

И.О. Елизарова¹, Г.А. Батищева¹, Е.И. Щербакова², А.В. Великий²
ДИСФУНКЦИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ
У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА

¹ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, каф. госпитальной терапии и эндокринологии, каф. клинической фармакологии;

²НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Воронеж-1»

Резюме. Автономная кардиальная нейропатия – осложнение сахарного диабета, обусловленное ранней дегенерацией симпатических и парасимпатических волокон и повышающее частоту развития сердечно-сосудистых осложнений в этой группе пациентов. В статье представлены основы патогенеза, клиники, диагностики и лечения автономной кардиальной нейропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2; вегетативная дисфункция; кардиальная нейропатия; вариабельность сердечного ритма.

Актуальность. Сахарный диабет (СД) – распространенное заболевание, создающее серьезную проблему для здравоохранения во всем мире. Число больных сахарным диабетом типа 2 в Российской Федерации возросло за последние пять лет до 3 млн. человек [1, 2].

Большое значение приобретают вопросы профилактики и лечения макрососудистых осложнений СД, являющихся основной причиной инвалидизации и смертности среди больных сахарным диабетом типа 2: инфаркта миокарда, прогрессирования хронической сердечной недостаточности, инсульта [2, 4].

Сердечно-сосудистые осложнения в этой группе пациентов встречаются в 3-4 раза чаще, чем в общей популяции. Это обусловлено выраженным атеросклеротическим поражением сосудов, эндотелиальной дисфункцией. Большой вклад вносит прогрессирующая денервация сердца и сосудов вследствие диабетической нейропатии, которая является проявлением поражения автономной нервной системы [5, 6, 11, 13].

Диабетическая нейропатия является результатом взаимодействия многочисленных метаболических, генетических, средовых факторов, сочетанием клинической симптоматики и объективно выявленных и подтвержденных нарушений функций соответствующего органа или системы [2, 4, 13]. Ключевую роль играет хроническая гипергликемия, что убедительно доказали результаты проспективного многоцентрового исследования DCCT («The Diabetes Control and Complication Trial») [13]. Нейропатия на фоне СД занимает лидирующее место, составляя 40 % от всех нейропатий, опережая алкогольную [8].

Автономная кардиальная нейропатия (АКН) - позднее осложнение СД 2, которое ухудшает прогноз заболевания, снижает качество жизни и повышает риск внезапной смерти у пациентов [10]. По литературным данным, распространенность диабетической автономной кардиопатии колеблется от 1% до 90%, что определяется отсутствием общепринятых критериев диагностики и отбора, различиями в составе обследуемых групп по типу и длительности диабета, возрасту, полу, качеству гликемического контроля [7, 9]. К факторам риска развития диабетической

кардиальной нейропатии относят большую длительность заболевания, отсутствие стойкой компенсации нарушений углеводного обмена, периферическую полинейропатию, ретинопатию, микроальбуминурию, артериальную гипертензию, курение, высокий рост, высокий индекс массы тела (30–35 кг/м²) [10]. При продолжительности диабета более 10 лет АКН встречается уже у 70% пациентов, при этом общий показатель летальности в этой группе превышает 50% [2, 4, 14].

При АКН наблюдается генерализованное поражение вегетативной нервной системы с характерной ранней и диссеминированной нейрональной дегенерацией малых нервных волокон как симпатического, так и парасимпатического отделов [2, 7], дегенерация мембран, оболочек шванновских клеток и непосредственно самих аксонов, нарушение кровотока и изменение нейротрансмиттерных систем в миокарде [4]. Следствием этих нарушений является замедление проведения нервного импульса.

Существуют убедительные доказательства, что при регистрации одного симптома дисфункции автономной нервной системы, в том числе на субклинической стадии, в процесс могут быть вовлечены многие органы и системы, так как избирательной гипергликемии не существует, все виды автономной нейропатии развиваются почти параллельно [9, 16, 17]. В частности, если у пациента есть нейропатия мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта, сухость кожи и нарушенная реакция зрачков на свет, то у него высока вероятность наличия диабетической вегетативной кардиальной нейропатии.

В настоящий момент достаточно хорошо изучены биохимические механизмы поражения нервного волокна при сахарном диабете [4, 10], один из которых - активация полиолового пути. При этом персистирующая гипергликемия активизирует полиоловый путь утилизации глюкозы, приводя к накоплению в нервной ткани сорбитола, фруктозы и активации протеинкиназы С. Эти вещества могут повреждать нейроны и их отростки. В норме превращение глюкозы в сорбитол незначительно - 1%, при сахарном диабете до 7-8%.

Другой механизм - снижение содержания миоинозитола и активности $\text{Ca}^{2+}/\text{K}^{+}$ -АТФазы, приводящее к ретенции Na^{+} , задержке жидкости, отеку миелиновой оболочки, снижению количества глиальных клеток аксонов и, в конечном итоге, к дегенерации периферических нервов.

Неэнзиматическое гликозилирование различных молекулярных структур нейронов способствует аксональной атрофии, нарушению аксонального транспорта, демиелинизации нейронов. Описанные механизмы ведут к снижению проводимости по нервным волокнам, нарушению эндоневрального кровотока [2, 4].

Ведущим нарушением при сахарном диабете является оксидативный стресс. Избыточное образование свободных радикалов способствует повреждению мембранных структур нейронов, нарушению энергетического обмена в нейронах и развитию эндоневральной гипоксии.

Дисбаланс парасимпатической и симпатической нервной системы не может не сказаться на сосудистом тоне и ЧСС у пациентов с диабетической вегетативной

кардиальной нейропатией. В первую очередь нарушается функция парасимпатической нервной системы. Это приводит к тому, что вагус утрачивает свое сдерживающее влияние на ЧСС [2, 3, 4].

Однако существует мнение, что для диабета характерно, прежде всего, снижение адренергического влияния [12]. Выделяют 3 типа кардиальной автономной нейропатии: симпатический, вагусный и симпато-вагусный, подчеркивая большую распространенность последнего [15].

У пациентов АКН может протекать бессимптомно либо своими проявлениями отражать возрастные изменения и сопутствующие заболевания, что вносит значительные трудности в диагностику [7, 5]. Российские «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД» (2011) выделяют больных с впервые выявленным диабетом типа 2 в группу риска по развитию АКН [1].

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации, к клиническим проявлениям кардиальной автономной нейропатии (КАН) относят тахикардию покоя и фиксированный сердечный ритм, снижение толерантности к физической нагрузке, ортостатическую гипотензию, синдромы ортостатической тахикардии и брадикардии, безболевою ишемию миокарда [11]. Кроме того, вагусная денервация увеличивает риск развития внезапной коронарной смерти, а также в остановки сердца при анестезиологическом пособии, повышая операционный риск [2, 5].

Тахикардией покоя считается частота сердечных сокращений (ЧСС) выше 80 уд/мин, исчезновение циклических колебаний ЧСС и ослабление влияния дыхания на ритм сердца [4, 7].

Ортостатическая гипотензия определяется как снижение систолического артериального давления (САД) более чем на 30 мм рт. ст., диастолического – более чем на 10 мм рт.ст. в ответ на изменение положения тела [9].

Ортостатическая гипотензия проявляется жалобами на головокружение, слабость, потемнение в глазах, боли в шее; однако часто значительное падение артериального давления не сопровождается никакими симптомами [8, 9].

Предложено несколько классификаций диабетической автономной нейропатии. При наличии одного из вышеперечисленных клинических проявлений говорят о клинической ее стадии, в случае отсутствия явной симптоматики – о субклинической.

Выделяют 3 стадии кардиальной нейропатии: 1 – стадия ранних проявлений (изменение реакции сердечного ритма на глубокое дыхание); 2 – кардиальная нейропатия средней тяжести (изменения, выявленные в тесте Вальсальвы); 3 – тяжелая кардиальная нейропатия (наличие постуральной гипотензии) [9, 10].

Помимо оценки вышеуказанных симптомов для диагностики АКН в клинической практике используются пробы, направленные на безопасную для пациента провокацию нарушений вегетативного контроля ЧСС и АД [4, 8, 9, 10, 12].

Для диагностики парасимпатической недостаточности определяют изменения ЧСС при медленном и глубоком дыхании. Наблюдаемое в норме ускорение ЧСС на вдохе и урежение на выдохе исчезает с прогрессированием парасимпатической денервации.

Применяется проба Вальсальвы: на фоне КВН не происходит увеличение ЧСС при повышении внутрилегочного давления (натуживание).

Для диагностики симпатической денервации используется тест Шелонга (ортостатическая проба). Падение систолического АД в ортостазе не менее чем на 30 мм рт.ст., а также снижение сердечного выброса более чем на 20% расцениваются как проявление нарушения симпатической иннервации, что можно подтвердить измерением АД при изотонической мышечной нагрузке.

Другим методом выявления диабетической вегетативной кардиальной нейропатии является изучение вариабельности сердечного ритма (ВСР) с помощью непрерывной записи ЭКГ. Оценка нервных и гуморальных влияний на синусовый узел осуществляется вычислением показателей, отражающих изменчивость интервалов RR, флюктуация сегмента ST, степень дисперсии Q-T интервала [3, 4, 9].

Наибольший опыт накоплен с использованием показателей SDDSD (стандартное отклонение разностей смежных интервалов NN) и NN50 count (абсолютное число разностей между соседними NN интервалами, превышающими 50 мс). Характерными являются крайне низкие величины общей спектральной мощности в покое и отсутствие увеличения мощности LF в ортостазе, однако данная методика не абсолютна по своей информативности.

Исследованиями Freeman с соавт. доказана высокая корреляция между нарушениями, выявленными при проведении «прикроватных» тестов (проба Вальсальвы, тест 30:15 и изменение ЧСС при глубоком дыхании), и изменениями индексов спектрального анализа – более чем в 83% случаев обе диагностические системы позволили сделать идентичные заключения. Особенно сильная связь была выявлена между показателями высокочастотного диапазона и коэффициентом Вальсальвы [8, 9].

В исследованиях было обнаружено достоверное снижение значений вариационного размаха и увеличение индекса вегетативной регуляции и вегетативного показателя ритма при длительности диабета более трех лет [14]. Показатели индекса равновесия были достоверно выше у болеющих диабетом более 5 лет [17]. Установлена положительная корреляция между изменениями параметров кардиоинтервалографии и диастолической дисфункции сердца [13, 14].

Отсутствие четкого алгоритма интерпретации совокупности функциональных тестов, невозможность однозначной оценки результатов некоторых из них (вследствие полиэтиологичности явлений, в частности, изменения дисперсии интервала QT) лишают вышеперечисленные методы диагностики определенности [2, 8].

Vinic A.I., Ziegler D. в 2007 году предлагали более точные диагностические критерии автономной кардиальной нейропатии, обеспечивающие 98–100%

специфичности методики [11]. В основе - оценка коэффициента вариации RR-интервалов или высокочастотного компонента спектрального анализа (1), включая спектральный анализ очень низкочастотных волн (2) и низкочастотных волн (3), изменение ЧСС при глубоком дыхании (4), пробы 30:15 (5), коэффициента Вальсальвы (6) и изменение систолического артериального давления при изменении положения тела (7). Диагноз не вызывает сомнений при наличии отклонений от нормы в трех из семи изучаемых параметров, о пограничном состоянии или начинающемся поражении автономной нервной системы говорят два аномальных теста из семи [2, 15].

Актуальность своевременного выявления признаков нарушения автономной регуляции и адекватного лечения подчеркивает тот факт, что улучшение метаболического контроля позволяет замедлить прогрессирование заболевания и даже привести к регрессу его симптомов [5, 14, 16], однако бессимптомное течение диабетической АКН не позволяет проводить диагностику на ранних стадиях.

Основные принципы современного лечения АКН — это адекватный контроль гликемии и коррекция факторов риска. Патогенетическая терапия включает препараты альфа-липоевой кислоты и витамины группы В. Препараты альфа-липоевой кислоты останавливают прогрессирование сердечной денервации за счет влияния на энергетический метаболизм, нормализуют обмен глюкозы и липидов, оказывают детоксикационное и нейропротективное действия и, что особенно важно, обладают антиоксидантными свойствами [2, 6, 7, 8, 9].

Цель нашего исследования: диагностика автономной кардиальной нейропатии у пациентов с сахарным диабетом типа 2.

Материал и методы исследования. В исследовании принимали участие 30 пациентов женского пола, средний возраст - 53.5 ± 3.4 года, длительность сахарного диабета типа 2 в среднем составляла 8.8 ± 1.2 года.

Из сопутствующей патологии оценивалось наличие абдоминального ожирения, гипертонической болезни, функциональной класс сердечной недостаточности по данным теста с 6-минутной ходьбой.

Выявление диабетической кардиальной нейропатии основывалось на результатах ортостатической пробы, оценке тахикардии в покое, а также исследовании вариабельности сердечного ритма с помощью аппаратно-программного комплекса «Варикард» («Рамена», Рязань). Кроме того, пациентам предлагалась анкета, анализ ответов которой позволял констатировать вегетативную дисфункцию. Оценку уровня адренореактивности клеточных мембран эритроцитов (β -АРМ) проводили по методике Длусской И.Г., Стрюк Р.И. (2003).

Полученные результаты и их обсуждение. У всех обследуемых были установлены абдоминальное ожирение (объем талии составил более 100 см), гипертоническая болезнь 2-3 стадии, по тесту с 6-минутной ходьбой – сердечная недостаточность I-II функционального класса. Результаты проводимой ортостатической пробы и оценка тахикардии в покое позволили установить автономную кардиальную нейропатию лишь в 38% случаев.

По данным анкетирования вегетативная дисфункция была выявлена у 100% обследуемых, что подтвердилось в ходе исследования ВСР. Зарегистрировано превалирование симпатических влияний: показатель Si (стрессовый индекс) в среднем составил 245 ± 8.7 усл.ед. (норма 50-150), SDNN 23 ± 2.1 мс. Увеличение показателя Si более 150 усл.ед. и стремление SDNN к снижению менее 30 мс свидетельствуют о симпатикотонии.

При этом нарастание активности симпато-адреналовой системы сопровождалось нарастающей десенситизацией адренорецепторов при повышении β -АРМ до $33,78 \pm 17,5$ усл.ед. ($p < 0,05$) в сравнении с показателями здоровых лиц, у которых величина β -АРМ = $11,5 \pm 3,5$ усл.ед.

Выводы. Течение сахарного диабета типа 2, сопровождающееся нарушениями общей вегетативной афферентации, резко снижает адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы. Диагностика диабетической АКН остается актуальным вопросом, требующим дальнейшего изучения. В нашем исследовании функциональные пробы, позволяющие проводить диагностику вегетативных нарушений у постели больного, не нашли должного подтверждения. Более значимые доказательства наличия у пациентов диабетической АКН получены на основании результатов инструментального исследования вариабельности сердечного ритма и специального анкетирования.

Несомненно, диагностика и последующее лечение кардиальной нейропатии является важным аспектом в комплексном наблюдении пациентов с сахарным диабетом типа 2.

Литература.

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й выпуск / Сахарный диабет. – 2015. - №1. – 112 с.
2. Валеева Ф.В. Диагностика автономной кардиальной нейропатии у больных сахарным диабетом типа 1 / Ф.В. Валеева, М.Р. Шайдуллина // Сахарный диабет. – 2009. - №4. – С. 63-67.
3. Вариабельность ритма сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца / А.В. Свиридова, А.И. Бородулин, О.В. Судаков, В.О. Зязина // Прикладные информационные аспекты медицины. - 2013. - Т. 16, № 2. - С. 75-78.
4. Лунина Е.Ю. Состояние сердечно-сосудистой системы при кардиальной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом типа 2 в зависимости от наличия метаболического синдрома : дис. ... канд. мед. наук / Е.Ю. Лунина ; ГОУ ВПО Тверская медицинская академия. – Тверь, 2011. – 163 с.
5. Мамедов Н.О. Сердечная автономная нейропатия – взгляд кардиолога / Н.О. Мамедов // Медицинские вести. – 2010. - № 31(536).
6. Мохорт Т.В. Диабетическая кардиальная автономная нейропатия / Т.В. Мохорт // Медицинские новости. - №6 . – С.41-46. [Электронный ресурс]: Режим доступа: <http://www.bsmu.by> (дата обращения к источнику 25.03.2014)
7. Мухтарова Р.Р. Ранняя диагностика кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии / Р.Р. Мухтарова // Практическая медицина. – 2013. – Том 1 [Электронный ресурс]: Режим доступа: <http://www.pmarchive.ru> (дата обращения к источнику 3.03.2015)

8. Соколова Л.К. Диабетическая автономная кардионейропатия: клинические проявления, диагностика и выбор патогенетической терапии / Л.К. Соколова // *Диабет і сердце*. – 2011. - №6 (152). – С.31-35.
9. Стаценко М.Е. Диабетическая автономная кардиальная нейропатия у больных с сахарным диабетом типа 2: фокус на нерешенные проблемы / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина // *Архив внутренней медицины*. – 2013. - №3 (11). – С.57-62.
10. Ткачева О.Н. Диабетическая автономная нейропатия (руководство для врачей) / О.Н. Ткачева, А.Л. Верткин. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 178 с.
11. Ford E.S. Trends in the risk for coronary heart disease among adults with diagnosed diabetes in the U.S.: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey / E.S. Ford // *Diabetes Care*. – 2011. - №34. – P. 1337-1343.
12. Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies / L. Bernardi et al. // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2011. - № 27. – P. 654-664.
13. Sacre J.W. Association of Cardiac Autonomic Neuropathy with subclinical myocardial dysfunction in Type 2 Diabetes / J.W. Sacre, B. Franjic. C.L. Jellis // *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* – 2010. - № 3. – P. 1207-1215.
14. Seung-Hyun Ko. Progression of Cardiovascular autonomic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes / Ko Senung-Hyun, Shin-Ae Park, Jae-Hyong Cho // *Diabetes Care*. – 2008. - № 31. – P.1832-1836.
15. Tesfaye S. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity and Treatments / S. Tesfaye, A.J.M. Boulton, P.J. Dyck // *Diabetes Care*. – 2010. - № 33. – P. 2285-2293.
16. The Association of Psychological Factors, Physical Activity, Neuropathy, and Quality of Life in Type 2 Diabetes / A. Chyun Deborah et al. // *Biol. Res. Nurs.* – 2006. – №7. – P. 279-288.
17. The Association between cardiac autonomic neuropathy with metabolic and other factors in subjects with type 1 and type 2 diabetes / C. Voulgari et al. // *Diabetes Complications*. – 2011. – № 25(3). – P. 159-167.

Abstract.

Elizarova I., Batischeva G., Scherbakova E.I., Velikii A.V.
DYSFUNCTION OF AUTONOMIC REGULATION IN PATIENTS
WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

Voronezh State Medical Academy, Voronezh Railway Clinical Hospital

Autonomous cardiac neuropathy is a diabetic complication characterized by early disseminated sympathetic and parasympathetic neuronal degeneration, which increase the frequency of cardiovascular complications in these patients. Prevalence, pathogenesis, risk factors, clinical manifestations and methods of diagnosis of this pathology are discussed in our article.

Keywords: diabetes mellitus type 2; autonomic dysfunction; cardiac neuropathy; heart rate variability.

Сведения об авторах: Елизарова Ирина Олеговна – к.м.н., асс. кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ВГМА им. Н.Н. Бурденко, elizairoina@yandex.ru; Батищева Галина Александровна – д.м.н., профессор заведующая кафедрой клинической фармакологии ВГМА им. Н.Н. Бурденко bat13@mail.ru; Щербакова Елена Ивановна – врач НУЗ «ДКБ на ст. Воронеж-1»; Великий Александр Викторович – к.м.н., заведующий отделением терапии НУЗ «ДКБ на ст. Воронеж-1», alexvel@rambler.ru