

Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия

Х.М. Торшхоева, О.Н. Ткачева, Н.Г. Подпругина,
К.Э. Пироева, А.Л. Верткин

Кафедра клинической фармакологии (зав. — проф. А.Л. Верткин)
МГМСУ (ректор — акад. РАМН Н.Д. Ющук)

Диабетическая нейропатия (ДН) — описательный термин, означающий доказуемую патологию нервной системы, очевидную клинически или субклинически, которая наблюдается при сахарном диабете (СД) в отсутствие других причин ее развития [22]. ДН является наиболее частым осложнением СД. После внедрения электрофизиологических методов исследования частота ДН составила 70–90%, причем к моменту установления диагноза у 1/4 больных СД типа 2 уже выявляются клинические проявления ДН, что объясняется длительной доклинической фазой.

Медицинскую и социально-экономическую значимость проблемы диабетической нейропатии трудно переоценить, учитывая распространенность заболевания, частоту инвалидизирующих поражений нервной системы, снижение качества жизни и социальной ак-

тивности больных, а также колоссальные материальные затраты на их лечение и социальное обеспечение. Своевременная диагностика и рациональная терапия различных форм ДН — важнейшее условие снижения количества тяжелых осложнений, увеличения продолжительности активной жизни больных СД.

Частота поражений нервной системы при СД коррелирует с длительностью заболевания, степенью тяжести и возрастом больных, хотя у 20% детей и 70% подростков также определяются признаки ДН [1, 5]. К факторам риска развития ДН О.Л. Qates (1997) относит высокую гипергликемию, длительность СД, возраст, мужской пол и высокий рост.

ДН классифицируется в зависимости от преимущественного вовлечения в процесс спинномозговых нервов (периферическая нейропатия) и/или вегетативной нерв-

Таблица 1

Клиническая классификация автономной нейропатии	
Форма АН	Проявления
Кардиоваскулярная	Тахикардия покоя, фиксированный ригидный сердечный ритм (синдром денервации сердца), аритмии, ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам, снижение толерантности к физической нагрузке, изменения ЭКГ (дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца T, псевдокоронарный подъем сегмента ST), кардиореспираторная остановка, дисфункция левого желудочка, отечный синдром, внезапная смерть.
Гастроинтестинальная	Вкусовая гиперсаливация, гипо- и атония желудка (гастропарез), атония пищевода, гипомоторика кишечника, функциональный гипоацидоз, рефлюкс-эзофагит, дисфагия, присоединение дисбактериоза («диабетическая энтеропатия»), диарея, атония желчного пузыря и дискинезия желчных путей со склонностью к холелитиазу, реактивный панкреатит, абдоминальный болевой синдром.
Урогенитальная	Атония мочеочечников и мочевого пузыря, рефлюкс и стаз мочи, склонность к развитию мочевой инфекции, эректильная дисфункция (около 50 % больных СД), ретроградная эякуляция и нарушение болевой иннервации яичек, нарушение увлажнения влагалища.
Нарушения системы дыхания	Апноэ, гипервентиляционный синдром, нарушение контроля ЦНС за дыханием, снижение выработки сурфактанта
Нарушение функции зрачка	Уменьшение диаметра зрачка, снижение или исчезновение спонтанных осцилляций зрачка, замедление реакции зрачка на свет, нарушение сумеречного зрения
Нарушение функции потовых желез	Дистальный гипо- и ангидроз, гипергидроз при приеме пищи
Нейропатия мозгового слоя надпочечников	Бессимптомная гипогликемия
Нарушение терморегуляции	
Нарушения эндокринной системы	Снижение скорости секреции и повышение порога для секреции контринсулярных гормонов, бессимптомная гипогликемия, нарушение секреции гастроинтестинальных гормонов, снижение реакции эндотелина, системы ренин-ангиотензин-альдостерон на ортопробу и изменения АД, нарушение адекватной секреции Na-предсердно-уретического фактора
Диабетическая кахексия	Прогрессирующее истощение

ной системы (автономная нейропатия). Поражение автономной нервной системы (АНС), осуществляющей регуляцию витальных функций и поддержание гомеостаза, во многом определяет течение и структуру смертности при СД. Поэтому клиническая картина автономной нейропатии (АН) включает в себя огромное множество отличных друг от друга признаков и симптомов (табл. 1).

Среди нейропатических осложнений наибольшую клиническую, диагностическую и прогностическую роль играют кардиососудистые осложнения. Применение методов автокорреляционного и спектрального анализа сердечного ритма позволило зарегистрировать высокую частоту (72-93%) и раннее формирование (в течение первых 3-5 лет) кардиоваскулярной АН [1-4].

Прогноз при развитии АН неблагоприятен. ДН не только резко снижает качество жизни, является серьезным фактором риска развития поздних осложнений диабета, приводит к инвалидизации, но и повышает летальность, а в ряде случаев является непосредственной причиной летальных исходов. Ewing и соавт. (1980) впервые продемонстрировали смертность в течение 5-6 лет у 56% больных СД и кардиоваскулярной АН по сравнению с 15% уровнем смертности среди больных диабетом, не страдающих нейропатией. По данным мета-анализа, проведенного Ziegler и соавт. [30], в течение 5-8-летнего периода наблюдений летальность среди больных с кардиоваскулярной АН составила 29% по сравнению с 6% смертности пациентов без кардиоваскулярной АН. У больных с субклинической стадией кардиоваскулярной АН более благоприятный прогноз: смертность в этой группе за 10 лет составляет 9,3-10,5% [19, 30] (табл. 2).

Значение проявлений кардиоваскулярной АН

Тахикардия покоя часто является первым ранним признаком развивающейся АН и поэтому имеет высокую диагностическую ценность. При АН поражает-

ся в первую очередь блуждающий нерв, являющийся наиболее длинным из всех нервов, иннервирующих сердце, что приводит к преобладанию симпатических влияний и развитию тахикардии покоя. Тахикардия уменьшается по мере последующего развития автономной симпатической нейропатии, при этом ЧСС остается достаточно высокой. Поражение парасимпатического отдела АНС возникает раньше и является более тяжелым по сравнению со степенью вовлечения симпатической нервной системы, а изолированные повреждение последней возникают крайне редко.

Таким образом, относительная тяжесть парасимпатической и симпатической автономной нейропатии оказывает влияние на выраженность тахикардии покоя.

При полной потере автономной иннервации (абсолютной денервации миокарда) развивается монотонная тахикардия: ЧСС стабилизируется на определенном уровне и не изменяется при перемене положения тела, физических нагрузках, отдыхе, сне и т.д. [20]. Отсутствие увеличения ЧСС при вставании препятствует компенсаторному увеличению сердечного выброса, что усиливает проявления ортостатической гипотензии.

Тахикардию нельзя расценивать как неопасный феномен; она вносит немалый вклад в развитие атеросклероза и повышает летальность больных СД. В соответствии с данными, полученными в экспериментах на животных, тахикардия повышает риск развития атеросклеротических изменений. Области, подверженные резким и высокоамплитудным воздействиям пульсирующего потока крови, такие как бифуркации каротидных артерий и проксимальные сегменты коронарных артерий, поражаются особенно часто. Кроме того, при тахикардии в значительной мере снижаются эластичность и растяжимость сосудистой стенки, преимущественно в эластических артериях (т.е. в каротидной системе) [19]. Быстрое прогрессирование коронаросклероза может быть связано как с увеличением ЧСС, так и со снижением вариабельности ритма сердца, т.е. с наиболее серьезными проявлениями КАН. Прогностическая значимость тахикардии показана в исследовании Faringham, который в результате наблюдения за больными в течение 36 лет установил корреляцию между тахикардией покоя и смертностью вследствие сердечно-сосудистых заболеваний [10].

Таким образом, тахикардия может быть отнесена в группу постоянных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Аритмия. В проводящей системе сердца наибольшее количество парасимпатических и симпатических волокон находится в синусовом и атриовентрикулярном узлах. Изменение вегетативного тонуса оказывает влияние на функцию проводящей системы сердца. Парасимпатические нарушения обуславливают развитие атриовентрикулярной тахикардии и потенциально фатальной желудочковой аритмии,

Таблица 2

Летальность больных кардиоваскулярной АН (КАН, %)				
Автор, год	Продолжительность наблюдения, лет	Летальность больных с КАН	Летальность больных без КАН	p
Ewing, 1990	5	53	15	<0,05
Hasslacher, 1993	5	19	7	H3
Navarro, 1990	3,3	23	4	<0,05
Sampson, 1990	10	37	11	<0,05
Obraien, 1991	5	27	5	<0,05
Ewing, 1991	3	31	8	<0,05
Jemendi, 1991	5	40	4	<0,05
Rathmann, 1993	8	23	3	<0,05
Luft, 1993	8	21	5	H3
Всего	5,8	29	6	-

в то время как относительное повышение активности вагуса за счет поражения симпатической нервной системы оказывает «профилактическое» действие при развитии аритмий.

Наиболее чувствительным признаком автономной дисфункции сердца является снижение вариабельности сердечного ритма. Подобное нарушение является важным прогностическим фактором в развитии тяжелых сердечных аритмий, особенно желудочковых тахикардий [31]. Одно из самых значительных связующих звеньев между кардиоваскулярной АН и внезапной кардиогенной смертью было выявлено после того, как удалось продемонстрировать существование нейропатического удлинения интервала QT. Основная угроза удлинения интервала QT заключается в повышении частоты возникновения желудочковой аритмии. Удлинение интервала QT коррелирует с изменениями результатов тестирования симпатических и парасимпатических функций.

Для определения риска развития аритмий (в том числе фатальных желудочковых) наиболее важна оценка дисперсии интервала QT. Вариабельность этого интервала в различных отведениях дает информацию о локальных различиях реполяризации желудочков, а таким образом и об угрозе развития аритмий. С помощью МВГ-сцинтиграфии у больных СД с кардиоваскулярной АН продемонстрировано наличие связи между дисперсией интервала QT и нарушениями адренергической иннервации желудочков. Увеличение дисперсии интервала QT также ассоциируется с высокой частотой внезапной кардиогенной смерти [23].

Подбор антиаритмической терапии у больных с кардиоваскулярной АН имеет свои особенности. У пациентов с поражением парасимпатической нервной системы следует ожидать снижения антиаритмического действия дигиталиса, обусловленного влиянием препарата на афферентные и эфферентные волокна вагуса; при поражении симпатической нервной системы снижается эффективность β -блокаторов — они теряют антиангинальные свойства и способность снижать ЧСС. Необходимо также учитывать проаритмогенные свойства отдельных препаратов. Амiodарон, например, удлиняет интервал QT, но уменьшает его дисперсию; антиаритмические препараты IA и IC класса часто одновременно увеличивают и продолжительность и дисперсию интервала QT [5, 19].

Ортостатическая гипотензия. Ортостатическая гипотензия выявляется относительно редко (1-3%) и развивается только на поздних стадиях кардиоваскулярной АН. Субъективные нарушения (слабость, усталость, видимые нарушения состояния, а иногда и боль в задней области шеи) возникают при снижении систолического давления в вертикальном положении тела ниже 70 мм рт. ст. Иногда тяжелая ортостатическая гипотензия оказывается самым важным из всех осложнений симпатической автономной нейропатии.

Наиболее важной причиной ортостатической гипотензии является нарушение реакции периферических сосудов на ортопробу вследствие симпатической эфферентной денервации гладкой мускулатуры стенок артерий внутренних органов и конечностей. Значительная часть циркулирующего объема крови при вставании из положения лежа смещается к нижним конечностям. В физиологических условиях этот процесс компенсируется быстрой периферической и, в меньшей степени, чревной вазоконстрикцией. Кроме того, в развитии ортостатической гипотензии играет роль отсутствие нарастания ЧСС и снижение или отсутствие реакции системы ренин-ангиотензин-альдостерон на ортопробу.

Тяжесть ортостатической гипотензии характеризуется значительной индивидуальной вариабельностью, а субъективные симптомы часто переменчивы. Задержка жидкости любого происхождения в организме (например, при нарушении функции почек) ослабляет проявления ортостатической гипотензии. Утяжелять ортостатическую гипотензию может прандиальная инсулинемия; дневные колебания АД зависят от режима инсулинотерапии. В тяжелых случаях индуцированная инсулином артериальная гипотензия может приводить к обморокам, которые сложно отличить от гипогликемии.

При длительной неадекватной терапии гипотензивными препаратами, симпатолитиками, периферическими вазодилататорами, диуретиками, трициклическими антидепрессантами, нитратами характерно усиление ортостатических проявлений, вынуждающее больных неделями находиться в постели.

Безболевая ишемия миокарда (БИМ) является следствием поражения симпатических афферентных волокон. Она чаще встречается у пациентов с диабетической кардиоваскулярной АН, чем у пациентов без диабета или больных СД, не страдающих нейропатией. Если у «коронарных» больных БИМ встречается в 30-50% случаев, то при нагрузочных пробах у больных СД с тяжелой кардиоваскулярной АН БИМ выявлялась в 92% случаев. При суточном мониторинге ЭКГ БИМ диагностируется у 64,7% больных СД, страдающих нейропатией, в то время как у больных СД без кардиоваскулярной АН она диагностируется лишь в 4,1% случаев; при этом частота других факторов риска коронарных заболеваний у пациентов этих двух групп одинакова [20]. Положительная корреляция между кардиоваскулярной АН и БИМ, не зависящая от других факторов риска, была подтверждена Beck и соавт., обнаружившими БИМ у 81% больных СД 2 типа с кардиоваскулярной АН и лишь у 25% больных без признаков нейропатии [7].

БИМ приводит к отсутствию лимитирующего фактора для снижения физической нагрузки, к отсрочке медицинской помощи и, соответственно, к повышению риска развития инфаркта миокарда и внезап-

ной смерти. Немаловажный вклад в повышение летальности от БИМ вносят ишемическая аритмия и дисфункция левого желудочка сердца. Риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений повышается при сочетании кардиоваскулярной АН и БИМ. Valensi и соавт. зарегистрировали развитие серьезных кардиоваскулярных осложнений у 50% больных СД с кардиоваскулярной АН и БИМ в течение 4,5 лет [25].

Основной причиной смерти больных диабетом является инфаркт миокарда, протекающий бессимптомно или с атипичными болями у 32-42% больных, в то время как частота атипичных инфарктов у пациентов, не страдающих СД, составляет лишь 6-15%. Прогноз особенно неблагоприятен с учетом того, что фатальные последствия имеют 47% безболевых инфарктов и лишь 35% болевых инфарктов. В клинической практике кетоацидоз неизвестного происхождения, острая сердечная недостаточность, коллапсы или рвота должны всегда вызывать подозрение на наличие бессимптомного инфаркта миокарда [19]. Ранняя диагностика бессимптомных инфарктов и снижение уровня связанной с ними смертности могут стать возможными лишь при поощрении обращений за медицинской помощью больных с КАН даже в случае возникновения у них непонятных или атипичных жалоб. Основными методами выявления групп риска развития безболевого инфаркта миокарда являются кардиоваскулярные тесты, ВЭМ, ЭКГ-мониторирование.

И тахикардия, и уменьшение коронарного кровотока вследствие прогрессирующего атеросклероза, и автономная дисфункция вносят свой вклад в развитие инфаркта миокарда и повышение частоты возникновения его бессимптомных форм [9]. В свете изложенных данных и учитывая сложный патогенез развития бессимптомной ишемии, в настоящее время предметом дискуссии является вопрос о приоритетном значении одного из этих факторов в этиологии БИМ [6].

Кардиореспираторная остановка как тяжелое осложнение АН впервые была описана Page и Watkins в 1978 г. Точный механизм ее развития неизвестен. Снижение чувствительности к гипоксии, вероятно, является следствием АН — нарушение проведения нервных импульсов от каротидного тела и хеморецепторов дуги аорты в результате поражения вагуса и языкоглоточного нерва. Другой потенциальной причиной является угнетение дыхательного центра, вызываемое анестетиками общего действия, препаратами центрального действия и другими факторами (пневмония). Образуется замкнутый круг: гипоксия приводит к артериальной гипотензии, которая вызывает уменьшение кровоснабжения головного мозга, что еще сильнее угнетает дыхание. В дополнение к утрате активируемых гипоксией рефлексов в результате поражения афферентных путей или дыхательного центра АН сама по себе способна усиливать гипоксию. Подобный эффект основывается на том, что

гладкая мускулатура дыхательных путей частично иннервируется холинергическими волокнами, а тонус гладких мышц бронхов снижается при СД с АН.

Предоперационная оценка кардиоваскулярных тестов является оправданной даже в случае проведения мелких хирургических процедур. Подобная предупредительная мера, особенно при наличии субклинической стадии АН, позволяет оценивать степень риска хирургического вмешательства.

Дисфункция левого желудочка выявляется почти у 60% больных СД с кардиоваскулярной АН, в том числе и при отсутствии симптомов кардиальной патологии, и менее чем у 10% больных, не имеющих подобного осложнения. Степень дисфункции левого желудочка коррелирует с тяжестью кардиоваскулярной АН; сначала развивается диастолическая дисфункция, затем систолическая [17, 29]. С помощью нейрогуморальных стимулов АНС контролирует частоту сердечбиений, сокращение и релаксацию миокарда, а также сопротивление периферических сосудов. Левожелудочковая дисфункция, возникающая при кардиоваскулярной АН, может развиваться разными путями.

Таким образом, на основании связей между кардиоваскулярной АН и функционированием левого желудочка первую следует расценивать как ранний признак дисфункции левого желудочка, даже при отсутствии соответствующей симптоматики.

Артериальная гипертензия

Повышение активности симпатического отдела нервной системы, вызванное парасимпатической дисфункцией, считается важным фактором развития артериальной гипертензии [17], особенно на ранних стадиях формирования АГ при развитии гиперкинетического типа кровообращения. Независимая от возраста связь между тахикардией и повышением АД продемонстрирована в нескольких обширных популяционных исследованиях. Сопровождающая АГ тахикардия обычно является результатом нарушения автономной регуляции сердца и расценивается некоторыми авторами как признак развития «фиксированной» гипертензии [21].

По данным суточного мониторирования АД, подтверждено наличие АГ у значительной части больных с кардиоваскулярной АН, а степень тяжести последней коррелирует с уровнем повышения САД и ДАД. В исследовании EURODIAB выявлена значительная степень корреляции между автономной дисфункцией и повышением ДАД [19].

Результаты последних лет доказали роль АНС в формировании суточного ритма колебаний уровня АД. Ночные значения АД обычно более низки, чем дневные, как у больных АГ, так и у здоровых людей. Отсутствие снижения АД в ночное время является клинически значимым нарушением, так как оно ас-

социируется с более тяжелым поражением органов-мишеней, главным образом, с развитием левожелудочковой гипертрофии, и повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Повышение САД ночью на 10 мм рт. ст. ассоциировано с возрастанием кардиоваскулярного риска на 31%. Причиной отсутствия снижения АД в ночное время считается дисбаланс симпатической и парасимпатической активности; относительное преобладание ночью симпатической иннервации. Степень изменения суточного ритма колебания уровня АД пропорциональна тяжести кардиоваскулярной АН [12].

Снижение активности АНС рассматривается как одна из причин повышения кратковременной вариабельности АД. В соответствии с выводами Oshama, повышение кратковременной вариабельности АД стимулирует прогрессирование поражения органов-мишеней, а также повышает риск смерти кардиогенной природы [16]. В частности, при изменении значений САД, измеряемого в течение дня через каждые 30 мин., превышающем 18 мм рт. ст., риск кардиогенной смерти возрастает в 2,5 раза по сравнению с изменением САД на 11,5-13,9 мм рт. ст. [14]. Степень кратковременной вариабельности АД является независимым прогностическим фактором и определяет прогноз АГ.

Внезапная смерть

Наиболее тяжелым осложнением кардиоваскулярной АН является внезапная смерть. Потенциальными причинами и механизмами внезапной смерти, ассоциированными, главным образом, с КАН, могут быть нарушения сердечного ритма, безболевой инфаркт миокарда, апноэ во сне, кардиореспираторная остановка, удлинение интервала QT, скрытая гипогликемия, диастолическая дисфункция ЛЖ, снижение уровня вариабельности ритма сердца, снижение сердечного выброса, тахикардия покоя, артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия.

Диагностика кардиоваскулярной АН

Диагностика АН представляет в отдельных случаях определенные трудности в связи с мозаичной клинической картиной. Диагноз дисфункции того или иного органа или системы в результате АН является диагнозом исключения. Имеются убедительные доказательства, что при регистрации одного симптома дисфункции АНС, в том числе на субклинической стадии, в процесс могут быть вовлечены многие органы и системы. Поражение при диабете автономных волокон, иннервирующих миокард, впервые было описано почти сто лет назад. Однако надежные и неинвазивные методы диагностики АН

разработаны и внедрены в практическую диабетологию сравнительно недавно.

1. Исследование кардиоваскулярных рефлексов (5 стандартных тестов по Ewing).

Изменение ЧСС при медленном глубоком дыхании (6 в 1 мин.). В норме ускорение ЧСС на вдохе и урежение на выдохе исчезает по мере прогрессирования недостаточности парасимпатической иннервации сердца. Разница между минимальной и максимальной ЧСС в 10 ударов и менее свидетельствует о нарушении парасимпатической иннервации сердца (норма >15).

Тест Вальсальвы. При повышении внутригрудного давления (пациент натуживается — дыхание в мунштук, соединенный с манометром, с целью поддержания давления в спирометре на уровне 40 мм.рт.ст. в течение 10-15 с.) в норме ЧСС увеличивается с последующей компенсаторной брадикардией. При нарушении парасимпатической регуляции сердечной деятельности этот феномен выпадает. Отношение величины максимального RR интервала в первые 20 с. после пробы к минимальному интервалу R-R во время пробы менее 1,20 свидетельствует о КАН.

Тест Шелонга (ортостатическая проба). Пациент спокойно лежит на спине в течение 10 мин, после чего измеряется АД. Затем пациент встает, и АД измеряется на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й и 10-й мин. Падение САД на 30 мм рт. ст. и более считается патологическим и свидетельствует о КАН с нарушением симпатической иннервации (норма <10 мм рт. ст.).

Тест 30:15. Тест основан на учащении ЧСС при вставании с максимальным значением к 15-му удару с последующим урежением ритма с минимальным значением к 30-му удару. Отношение 15-го R-R интервала к 30-му с момента начала вставания при ортопробе ниже 1,0 является диагностическим критерием КАН (норма >1,04).

Проба с изометрической нагрузкой. При сжатии динамометра в течение 3 мин до 1/3 максимальной силы руки отмечается подъем ДАД. Повышение ДАД менее чем на 10 мм рт. ст. говорит о КАН с недостаточной симпатической иннервацией (норма >16 мм рт. ст.).

У больных в возрасте около 70 лет при наличии ИБС, АГ, ХОБЛ и при регулярном приеме лекарственных препаратов результаты кардиоваскулярных тестов менее надежны в диагностике КАН. При отсутствии перечисленных факторов эти тесты оказываются полезными даже в данной возрастной группе. Результаты тестов бесспорно зависят от возраста больных, так как с возрастом вариабельность ЧСС снижается. Из всех 5 стандартных тестов диагностическая чувствительность оценки респираторной аритмии является самой высокой [19].

2. Исследование вариабельности ритма сердца.

Методы оценки вариабельности сердечного ритма:

1) анализ временных характеристик ритма (стати-

стический анализ кардиоинтервалов, вариационная пульсометрия, автокорреляционный анализ сердечного ритма);

2) анализ частотных характеристик ритма (спектральный анализ сердечного ритма);

3) нелинейные методы анализа ритма сердца (скатерограмма, энтропия).

3. Измерение скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT.

На длину интервала QT оказывает влияние тонус АНС и электрическая нестабильность миокарда. При оценке интервала QT необходимо учитывать ЧСС, в связи с чем анализируется скорректированный интервал QT (QT_к). Согласно результатам последнего мета-анализа, удлинение интервала QT является чувствительным, но не специфическим маркером КАН [27]. Измерение интервала QT и дисперсии интервала QT является недостаточным для установления диагноза КАН, но является ценным вспомогательным показателем.

4. Выявление чувствительности артериальных барорефлексов.

Артериальные барорефлексы поддерживают стабильность АД. Стимуляция барорецепторов активирует 2 основных эффекторных механизма. Активация парасимпатических волокон сердца снижает ЧСС и объем сердечного выброса, в то время как ингибирование симпатической активности снижает сопротивление периферических сосудов. Таким образом, уровень тонуса вагуса пропорционален чувствительности барорецепторов. Вагус оказывает кардиопротективное воздействие, поддерживает электрическую стабильность миокарда. Снижение активности барорецепторов является фактором риска развития кардиоваскулярной патологии; смертность после перенесенного инфаркта миокарда обратно зависит от чувствительности барорефлекса. Так как расчет последнего технически является достаточно несложным, этот показатель считается клинически значимым. Существуют несколько методов для выявления чувствительности сердечно-вагусного барорефлекса (оксфордский метод, метод спонтанных колебаний кровяного давления, метод шейной камеры, спектральный анализ).

5. Радионуклидное сканирование адренергических нейронов миокарда.

Для сканирования используется аналог гуанетидина — метайодбензилгуанетидин (MIBG), который участвует в аккумуляции норадреналина в симпатических постганглионарных нейронах. Снижение уровня поглощения или патологическое распределение поглощаемого MIBG является ранним признаком поражения адренергической иннервации миокарда. MIBG-сцинтиграфия также может использоваться для мониторинга эффективности проводимой терапии. Дороговизна MIBG-сцинти-

графии ограничивает ее применение, главным образом, научными целями [18]. Кроме того, в диагностике АН в основном используется **анкетный метод** — шкала NSC, опросник Вейна.

Лечение диабетической нейропатии

Лечение ДН включает адекватный контроль гликемии, патогенетическую и симптоматическую терапию.

Адекватный контроль гликемии. Гипергликемия запускает каскад метаболических и сосудистых нарушений, вызывающих развитие ДН. В исследовании DCCT подтверждено, что активная инсулинотерапия и строгий метаболический контроль способны снизить риск ДН у больных СД типа 1 на 64% [8]; удалось продемонстрировать тот же эффект на небольших популяциях больных СД типа 2 [19]. Вместе с тем и при интенсивной терапии СД у части больных развивалась ДН. Это, скорее всего, свидетельствует о том, что даже незначительные и кратковременные колебания гликемии могут приводить к развитию ДН.

Патогенетическая терапия. Достижение постоянной компенсации СД является необходимым, но недостаточным условием предупреждения и лечения ДН. Нервные структуры регенерируют медленно, поэтому при уже имеющейся нейропатии даже в случае достижения идеальной компенсации СД улучшение может наступить через значительный промежуток времени (до 2 лет), что диктует необходимость назначения патогенетической терапии. Для больных СД типа 2 это особенно существенно, поскольку при нем тканевые обменные нарушения детерминированы генетически и сохраняются постоянно, даже в условиях контролируемой нормогликемии, а следовательно, проведение перманентной профилактической терапии, направленной на улучшение метаболизма нервной ткани, патогенетически обосновано. Приоритетом в нашей стране и за рубежом пользуются препараты **липоевой кислоты (тиогамма)**. Их эффективность доказана (табл. 3) в ряде исследований — ALADIN, ORPIL (при периферической нейропатии), DEKAN (при кардиоваскулярной АН). Липоевая кислота является естественным мощным

Таблица 3

Исследования эффективности липоевой кислоты при ДН

Исследование	Число больных	Доза миллиграммы, мг	Длительность терапии
ALADIN	328	100/600/1200/плацебо	3 нед в/в*
ALADIN II	65	600/1200/плацебо	2 г. per os
ALADIN III	509	600 в/в /1200 per os /плацебо	3 нед в/в, затем 6 мес per os
DEKAN	73	800/плацебо	4 мес per os
ORPIL	24	1800/плацебо	3 нед per os

* внутривенно

липофильным антиоксидантом и коферментом ключевых ферментов цикла Кребса, что приводит к улучшению энергетического метаболизма нервной ткани, увеличению продукции АТФ и трансмембранного транспорта ионов вследствие активации митохондриальных окислительных процессов. Липоевая кислота увеличивает содержание в нервах нейротрофических факторов (фактор роста нервов).

В ряде рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований доказана эффективность **мильгаммы** при ДН [12, 19]. Мильгамма — препарат витаминов группы В, содержащий жирорастворимую форму В₁ — бенфотиамин. По сравнению с водорастворимыми формами витамина В₁ биологическая активность бенфотиамина выше в 8–10 раз, а возможность проникновения в нервную клетку и конвертирования в активный метаболит тиамина еще выше. Нейротропные витамины являются коферментами различных биохимических процессов, улучшают энергетику нервной клетки, способствуют энергетически оптимальной утилизации глюкозы (нивелирует отрицательный феномен глюкозотоксичности), препятствуют образованию конечных продуктов гликозилирования белков (AGE), усиливают нейротрофическую защиту нервов и способность их к регенерации. Доказана клиническая эффективность мильгаммы при лечении болей при ДН, и она широко используется с этой целью. Обезболивающий эффект мильгаммы превосходит

таковой диклофенака. В тяжелых случаях ДН возможна комбинация тиагаммы и мильгаммы, поскольку они обладают синергизмом: витамины группы В улучшают вступление липоевой кислоты в обмен веществ нейрона.

Симптоматическая терапия. При тяжелой ДН наряду с оптимизацией гликемии и назначением препаратов патогенетического действия необходимо симптоматическое лечение. При тахикардии покоя назначают селективные β-блокаторы (метопролол, бисопролол, небиволол), блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем) или препараты магния (кормагнесин, магнерот).

При ортостатической гипотензии назначают обильное питье, контрастный душ, эластичные чулки, отказ от физических нагрузок, отмена гипотензивных лекарственных средств, сон на кровати с приподнятым головным краем, рекомендуют несколько увеличить прием пищевой соли. С кровати и стула пациенту необходимо вставать медленно. При безуспешности таких мероприятий объем плазмы крови может быть увеличен путем назначения салина или флюдрокортизона. В том случае, если ортостатическая гипотензия развивается на фоне АГ, возможно назначение β-блокаторов с внутренней симпатомиметической активностью (пиндолол, окспренолол). Для ослабления проявлений ортостатической гипотензии рекомендован агонист α-рецепторов мидодрин.

Литература

1. Балаболкин М.И. и соавт. Диабетическая нейропатия, М., 2003, с. 109
2. Котов С.В. и соавт., Диабетическая нейропатия, М., 2000, с. 39
3. Редькин Ю.А. и соавт. // Качество жизни. Медицина, 2003, с. 42–47
4. Строков И. А., Новосадова М. В., Баринев А. Н., Яхно Н. Н. Клинические методы оценки тяжести диабетической полинейропатии // Неврологический журнал. 2000. № 5. С. 14–19.
5. Галстян Г.Р., Анциферов М.Б. Лечение дистальной диабетической полинейропатии РМЖ, Том 8 № 4, 2000
6. Airaksinen K.EJ. // Diabetologia 2001;44:259–66.
7. Beck MO, Silveiro SP, Friedman R, Clausell N, Gross JL. // Diabetes Care 1999;22:1745–7.
8. DCCT Research Group. // Ann Intern Med 1995; 122:561–568.
9. Di Carii MF, Bianco-Battles D, Landa ME et al. // Circulation 1999;100:813–9.
10. Gilman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. // Am Heart J 1993; 125:1148–54.
11. Huikuri HV, Jokinen V, Syvdne M et al. // Arterioscler Thromb Vase Biol 1999;19:1979–85.
12. Jermendy G. // Medicus Universalis 1995; 217–220. 15.
13. Fuller JH and the EURODIAB IDDM Study Group. // Arch Physiol Biochem 2001;109:215–22.
14. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T et al. // Hypertension 2000;36:901–6.
15. Lengyel Cs, Vdrkonyi T, Boda K, Fazekas T. // Orv Hetil 1997;138:337–41.
16. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. // Am J Hypertens 1997; 10: 77–83.
17. Monteagudo PT, Moises VA, Kohlman OJ, Ribeiro AB, Lima VC, Zanella MT. // Clin Cardiol 2000; 23:371–5.
18. Muhr-Becker D, D, Weiss M, Tatsch K, Wolfram G, Standl E, Schnell O. // Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999; 107:306–12.
19. Neuropathies/ Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy/Ed. by P.Kempe.-Springer, 2002/
20. O'Sullivan JJ, Conroy RM, McDonald K, McKenna TJ, Maurer BJ. // Br Heart J 1991;66:313–5.
21. Palatini P, Julius S. // J Hypertens 1997;15:3–7.
22. Report and Recommendation of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy // Diabetes.-1988/-№-1000.
23. Rtossing P, Breum L, Major-Pedersen A, Sato A, Winding H et al. // Diabetic Med 2001;18:199–205.
24. Sima AAE. // Diabetes Care 2000;23:724–5.
25. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J et al. // Diabetes Care 2001;24:339–43.
26. Veglio M, Borra M, Stevens LK, Fuller JH, Perm PC. // Diabetologia 1999;42:68–75.
27. Whitsel EA, Boyko EJ, Siscovick DS. // Diabetes Care 2000;23:241–7.
28. Whitsel EA, Raghunathan TE, Pearce RM, Lin D, Rautaharju PM, Lemaitre R, Siscovick DS. // Eur Heart J 2001;22:165–73.
29. Willenheimer RB, Erhardt LR, Nilsson H, Lilja B, Juul-Moller S, Sundkvist G. // Scand Cardiovasc-J 1998;32:17–22.
30. Ziegler D. // Diabetes Metab Rev 1994;10:339–83.
31. Zuanetti G, Neilson JM, Latini R, Santoro E, Maggioni AP, Ewing DJ, on behalf of GISSI-2 Investigators. // Circulation 1996;94:432–6.