированная пероральная сахароснижающая терапия, базальный инсулин в сочетании с препаратами бигуанидов и сульфонилмочевины, интенсифицированная инсулинотерапия. Все исследования проводились при поступлении больных в стационар. У всех пациентов оценивались антропометрические параметры с расчетом ИМТ по формуле Кетле, определялись показатели углеводного и липидного обмена (уровень гликированного гемоглобина HbA1c, глюкозы крови натощак, постпрандиальная гликемия, содержание общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, триглицеридов (ТГ), индекс атерогенности (ИА)).

У всех больных осуществляли дуплексное исследование магистральных артерий головы на ультразвуковом аппарате «Sonoline G60S» («Siemens») с определением величины комплекса интима – медиа (КИМ) общих сонных артерий (ОСА).

Оценка состояния вегетативной нервной системы выполнялась методом математического анализа сердечного ритма по Баевскому, позволяющим количественно оценить вегетативный гомеостаз, соотношения между центральным и автономными контурами регуляции сердечного ритма. Степень напряжения регуляторных систем оценивалась по значению показателя активности регуляторных систем (ПАРС).

На основании анализа значений ПАРС могут быть диагностированы следующие функциональные состояния: состояние нормы или состояние удовлетворительной адаптации (ПАРС = 1–3); состояние функционального напряжения (ПАРС =

= 4–5); состояние перенапряжения или состояние неудовлетворительной адаптации (ПАРС = 6–7); состояние истощения регуляторных систем или срыв адаптации (ПАРС = 8–10).

Стимуляционную электронейромиографию (ЭНМГ) выполняли на аппарате «Нейро-МВП микро» с исследованием нервов нижних конечностей, при этом оценивались параметры М-ответа и скорости распространения возбуждения (СРВ) по нервам. Статистическую обработку материала осуществляли с помощью программы SPSS 13.0. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Вычисление коэффициента корреляции проводилось методом рангов по Спирмену. Статистическая значимость результатов подтверждалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам ЭНМГ амплитуда М-ответа ниже нормальных показателей (менее 3 мВ) выявлена у 95% больных. Помимо этого у 48,4% больных с СД 2 типа отмечалось снижение СРВ по нервам нижних конечностей (в норме – 40–60 м/с). При этом у 15 пациентов 1-й группы (34%) наблюдалось уменьшение амплитуды М-ответа, у 28 (63,6%) – снижение СРВ и амплитуды и у 1 человека (2,3%) – только снижение СРВ. У 14 (77,8%) больных 2-й группы выявлено снижение амплитуды М-ответа, у 2 (11%) – снижение СРВ и амплитуды, у 2 человек были нормальные показатели. Таким образом, патоморфологически при ДН первоначально возникает аксональная дегенерация, которая в последующем приводит к вторичной демиелинизации.

СРВ по правому малоберцовому, правому и левому большеберцовым нервам у больных 1-й группы была статистически значимо меньше, чем у лиц 2-й группы (табл. 1), что свидетельствует о более выраженном демиелинизирующем поражении периферических нервов при СД 2 типа в сочетании с ЦВБ. Амплитуда М-ответа была

снижена по всем исследуемым нервам и достоверно не различалась. Также не установлено достоверных различий в амплитуде М-ответа и СРВ по нервам нижних конечностей между больными, перенесшими ишемический инсульт, и больными с ДЭП.

Таким образом, преобладающее сочетанное аксонально-демиелинизирующее поражение периферических нервов в 1-й группе сопровождается статистически значимым снижением СРВ по периферическим нервам по сравнению с показателями 2-й группы.

По результатам дуплексного исследования магистральных артерий головы среднее значение КИМ ОСА в 1-й группе составило $0,95 \pm 0,03$ мм, во 2-й – $0,80 \pm 0,01$ мм ($p < 0,01$).

При оценке состояния вегетативной нервной системы в 1-й группе обследованных выявлено преобладание тонуса симпатической нервной системы (СНС) у 32 человек (72,7%), а вегетативное равновесие (ВР) – у 12 пациентов (27,3%). Во 2-й группе было 5 человек (27,8%) с преобладанием тонуса симпатической нервной системы и 13 человек (72,2%) – с вегетативным равновесием. Таким образом, при СД в сочетании с ЦВБ наблюдается повышение активности симпатической нервной системы.

У пациентов 1-й группы с преобладанием тонуса СНС по сравнению с больными, находящимися в вегетативном равновесии, имел место достоверно более высокий ИМТ – $35,7 \pm 1,4$ и $31,8 \pm 0,8$ кг/м² ($p < 0,05$); уровень ОХС – $6,7 \pm 0,3$ и $5,8 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,02$); ХС ЛПНП – $55,1 \pm 2,8$ и $36,6 \pm 4,6$ ммоль/л ($p < 0,01$); ИА – $4,9 \pm 0,4$ и $3,8 \pm 0,2$ ($p < 0,01$) соответственно. У пациентов 2-й группы с преобладанием тонуса СНС по сравнению с пациентами, находящимися в вегетативном равновесии, также наблюдался достоверно более высокий ИМТ – $32,5 \pm 0,4$ и $26,6 \pm 1,5$ кг/м² ($p < 0,02$) и достоверно более

Таблица 1. Показатели электронейромиографии у больных сахарным диабетом 2 типа

Показатель		1-я группа (n = 44)	2-я группа (n = 18)
СРВ, м/с	по n. abductor hallucis, tibialis справа	$36,8 \pm 1,9^*$	$46,7 \pm 2,4$
	по n. abductor hallucis, tibialis слева	$39,3 \pm 1,7^{**}$	$46,9 \pm 1,5$
	по n. extensor digitorum brevis, peroneus справа	$43,0 \pm 1,7^{***}$	$50,2 \pm 1,5$
	по n. extensor digitorum brevis, peroneus слева	$42,5 \pm 1,7$	$45,0 \pm 0,6$
Амплитуда М-ответа, мВ	по n. abductor hallucis, tibialis справа	$2,3 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,4$
	по n. abductor hallucis, tibialis слева	$3,1 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,3$
	по n. extensor digitorum brevis, peroneus справа	$2,9 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,3$
	по n. extensor digitorum brevis, peroneus слева	$3,0 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,3$

Примечание. Статистическая значимость различий: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,02$, *** – $p < 0,05$.

высокие показатели декомпенсации углеводного обмена: уровень HbA1c – $10,8 \pm 0,7$ и $8,9 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$), гликемии натощак – $13,7 \pm 0,5$ и $8,5 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,01$), постпрандиальной гликемии – $16,4 \pm 0,7$ и $12,9 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,01$) соответственно. У больных обеих групп выявлено умеренное функциональное напряжение регуляторных систем, достоверно не различающееся ($3,5 \pm 0,2$ и $4,0 \pm 0,4$, $p < 0,05$). Таким образом, результаты согласуются с данными литературы [10] о роли симпатикотонии в развитии ишемического инсульта.

Установлено, что при СД 2 типа и ЦВБ с преобладанием тонуса симпатической нервной системы чаще встречается аксональное поражение (снижение амплитуды М-ответа); оно имело место у 21 человека (65,6%). У 3 (9,4%) происходило снижение СРВ по нервам нижних конечностей и у 8 (25%) – сочетанное снижение амплитуды М-ответа и СРВ. У пациентов, находящихся в состоянии вегетативного равновесия, преобладает снижение СРВ в сочетании со снижением амплитуды М-ответа – у 9 человек (75%). Только снижение СРВ наблюдается у 1 больного (8,3%), только снижение амплитуды М-ответа – у 2 (16,7%) пациентов.

Выявлено достоверно более выраженное напряжение регуляторных систем у больных с преобладанием тонуса СНС по сравнению с пациентами, находящимися в вегетативном равновесии: ПАРС – $4,5 \pm 0,3$ и $2,3 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), что указывает на выраженное функциональное напряжение и оптимальный уровень напряжения регуляторных систем соответственно. Высокие значения ПАРС являются критерием неблагоприятного течения СД и развития тяжелых осложнений, таких как ишемический инсульт. У всех больных с СД 2 типа без цереброваскулярной патологии с преобладанием тонуса симпатической нервной системы (5 человек) отмечается снижение амплитуды М-ответа; у пациентов, находящихся в состоянии вегетативного равновесия, снижение амплитуды М-ответа наблюдается в 8 (66,7%) случаях, снижение СРВ в сочетании со снижением амплитуды М-ответа – в 4 (33,3%).

При анализе данных была установлена корреляционная связь средней силы между толщиной КИМ и преобладанием тонуса симпатической нервной системы в 1-й ($r = 0,52$) и во 2-й группах ($r = 0,54$). Корреляционная связь средней силы выявлена между возрастом и амплитудой М-ответа по всем исследуемым нервам в 1-й ($r = -0,36$) и во 2-й группах ($r = -0,34$). ИМТ во 2-й группе отрицательно коррелировал с амплитудой М-ответа по n. abductor hallucis, tibialis слева ($r = -0,73$) и с СРВ по n. extensor digitorum brevis, peroneus

справа ($r = -0,72$). Показатели СРВ по n. abductor hallucis, tibialis справа умеренно отрицательно коррелировали с уровнем ОХС в 1-й ($r = -0,54$) и во 2-й группах ($r = -0,65$). Найдена обратная зависимость средней силы между значениями СРВ по n. abductor hallucis, tibialis слева во 2-й группе и уровнем ТГ ($r = -0,63$), ХС ЛПНП ($r = -0,57$); СРВ по n. extensor digitorum brevis, peroneus справа и ИМТ ($r = -0,56$), уровень гликемии натощак ($r = -0,54$), постпрандиальной гликемии ($r = -0,5$), HbA1c ($r = -0,77$), ОХС ($r = -0,76$), ХС ЛПНП ($r = -0,55$) и ИА ($r = -0,73$). Имела место зависимость показателей СРВ по n. extensor digitorum brevis слева во 2-й группе от длительности СД ($r = -0,52$), уровня постпрандиальной гликемии ($r = -0,81$) и HbA1c ($r = -0,64$). Амплитуда М-ответа по n. abductor hallucis, tibialis справа обратно коррелировала в 1-й группе с уровнем постпрандиальной гликемии ($r = -0,33$), во 2-й группе – с уровнем ОХС ($r = -0,72$); амплитуда М-ответа по n. abductor hallucis, tibialis слева в 1-й группе – с длительностью СД 2 типа ($r = -0,36$), длительностью ЦВБ ($r = -0,45$), во 2-й группе – с ИМТ ($r = -0,78$), уровнем гликемии натощак ($r = -0,76$), постпрандиальной гликемии ($r = -0,57$), ОХС ($r = -0,56$). Выявлена корреляционная зависимость выраженности симпатикотонии от ИМТ у пациентов 1-й ($r = 0,36$) и 2-й групп ($r = 0,75$).

Корреляционные связи свидетельствуют о возможных факторах риска развития аксональной дегенерации при СД 2 типа, среди которых: более старший возраст, повышение ИМТ, декомпенсация углеводного (постпрандиальная гликемия) и липидного (уровень ОХС) обменов. Демиелинизации периферических нервов способствуют атерогенные изменения сыворотки (повышение содержания ОХС, ТГ, ЛПНП), увеличение ИМТ, декомпенсация углеводного обмена (рост уровня тощачковой и постпрандиальной гликемии, HbA1c).

ВЫВОДЫ

1. У 72,7% больных с СД 2 типа и ЦВБ наблюдается преобладание тонуса симпатической нервной системы, у пациентов с СД 2 типа без цереброваскулярной патологии в 72,2% случаев встречается вегетативное равновесие.
2. Факторами риска развития симпатикотонии при СД 2 типа в сочетании с ЦВБ являются ожирение, атерогенные дислипидемии, декомпенсация углеводного обмена. Вегетативная нейропатия имеет связь с атеросклеротическим поражением церебральных сосудов у больных с СД 2 типа.
3. При СД 2 типа в сочетании с ЦВБ преобладает аксонально-демиелинизирующее поражение, при отсутствии цереброваскулярной патоло-

- гии – аксональная дегенерация периферических нервов.
4. Основными факторами риска поражения периферической нервной системы являются возраст, длительность СД 2 типа, ожирение, гипергликемия, дислипидемия.

5. Адекватная коррекция нарушений липидного и углеводного обменов, своевременная диагностика демиелинизации периферических нервов и симпатикотонии позволит снизить риск развития ишемического инсульта у больных с СД 2 типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диабетическая автономная нейропатия: диагностика и метаболическая нейропатия / А. Л. Верткин [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2004. – № 4. – С. 4–8.
2. Калинин А. П., Котов С. В., Рудакова И. Г. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. – М., 2009. – 487 с.
3. Комелягина Е. Ю., Анциферов М. Б. Диабетическая периферическая полинейропатия // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, № 9. – С. 87–90.
4. Левин О. С. Полинейропатии: клин. рук-во. – М., 2006. – 496 с.
5. Особенности течения ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2-го типа / П. Р. Камчатнов [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – № 10. – С. 15–18.
6. Сахарный диабет в России: проблемы и решения / И. И. Дедов [и др.]. – М., 2008. – С. 3–6.
7. Строков И. А., Баринев А. Н. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полинейропатии // Неврологический журн. – 2001. – № 6. – С. 47–54.
8. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации / Ю. И. Сунцов [и др.] // Сахарный диабет. – 2011. – № 1. – С. 15–18.
9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32 (Suppl. 1). – P. 62–67.
10. Cardiovascular autonomic neuropathy associated with carotid atherosclerosis in type 2 diabetic patients / A. Gottsäter [et al.] // New Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 20, № 6. – P. 495–499.
11. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association / A. J. Boulton [et al.] // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28, № 4. – P. 956–962.
12. Trence D. L. Peripheral neuropathy in diabetes: is it diabetic neuropathy? // Clinical Diabetes. – 2002. – № 20. – P. 103–104.
13. Vascular risk factors and diabetic neuropathy / S. Tesfaye [et al.] // New Engl. J. Med. – 2005. – № 352. – P. 341–350.
14. Vinik A. I. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy / A. I. Vinik, A. Mehrabyan // Med. Clin. North. Am. – 2004. – № 88. – P. 947–999.