А.Н. Баринов, М.В. Новосадова

Кафедра нервных болезней лечебного факультета ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва

Вегетативная невропатия при сахарном диабете: клинические проявления, диагностика и лечение

Вегетативная невропатия (ВН) — инвалидизирующее и угрожающее жизни осложнение сахарного диабета и ряда других заболеваний. Своевременная диагностика и раннее начало терапии этого состояния позволяют продлить жизнь больных и улучшить ее качество. Методика количественного вегетативного тестирования позволяет не только диагностировать ВН и выявить степень поражения вегетативных волокон, но и проследить динамику вегетативных нарушений на фоне лечения, т. е. оценить эффективность терапии кардиоваскулярной ВН.

Ключевые слова: *вегетативная невропатия, кардиоваскулярная вегетативная невропатия, опросник вегетативной дисфункции, количественное вегетативное тестирование, вариабельность сердечного ритма, высокочастотные дыхательные колебания, исследование DEKAN, тиоктацид.*

Контакты*: Алексей Николаевич Баринов* ***mmom-mc@mail.ru***

Autonomic neuropathy in diabetes mellitus: Clinical manifestations, diagnosis and treatment

A.N. Barinov, M.V. Novosadova

Department of Nervous Diseases, Therapeutic Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Autonomic neuropathy (AN) is a disabling and life-threatening complication of diabetes mellitus and a number of other diseases. The timely diagnosis of this condition and early initiation of its therapy make it possible to prolong life and to improve its quality. The quantitative autonomic testing procedure permits one not only to diagnose AN and to detect the degree of autonomic nerve fiber lesion, but also to trace a trend in autonomic disorders during treatment, i.e. to evaluate the efficiency of therapy for cardiovascular AN.

Key words: *autonomic neuropathy, cardiovascular autonomic neuropathy, autonomic dysfunction questionnaire, autonomic testing procedure, heart rhythm variability, high-frequency respiratory fluctuations, DEKAN study, Thioctacid.*

Contact*: Aleksey Nikolayevich Barinov:* ***mmom-mc@mail.ru***

Большинство периферических полиневропатий сопровождается клиническими или субклиническими признаками дисфункции вегетативной нервной системы (табл. 1). Наиболее часто поражение вегетативных волокон развивается при невропатиях «малых волокон», когда преимущественно поражаются тонкие, плохо миелинизированные А-дельта- и немиелинизированные С-волокна [1]. Вегетативная нервная система регулирует функцию висцеральных органов, гладкой мускулатуры сосудистой стенки, эндокринных и экзокринных желез, иммунной системы и трофику мягких тканей. Симптомы ее поражения включают сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, мочеполовые и терморегуляторные расстройства, а также трофические нарушения, псевдопарезы и дизрегуляцию зрачка.

Сахарный диабет (СД) является самой частой причиной вегетативной невропатии (ВН) [1–5]. При этом в популяции больных СД 1-го типа достоверная ВН выявляется в 8,5% случаев, вероятная – в 16,8%, а при СД 2-го типа – соответственно в 12,2 и 22,1% [6]. Кардиоваскулярные осложнения ВН – одна из главных причин инвалидизации и летальных исходов у больных СД. Наличие у больных СД признаков ВН увеличивает риск развития диабетической стопы и связанных с ней осложнений [7], но, что самое важное, с момента появления клинической симптоматики ВН ожидаемая смертность в течение следующих 5 лет составляет 50%. Экспериментально подтвержденные связи между предрасположенностью к летальным аритмиям и признаками повышенной симпатической или пониженной парасимпатической активности стимулировали развитие исследований количественных показателей вегетативной активности для ранней диагностики ВН. В настоящее время выявлена существенная связь между состоянием вегетативной нервной системы и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, включая внезапную смерть [8–11]. Показано, что факторами риска развития ВН являются длительное течение СД, плохой контроль уровня гликемии и мужской пол [12–15].

Основные клинические проявления кардиоваскулярной ВН – постоянная умеренная тахикардия и фиксированный пульс, ортостатическая гипотензия, безболевые ишемия и инфаркт миокарда, снижение циркадных влияний на вегетативную функцию, повышение риска возникновения сердечных аритмий вследствие увеличения симпатических влияний, диабетическая кардиомиопатия и нарушение функции миокарда, осложнения при анестезии и операции в виде неожиданной остановки дыхания и сердцебиения [2, 16–18]. Развитие тахикардии в начале заболевания связано с поражением блуждающего нерва при относительном преобладании активности симпатического отдела вегетативной нервной системы [19–21]. По мере прогрессирования ВН снижается активность и симпатического отдела, что может сопровождаться исчезновением тахикардии. На этой стадии тахикардия отсутствует, а в ответ на функциональные пробы и эмоциональный стресс выявляется так называемое денервированное сердце.

Таблица 1. *Периферические ВН*

Периферические ВН
Диабетическая
Амилоидная
Синдром Гийена—Барре
Острые и подострые автономные невропатии
Аутоиммунные и паранеопластические невропатии: анти-Hu-антитела (1-й тип антинейрональных нуклеарных антител ANNA-1) антитела к клеткам Пуркинье 2-го типа (PCA 2) CRMP 5 нейрональные антитела к никотиновым и ацетилхолиновым рецепторам антитела к кальциевым каналам P/Q-типа антитела к ацетилхолиновым рецепторам паранеопластические невропатии невропатии, связанные с заболеваниями соединительной ткани (болезнью Шегрена, системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, смешанными заболеваниями соединительной ткани)
Наследственные невропатии: сенсовегетативные болезнь Фабри синдром Альгров индейская невропатия индейцев навахо болезнь Танжера множественная эндокринная неоплазия, тип 2b
Инфекционные заболевания: болезнь Чага ВИЧ-индуцированные невропатии ботулизм лепра дифтерия
Токсические невропатии: органические растворители акриламид соли тяжелых металлов вакор винкристин цисплатин таксол доксорубицин цитозин арабинозид пергексилина малеат амиодарон пентамидин препараты золота подофиллин токсины морских гадов

Безболевые ишемия или инфаркт миокарда регистрируются у 45–65% больных с ВН по сравнению с 4% пациентов с СД без ВН. Отсутствие характерных клинических признаков нарастающей ишемии является фактором риска формирования инфаркта миокарда и внезапной смерти. Механизм развития безболевой ишемии комплексный. В его основе лежат дисфункция кардиальных афферентных нервных волокон и измененный порог болевой чувствительности. Показано, что кардиальная форма автономной невропатии является четким прогностическим фактором безболевой ишемии миокарда [11]. Наличие кардиоваскулярной ВН рассматривается как прогностически неблагоприятный критерий для развития терморегуляторных и судомоторных нарушений, мочеполовых расстройств и других осложнений СД, например диабетической ретинопатии и инсулинрезистентности [22].

Поскольку кардиоваскулярная ВН имеет большое медико-социальное значение, выявление вегетативной дисфункции – одна из наиболее приоритетных задач современной неврологии и диабетологии. Существует ряд опросников [23, 24] для определения вегетативной дисфункции (табл. 2), но все они являются субъективными, поэтому данные, полученные при их использовании, носят ориентировочный характер и не могут служить для верификации диагноза ВН. Для более точной диагностики этого заболевания применяют инструментальные методы исследования.

Наиболее характерными признаками кардиоваскулярной ВН на ЭКГ являются дисперсия интервала *S–T*, удлинение интервала *Q–T*, инверсия положительного зубца *T*, псевдокоронарный подъем сегмента *ST* [25, 26]. Однако эти изменения появляются на ЭКГ в поздних стадиях заболевания, когда терапия ВН уже малоэффективна.

Для начальной диагностики ВН наиболее широкое распространение получил метод 5 стандартных тестов по D.J. Ewing [14, 27]:

1) изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) при медленном глубоком дыхании (6 в минуту). Наблюдаемое в норме ускорение ЧСС на вдохе и урежение на выдохе исчезает по мере прогрессирования недостаточности парасимпатической иннервации сердца. Разница между минимальной и максимальной ЧСС ⩽10 ударов свидетельствует о нарушении парасимпатической иннервации сердца (норма >15);

2) тест Вальсальвы. При повышении внутрилегочного давления (пациент натуживается – дыхание в мундштук, 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 развитием последующей компенсаторной брадикардии. При нарушении парасимпатической регуляции сердечной деятельности этот феномен выпадает. Отношение величины максимального интервала *R–R* в первые 20 с после пробы к минимальному интервалу *R–R* во время пробы <1,20 свидетельствует о наличии у больного ВН;

3) тест Шелонга (ортостатическая проба). Пациент спокойно лежит на спине в течение 10 мин, после чего измеряют АД. Затем пациент встает и АД измеряют на 2; 4; 6; 8 и 10-й минутах. Снижение АД на 30 мм рт. ст. и более считается патологическим и свидетельствует о ВН с нарушением симпатической иннервации (норма <10 мм рт. ст.);

Таблица 2. *Шкала невропатических симптомов и изменений*

Вегетативные (автономные) симптомы	Да/Нет	Степень тяжести (+, ++, +++)	Изменения симптома (без изменений, лучше, хуже; +; ++; +++; -; - -; - - -)
1. Предобморочное или обморочное состояние при вставании или долгом стоянии, не связанное с приемом сосудорасширяющих препаратов или психологическим стрессом (например, видом крови)			
2. Повторяющаяся тошнота с рвотой непереваренной пищей, особенно по утрам, не связанная с желудочно-кишечными заболеваниями			
3. Персистирующая диарея, особенно ночью, не связанная с заболеваниями кишечника			
4. Потеря контроля над мочевым пузырем, не связанная с гинекологическими проблемами у женщин или заболеваниями предстательной железы у мужчин			
5. Потеря контроля над прямой кишкой, не связанная с ее заболеваниями			
6. Отсутствие эрекции, не связанное с приемом лекарств или операцией на предстательной железе			
7. Отсутствие эякуляции, не связанное с приемом лекарств или операцией на предстательной железе			
8. Сухость глаз, не связанная с лекарственными препаратами или глазными болезнями			
9. Сухость во рту, не связанная с приемом лекарств или заболеваниями полости рта			

Примечание. Заполняется врачом. Каждый симптом оценивается по ряду характеристик. При наличии конкретного симптома в анкете нужно дать однозначный ответ «да» или «нет. При оценке степени выраженности симптома ставят + (симптом слабо выражен); ++ (умеренно выражен); +++ (значительно выражен). При оценке изменений симптома для обозначения улучшения ставят + (незначительное); ++ (умеренное); +++ (значительное); для обозначения ухудшения ставят – (незначительное); – – (умеренное); – – – (значительное) или без изменений.

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

5) проба с изометрической нагрузкой. При сжатии динамометра в течение 3 мин до 1/3 максимальной силы руки отмечается подъем диастолического АД (ДАД). Повышение ДАД <10 мм рт. ст. указывает на ВН с недостаточной симпатической иннервацией (норма >16 мм рт. ст.).

Эти тесты уже несколько десятилетий считаются «золотым стандартом» диагностики ВН [21], их использования достаточно для выявления раннего, субклинического поражения вегетативной нервной системы.

Тем не менее ввиду их недостаточной чувствительности и специфичности (нормальные показатели этих тестов значительно варьируют в зависимости от возраста, пола и индекса массы тела) применяют стратифицированный вариант диагностики ВН – количественное вегетативное тестирование (КВТ). В основе КВТ лежит методика регистрации и оценки высокочастотных дыхательных колебаний сердечного ритма, предложенная T. Wheeler и P.J. Watkins [28]. Пациент лежит спокойно, проводится фоновая запись ЭКГ. Затем его просят дышать глубоко и регулярно с частотой 6 раз в минуту (5 с – вдох и 5 с – выдох). КВТ представляет собой исследование вариабельности ритма сердца, выполняемое синхронно глубокому дыханию с частотой 6 дыханий в минуту (рис. 1). При такой частоте дыхания в наибольшей степени стимулируется блуждающий нерв, поэтому пробу используют для оценки реактивности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [29–31].

У здоровых интервал времени от начала цикла одного сердечного сокращения до начала другого неодинаковый, он постоянно меняется. Первым это обнаружил A. Haller в 1760 г. [32]. Периодические составляющие вариабельности ритма сердца, выделенные на основании кратковременных записей в состоянии покоя, представлены высоко-, низко- и очень низкочастотными колебаниями, как правило, имеющими периодичность 0,2–0,4; 0,04–0,15 и 0,003–0,04 Гц соответственно (табл. 3) Для их обнаружения оптимальным является спектральный анализ ритма сердца с использованием преобразования Фурье (рис. 2). Низкочастотные колебания связаны с активностью постганглионарных симпатических волокон и отражают модуляцию сердечного ритма симпатической нервной системой. Генез очень низкочастотных колебаний до сих пор неясен и, вероятнее всего, связан с влиянием надсегментарных (в первую очередь гипоталамических) центров вегетативной регуляции. Высокочастотные колебания сопряжены с дыханием и отражают

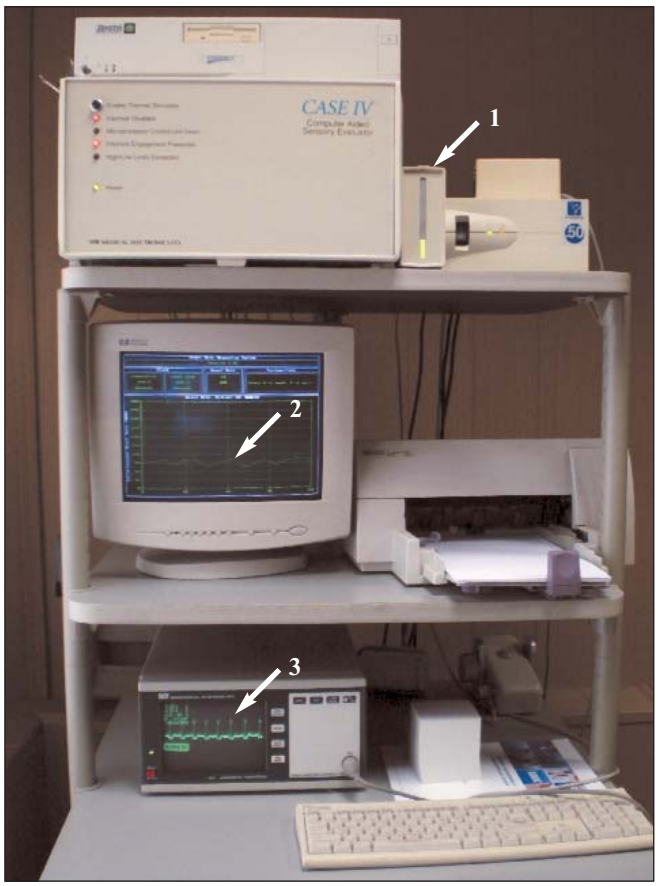

Рис. 1. *Прибор для КВТ. 1 – регулятор частоты дыхания (пациент делает максимально глубокий вдох, когда столбик поднимается вверх, и выдох при опускании столбика вплоть до угасания); 2 – кардиоинтервалограмма на мониторе компьютера; 3 – ЭКГ на экране осциллографа*

преимущественно влияния парасимпатической системы на сердечную мышцу. Именно эти высокочастотные колебания и анализируются в процессе КВТ.

Объяснение механизма взаимосвязи высокочастотных дыхательных колебаний с изменением длительности *R–R*-интервалов остается одной из нерешенных задач современной физиологии – на сегодня этот механизм окончательно не расшифрован. Достоверно установлено лишь то, что эфферентным звеном в этом случае является блуждающий нерв [33]. Доказательством этого положения служит исчезновение дыхательной модуляции сердечного ритма после назначения блокаторов м-холинорецепторов или тотальной перерезки блуждающего нерва [34].

Считается, что влияние дыхания на вариабельность сердечного ритма проявляется не прямыми изменениями тонуса вагуса при вдохе и выдохе, а усилением респираторно-зависимой вагусной модуляции сердечного ритма. Существует несколько гипотез самого процесса образования дыхательной модуляции сердечного ритма. Согласно первой из них изменение ЧСС осуществляется по механизму аксон-рефлекса: при вдохе происходит возбуждение рецепторов растяжения легких, которое затем передается по блуждающему нерву к сердцу. Процесс возбуждения не выходит за пределы одного аксона и благодаря антидромному проведению приводит к выбросу биологически активных веществ в волокнах, вызывающих соответствующие реакции этого или соседнего органа, находящегося в той же зоне иннервации [35].

По второй гипотезе, напротив, ведущим является центральный механизм [36]. Возбуждение нейронов дыхательного центра, генерирующих потенциалы в ритме дыхания, передается преганглионарным кардиомоторным вагусным нейронам, во время вдоха происходит торможение, а во время выдоха – возбуждение этих структур. В соответствии с вагусным ритмом ЧСС на вдохе возрастает, на выдохе – уменьшается. Гипотеза объясняет такие известные феномены, встречающиеся при анализе высокочастотных компонентов вариабельности сердечного ритма, как несовпадение частоты высокочастотного пика и частоты дыхания, или происходящее во время вдоха уменьшение ЧСС, а не ожидаемое ее увеличение. Процесс этот можно объяснить тем, что возбуждение дыхательного центра передается сосудодвигательному через группы специальных нейронов (в ретикулярной формации продолговатого мозга), которые могут изменять частоту разрядов, а также вызывать фазовый сдвиг вплоть до противоположного.

Следующая гипотеза объясняет возникновение дыхательной аритмии вследствие барорецепторного механизма [37]. Дыхание механически изменяет сопротивление сосудов малого круга, что сказывается на величине ударного объема и как результат – на амплитудах дыхательных волн АД. Последнее отражается на потоке импульсов артериальных барорецепторов и, следовательно, потоке разрядов, идущих по вагусным волокнам к синусовому узлу.

Еще одна из существующих гипотез связывает механизм возникновения дыхательной аритмии с изменением газового состава крови. Предполагают, что увеличение концентрации углекислого газа приводит к активации не только дыхательного, но и сосудодвигательного центра. Вследствие этого происходит вдох и увеличивается ЧСС. В пользу этой гипотезы свидетельствуют данные ряда авторов [38], исследовавших кардиореспираторные взаимоотношения в зависимости от содержания в крови кислорода и углекислого газа. Кроме того, во время дыхательного цикла изменяется кровенаполнение предсердий, что также может влиять на сердечные сокращения. Проведение КВТ имеет ряд методологических особенностей. Не следует требовать слишком больших усилий от обследуемого, так как это может привести к активации не парасимпатического, а симпатического отдела вегетативной системы. При данном варианте проведения пробы оценивают разницу между максимальной и минимальной ЧСС во время дыхательного цикла, или экспираторно-инспираторное отношение.

С ростом частоты дыхания экспираторно-инспираторное отношение падает (включаются симпатические модулирующие влияния – LF/HF растет). Резонансной в системе сердце – легкие является частота дыхания 5–6 циклов в минуту. Существует линейная связь между изменчивостью сердечного ритма и объемом легких: экспираторно-инспираторное отношение возрастает с увеличением глубины дыхания. Проба Вальсальвы, проба с глубоким дыханием, ортостатическая проба повышают экспираторно-инспираторное отношение в положении стоя, пробы с глубоким дыханием и охлаждением лица – в положении лежа, а блокада бета-адренергических рецепторов (введение пропранолола и других бета-адреноблокаторов) при модуляции дыхания с собственной частотой существенно не влияет на экспираторно-

Таблица 3. *Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма*

1. **Высокочастотные колебания** (ВЧ, или high frequency – HF) – колебания ритма сердца с частотой 0,15–0,40 Гц. Мощность в этом диапазоне в основном связана с дыхательными движениями и отражает вагусный контроль сердечного ритма (парасимпатическая активность)
2. **Низкочастотные колебания** (НЧ, или low frequency – LF) – часть спектра в диапазоне частот 0,04–0,15 Гц. Имеют смешанное происхождение. На мощность в этом диапазоне влияют изменения как симпатической (преимущественно), так и парасимпатической активности. Механизм этих колебаний имеет барорефлекторную природу
3. **Очень низкочастотные колебания** (very low frequency – VLF) – их диапазон составляет 0,003–0,04 Гц, а при 24-часовой записи определяются и сверхнизкочастотные колебания (ULF). Физиологические факторы, влияющие на них, неясны (предположительно ренин-ангиотензин-альдостероновая система, концентрация катехоламинов в плазме, системы терморегуляции и др.)
4. **Симпатовагальный индекс** (LF/HF) характеризует соотношение, или баланс, симпатических и парасимпатических влияний на ритм сердца
5. **Мощность в диапазоне высоких частот**, выраженная в нормализованных единицах (HFn), вычисляют по формуле: $HFn = \frac{HF}{Total - VLF} \times 100.$ Характеризует относительный вклад парасимпатических влияний на ритм сердца
6. **Мощность в диапазоне низких частот**, выраженная в нормализованных единицах (LFn), вычисляют по формуле: $LFn = \frac{LF}{Total - VLF} \times 100.$ Характеризует относительный вклад симпатических влияний на ритм сердца
7. **Общая мощность спектра**, или полный спектр частот, характеризующих вариабельность сердечного ритма (Total power – TP) – это мощность от 0,003 до 0,40 Гц. Отражает суммарную активность вегетативного воздействия на сердечный ритм. При этом увеличение симпатических влияний приводит к уменьшению TP, а активация вагуса – к обратному действию

инспираторное отношение [33]. При увеличении массы тела на 10% отмечается значительное уменьшение экспираторно-инспираторного отношения, а при ее снижении – его возрастание [39]. При выполнении поиска в памяти и решении арифметических задач все параметры вариабельности сердечного ритма значительно уменьшаются, эти изменения связаны с уменьшением вагусной модуляции. Под влиянием умственной нагрузки происходит значительное уменьшение экспираторно-инспираторного отношения даже при модулированном дыхании [40]. После 20-минутной физической нагрузки и последующего 20-минутного отдыха реакция сердечного ритма на умственную нагрузку снижается. Вообще физические упражнения и занятия спортом способствуют урежению ЧСС и повышению вариабельности ритма сердца, причем, что особенно важно, за счет высокочастотных колебаний. Детренированность, ухудшение физического самочувствия, как правило, связаны с ростом ЧСС и падением вариабельности сердечного ритма, вялыми реакциями на физический и иные виды стресса. Эти изменения вариабельности сердечного ритма у детренированных людей являются прямым следствием и диагностическим признаком падения вегетативного тонуса. Психологический стресс индуцирует заметные изменения вегетативного баланса – в условиях тревоги показатели экспираторно-инспираторного отношения выше, чем в покое [41]. Также парасимпатическая активность и, соответственно, высокочастотные колебания увеличиваются в ночное время, во сне и под влиянием гипноза, при этом симпатическая модуляция вариабельности сердечного ритма (низкочастотные колебания) уменьшается, причем эти изменения коррелируют со степенью гипнабельности [42]. Курение значительно сказывается на показателях вариабельности сердечного ритма. Уже через 3 мин после выкуривания первой сигареты кардиореспираторное отношение падает, при этом

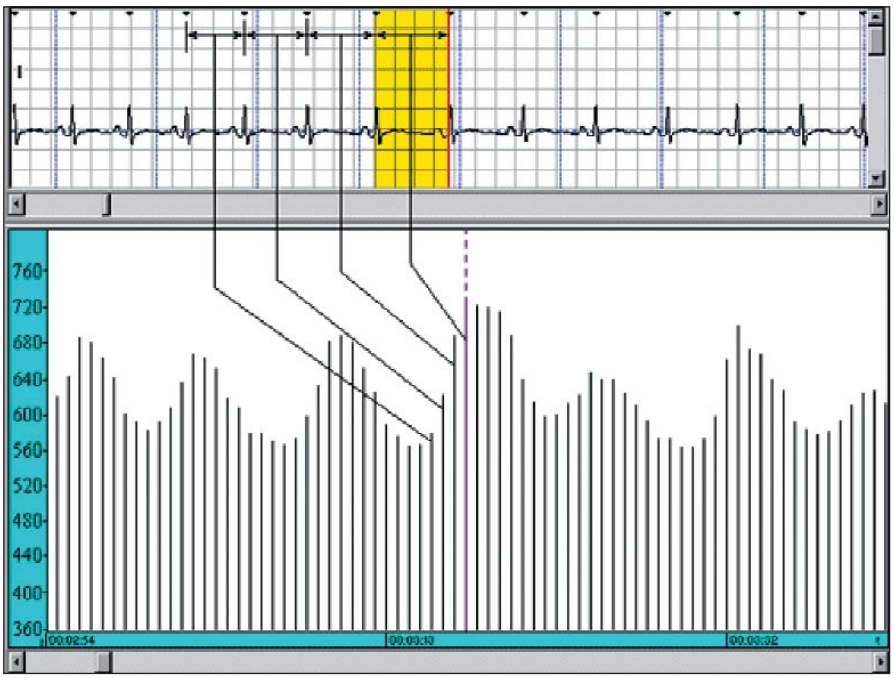

Рис. 2. *Преобразование ЭКГ в кардиоинтервалограмму*

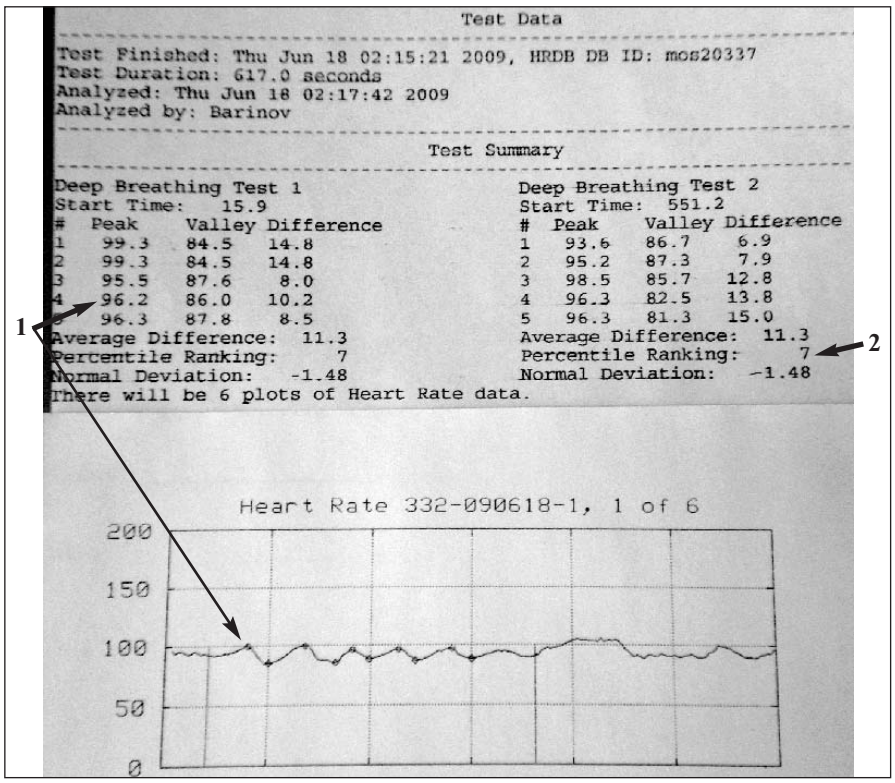

Рис. 3. *Протокол КВТ. 1 – значения ЧСС при глубоком вдохе (нижняя стрелка показывает значение ЧСС при максимальном вдохе на кардиоинтервалограмме), правее – значения ЧСС при глубоком выдохе, еще правее – показатели разницы ЧСС между вдохом и выдохом (экспираторно-инспираторное отношение); 2 – среднее арифметическое экспираторно-инспираторного отношения (верхняя строчка); перцентили (средняя строчка) – количественно показывают отклонение экспираторно-инспираторного отношения от нормы: 0–1 перцентиль – выраженная ВН, от 2 до 5 – умеренная ВН, от 6 до 95 – норма, от 96 до 100 – повышенная парасимпатическая активность (может наблюдаться при нейроциркуляторной дистонии); 50 – абсолютная среднестатистическая норма, на основании которой рассчитывают среднее квадратичное отклонение результатов (нижняя строчка)*

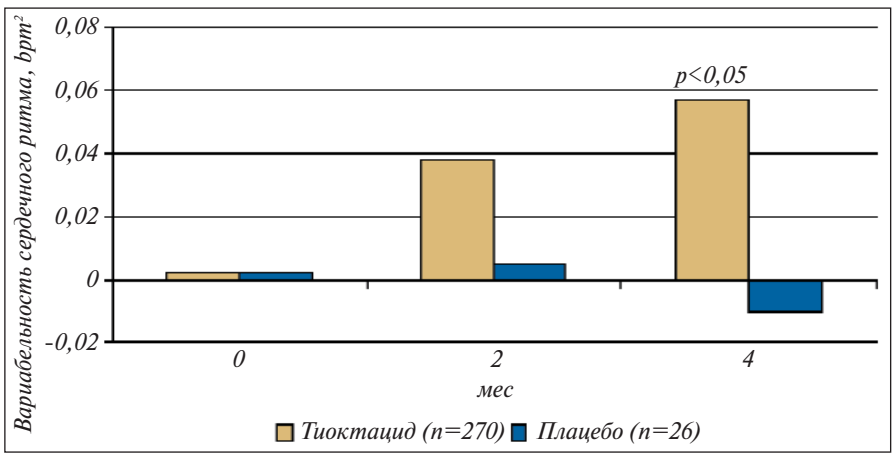

Рис. 4. *Изменение вариабельности сердечного ритма у больных диабетической ВН в динамике на фоне приема 800 мг/сут тиоктацида или плацебо в ходе двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования DEKAN*

мощность низкочастотных колебаний, модулируемых симпатическим отделом вегетативной нервной системы, заметно возрастает. Эти изменения более существенны в положении стоя. К исходному уровню показатели возвращаются не ранее чем через 10 мин. При длительном курении указанные изменения вариабельности сердечного ритма стойко закрепляются [43]. Кокаин увеличивает ЧСС и уменьшает высокочастотные колебания сердечного ритма [44]. Прием алкоголя сопровождается некоторым уменьшением вариабельности сердечного ритма. У непьющих через 1 ч после приема алкоголя обнаруживаемые изменения более значительны, чем у регулярно принимающих алкоголь. В целом алкоголь воздействует на оба звена (симпатическое и парасимпатическое) вегетативной нервной системы. Рост ЧСС под влиянием алкоголя объясняется снижением парасимпатической активности [45]. Все эти факторы, оказывающие действие на вегетативную активность, необходимо учитывать при проведении КВТ и анализе ее результатов.

Снижение параметров вариабельности сердечного ритма не только несет прогностически негативную информацию, но и предваряет клинические проявления ВН при СД. Кардиоваскулярная ВН при СД характеризуется в первую очередь поражением парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, что выражается в снижении высокочастотного компонента вариабельности сердечного ритма (экспираторно-инспираторного соотношения) [19, 20]. По мере прогрессирования ВН выявляется поражение не только высокочастотных, но и низкочастотных компонентов вариабельности сердечного ритма у больных СД [25, 46]. Таким образом, проявления ВН затрагивают оба эфферентных звена вегетативной нервной системы — симпатические и парасимпатические нервные волокна [47], однако, учитывая более раннее и более значимое поражение парасимпатических нервных волокон при СД, количественную оценку состояния вегетативной нервной системы при диабетической ВН целесообразно проводить именно по низкочастотному компоненту вариабельности сердечного ритма [30, 31, 48, 49]. Обладая высокой чувствительностью и се-

лективностью, методика КВТ позволяет диагностировать ВН уже на доклиническом этапе и количественно (в перцентилях) определять степень вегетативного дефицита (рис. 3), что особенно важно для контроля эффективности лечения [21]. Таким образом, КВТ может использоваться для раннего выявления дисфункции тонких волокон при ВН.

Несмотря на значительные достижения в понимании патогенеза и развитии методов диагностики поражения периферических нервов, проблема лечения ВН остается в центре внимания клиницистов и фармакологов. До настоящего времени не разработано метода лечения, который стал бы «золотым стандартом» эффективности терапии ВН [50].

Базисная терапия ВН при СД кардинально не отличается от терапии сенсомоторной диабетической полиневропатии. На первом месте стоит компенсация СД. Гипергликемия запускает каскад метаболических и сосудистых нарушений, вызывающих развитие сенсомоторной диабетической невропатии и ВН. В связи с этим первоочередной задачей должно быть снижение уровня сахара до величин, близких к норме [13]. Однако даже жесткий контроль уровня гликемии не всегда гарантирует отсутствие осложнений СД со стороны нервной системы, хотя, безусловно, замедляет их развитие [13, 51].

При гипергликемии множество процессов (оксидативный стресс, усиленное образование конечных продуктов избыточного гликирования белков, активация перекисного окисления липидов, индуцибельной NO-синтазы) приводит к избыточному образованию свободных радикалов – молекул, обладающих повышенной реагентной способностью. Свободные радикалы нарушают целостность клеточных структур, в первую очередь эндотелия, вызывая эндоневральную гипоксию и развитие невропатии при СД. Активность собственной антиоксидантной системы организма («ловушки» свободных радикалов – ферменты супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион и др.) при СД снижается, что обусловливает необходимость применения экзогенных антиоксидантов для преодоления окислительного стресса [52]. Первое место среди антиоксидантов и вообще препаратов, использующихся для патогенетического лечения диабетической невропатии, занимает альфа-липоевая (тиоктовая) кислота – естественный липофильный антиоксидант. Оптимальным считается назначение в начале лечения внутривенного капельного введения альфа-липоевой кислоты (600 мг на 200 мл физиологического раствора) в течение 15 дней с последующим приемом 600 мг препарата в виде таблеток 1 раз в день за 30–40 мин до еды в течение 3 мес [3, 53–55].

Наш опыт включает динамическое наблюдение 120 пациентов с СД 1-го и 2-го типов и периферической сенсомоторной невропатией с целью выявления и оценки степени выраженности кардиоваскулярной ВН. КВТ проводили с помощью прибора CASE IV в рамках двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого клинического исследования SYDNEY I [53, 54]. У 41 пациента выявлена выраженная кардиоваскулярная ВН (0–1 перцентиль), у 5 – умеренная ВН (2–5 перцентилей). Таким образом, в группе пациентов с диагностированной периферической

Тиоктацид®

Единственное патогенетическое средство в лечении диабетической полиневропатии

Уникальный по эффективности и безопасности оригинальный препарат α–липоевой кислоты:

- быстро купирует все основные невропатические симптомы, улучшает невропатический дефицит;
- Тиоктацид® БВ – единственная лекарственная форма α–липоевой кислоты, у которой отсутствуют выраженные колебания концентрации в плазме крови;
- Тиоктацид® показал эффективность и безопасность в многоцентровых рандомизированных плацебо–контролируемых исследованиях.

Представительство ООО «Меда Фармасьютикалс Швейцария Гмбх»
125167, г. Москва, Нарышкинская аллея, д. 5, стр. 2
Тел.: +7 (495) 748-51-93, факс: +7 (495) 748-51-94
www.medapharma.ru, www.itb-thioctacid.ru
MEDA

полиневропатией более 34% имели кардиоваскулярную ВН. Такая высокая распространенность ВН в исследуемой группе с неравномерным распределением в сторону более тяжелого течения может объясняться строгими критериями включения пациентов в исследование (выраженные нейрофизиологические изменения по данным электронейромиографии или КВТ). В дальнейшем пациенты были рандомизированы в 2 группы и в течение 3 нед получали курс лечения либо тиоктацидом 600 мг/сут либо плацебо внутривенно капельно. Из группы выраженной невропатии 22 пациента получали плацебо и 19 – тиоктацид. Из 5 больных с умеренной кардиоваскулярной ВН 1 получал плацебо и 4 – тиоктацид. Повторное КВТ проводили через 4 нед после первого теста. В группе с выраженной кардиоваскулярной ВН наблюдались следующие результаты: из 19 больных, леченных тиоктацидом, улучшение выявлено у 5 (26,3%), причем у 2 из них параметры КВТ нормализовались. Из 22 пациентов, получавших плацебо, улучшение отмечено у 2 (9%). В группе пациентов, леченных тиоктацидом, не наблюдалось отрицательной динамики показателей КВТ за 4 нед, в то время как в группе плацебо ухудшение параметров выявлено в 3 случаях. В группе умеренной ВН (5 пациентов) у 1 обследованного, получавшего плацебо, не отмечено изменений, в то время как у 2 из 4 больных, которым назначали тиоктацид, наблюдалась положительная динамика с нормализацией показателей КВТ. Таким образом, результаты обследования продемонстрировали улучшение параметров вариабельности сердечного ритма на фоне инфузионной терапии тиоктацидом в дозе 600 мг/сут в течение 15 дней, что объективно свидетельствует об уменьшении выраженности кардиоваскулярной ВН.

Наши результаты коррелируют с результатами рандомизированного плацебоконтролируемого исследования DEKAN (рис. 4), которое продемонстрировало улучшение вариабельности сердечного ритма у пациентов с ВН при СД 2-го типа на фоне лечения тиоктацидом в таблетированной форме в дозе 800 мг/сут в течение 4 мес [56].

Витамины группы В также способны оказывать патогенетическое действие на развитие невропатии при СД, например, усиливая нейротрофическую защиту нерва и способность нерва к регенерации [2–4, 6].

Наиболее сложной задачей терапии ВН является симптоматическое лечение ортостатической гипотензии, встречающейся у 1–3,4% больных СД. С этой целью используют минералокортикоиды (флудрокортизон ацетат в дозе 0,1–1 мг/сут). К препаратам второго ряда, применяемым в качестве дополнительной терапии ВН при неэффективности флудрокортизона или в качестве монотерапии при невозможности его назначения, относят симпатомиметики (эфедрин, фенилпропаноламин, фенилэфрин, метилфенидат, декстроамфетамин, тирамин, мидодрин, клонидин, иохимбин, DL-дегидроксифенилсерин). Синтетические аналоги вазопрессина (десмопрессина ацетат, лизин-вазопрессин), эритропоэтин, кофеин и ингибиторы циклооксигеназы (индометацин, флурбипрофен, ибупрофен, напроксен) относят к дополнительным препаратам, не используемым в качестве монотерапии [2]. Существуют нефармакологические методы лечения этого состояния:

- медленное, постепенное изменение положения тела;
- избегание напряжения, натуживания и изометрических упражнений;
- использование компенсаторных физических упражнений;
- отмена гипотензивных лекарственных средств;
- сон с приподнятым изголовьем;
- диета с высоким содержанием натрия (поваренной соли);
- специально разработанные комбинезоны, сдавливающие нижнюю часть тела.

Таким образом, ВН при СД – сложная медико-социальная проблема, так как лечение этой весьма распространенной патологии эффективно лишь на ранних стадиях. Поэтому для сохранения нормального качества жизни больных СД требуется регулярное (1 раз в год) неврологическое обследование, а при выявлении поражения вегетативной нервной системы – как можно более раннее назначение патогенетической (альфа-липоевая кислота), а в более поздних стадиях – и симптоматической (минералокортикоиды, симпатомиметики) терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Freeman R. Autonomic Peripheral Neuropathy. In: Neurologic Clinics 2007;25(1):277–301.
2. Баринов А.Н., Строков И.А. Диабетическая невропатия. Неврол журн 2000;5(5):47–55.
3. Верткин А.Л., Ткачева О.Н. Диабетическая автономная нейропатия: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009;176 с.
4. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая невропатия. М.: Медицина, 2000;71 с.
5. Прихожан В.М. Нарушения иннервации внутренних органов при сахарном диабете. Сов мед 1978;6:99–104.
6. Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Антиоксидантная терапия диабетической полинейропатии. Фарматека 2010;7(201):48–52.
7. Elliott J. Large-fiber dysfunction in diabetic peripheral neuropathy is predicted by cardiovascular risk factors. Diabetes Care 2009;32(10):1896–900.
8. Lacigova S. Influence of cardiovascular autonomic neuropathy on atherogenesis and heart function in patients with type 1 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2009;83(1):26–31.
9. Maser R.E., Mitchell B.D., Vinik A.I. et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care 2003;26(6):1895–901.
10. O'Brien I.A., McFadden J.P., Corrall R.J. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. Q J Med 1991;79:495–502.
11. Rathmann W., Ziegler D., Jahnke M. et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. Diabet Med 1993;10(9):820–4.
12. Прихожан В.М. Особенности развития диабетической невропатии в зависимости от пола больных сахарным диабетом. Пробл эндокринол 1977;23(5):11–6.
13. Factors in development of diabetic neuropathy. Baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of Diabetic Control and Complications Trial (DCCT). Diabetes 1988;37:476–81.
14. Lacigova S. Could we predict asymptomatic cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetic patients attending out-patients clinics? Wien Klin Wochenschr 2007;119(9–10):303–8.
15. Ninkovic A.V. Cardiovascular autonomous dysfunction in diabetics: the influence of disease duration, glycoregulation degree and diabetes type. Srp Arh Celok Lek - 01-SEP-2008;136(9–10):488–93.
16. Collado Marquez S. Diabetic autonomic neuropathy diagnosed in primary care in patients with type 2 diabetes. Aten Primaria 2008;40(10):511–5.

17. Rabbone I. Early cardiovascular autonomic dysfunction, beta cell function and insulin resistance in obese adolescents. Acta Biomed 2009;80(1):29–35.
18. Schmid H. Cardiovascular impact of the autonomic neuropathy of diabetes mellitus. Arq Bras Endocrinol Metabol 2007;51(2):232–43.
19. Bellavere F., Bosello G., Cardone C. et al. Evidence of early impairment of parasympathetic reflexes in insulin dependent diabetics without autonomic symptoms. Diabete Metab 1985;11:152–6.
20. Ewing D.J., Clarke B.F. Autonomic neuropathy: its diagnosis and prognosis. Clin Endocrinol Metab 1986;15:855–88.
21. Low P.A., Walsh J.C., Huang C.Y. et al. The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy: a clinical and pathological study. Brain 1975;98:341–56.
22. Anan F. Diabetic retinopathy is associated with insulin resistance and cardiovascular autonomic dysfunction in type 2 diabetic patients. Hypertens Res 2009;32(4):299–305.
23. Строков И.А., Баринов А.Н., Новосадова М.В. и др. Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии. Неврол журн 2000;5(5):14–9.
24. Grant. J.A., O'Brien P., Dyck P.J. Neuropathy test and normative results. Diabetic Neuropathy. Eds. P.J. Dyck and P.K. Thomas. Philadelphia: W.B. Saunders 1999;123–34.
25. Freeman R., Saul J.P., Roberts M.S. et al. Spectral analysis of heart rate in diabetic neuropathy. Arch Neurol 1991;48:185–90.
26. Javorka M. Recurrences in heart rate dynamics are changed in patients with diabetes mellitus. Clin Physiol Funct Imaging 2008;28(5):326–31.
27. Ewing D.J., Martin C.N., Young R.J. et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. Diabetes Care 1985;8:491–8.
28. Wheeler T., Watkins P.J. Cardiac denervation in diabetes. Br Med J 1973;4:584–6.
29. Bernardi L., Calciati A., Marti G. et al. Bedside diagnosis of cardiac autonomic damage by computerized analysis of heart rate-respiration relationship. Acta Diabetol Lat 1986;23:141–54.
30. Pfeifer M.A., Cook D., Brodsky J. et al. Quantitative evaluation of cardiac parasympathetic activity in normal and diabetic man. Diabetes 1982;31:339–45.
31. Stangstromlberg E.V., Nogues M.A. Automatic analysis of heart rate variation: I. Method and reference values in healthy controls. Muscle Nerve 1989;12:993–1000.
32. Haller A. Elementa physiologiae corporis humani: In 8 t. Lausanne: S. d' Arnay, 1760;2:330–2.
33. Hayano J., Mukai S., Sakakibara M. Effects of respiratory interval on vagal modulation of heart rate. Am J Physiol 1994;267(1 Pt 2): H33–H40.
34. Akselrod S.D., Gordon D., Ubel F.A. et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. Science 1981;213(4503):220–2.
35. Ноздрачев А.Д. Аксон-рефлекс. Новые взгляды в старой области. Физиол журн 1995;81(11):136–44.
36. Montano N., Gnecchi Ruscone T., Porta A. et al. Presence of vasomotor and respiratory rhythms in the discharge of single medullary neurons involved in the regulation of cardiovascular system. J Auton Nerv Syst 1996;57(1/2):116–22.
37. Хаютин В.М., Лукошкова Е.В. Спектральный анализ колебаний частоты сердцебиений: физиологические основы и осложняющие его явления. Рос физиол журн 1999;85(7):893–908.
38. Lucy S.D., Hughson R.L., Kowalchuk J.M. et al. Body position and cardiac dynamic and chronotropic responses to steady-state isocapnic hypoxaemia in humans. Exp Physiol 2000;85(2):227–37.
39. Hirsch J., Mackintosh R., Leibel R.L. Nutritionally-induced changes in parasympathetic function. Brain Res Bull 1991;27(3–4):541–2.
40. Negoescu R.M., Csiki I.E., Pafnote M. et al. Cortical control of sinus arrhythmia in man studied by spectral analysis. Integr Physiol Behav Sci 1993;28(3):226–38.
41. Fuller B.F. The effects of stress-anxiety and coping styles on heart rate variability. Int J Psychophysiol 1992;12(1):81–6.
42. DeBenedittis G., Cigada M., Bianchi A. et al. Autonomic changes during hypnosis: a heart rate variability power spectrum analysis as a marker of sympatho-vagal balance. Int J Clin Exp Hypn 1994;42(2):140–52.
43. Sega S., Jager F., Kiauta T. A comparison of cardiovascular reflex tests and spectral analysis of heart rate variability in healthy subjects. Clin Auton Res 1993;3(3):175–82.
44. Billman G.E., Lappi M.D. Effects of cocaine on cardiac vagal tone before and during coronary artery occlusion: cocaine exacerbates the autonomic response to myocardial ischemia. J Cardiovasc Pharmacol 1993;22(6):869–76.
45. Murata K., Araki S., Yokoyama K. et al. Autonomic neurotoxicity of alcohol assessed by heart rate variability. J Auton Nerv Syst 1994;48(2):105–11.
46. Tomaseth K., Cobelli C., Bellavere F. et al. Heart rate spectral analysis for assessing autonomic regulation in diabetic patients. J Auton Nerv Syst 1990;30:S169–71.
47. Pagani M., Malfatto G., Pierini S. et al. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. J Auton Nerv System 1988;23:143–53.
48. Malpas S.C., Maling T.J. Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. Diabetes 1990;39:1177–81.
49. Smith S.A. Reduced sinus arrythmia in diabetic autonomic neuropathy: diagnostic value of an age-related normal range. Br Med J 1982;285:1599–601.
50. Tesfaye S. Advances in the management of diabetic peripheral neuropathy. Curr Opin Support Palliat Care 2009;3(2):136–43.
51. Tesfaye S. The Eurodiab study: what has this taught us about diabetic peripheral neuropathy? Curr Diab Rep 2009;9(6):432–4.
52. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом с полиневропатией: эффект антиоксидантной терапии. Бюл экспер биол 2000;130(10):437–41.
53. Аметов А.С., Строков И.А., Баринов А.Н. и др. Альфа-липоевая кислота в лечении симптомной диабетической полиневропатии: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial. Фарматека 2004;11(88):69–73.
54. Dyck P.J., Ametov A.S., Barinov A.N. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with a-lipoic acid. Diabetes Care 2003;26(3):770–6.
55. Ziegler D., Ametov A.S., Barinov A.N. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. Diabetes Care 2007;29:2365–70.
56. Ziegler D. and the DEKAN study group. Effects of treatment with the antioxidant alfa-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. Diabetes Care 1997;20(3):369–73.