С.Т. Зубкова, д.м.н., профессор, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Диабетическая автономная нейропатия сердца

С.Т. Зубкова

Для сахарного диабета (СД), помимо раннего развития атеросклеротических изменений сердечно-сосудистой системы, артериальной гипертензии с повреждением органов-мишеней, характерно повреждение вегетативной нервной системы (нейровегетодистрофия), наличие которой приводит к нарушениям вегетативной регуляции сердечно-сосудистой деятельности.
Изменение функционального состояния сердца, связанное с нарушением его вегетативной регуляции, называется диабетической автономной (вегетативной) нейропатией сердца (ДАНС), которая развивается у 20-30% больных СД и является наиболее тяжелым осложнением среди автономных диабетических нейропатий. ДАНС, нарушая работоспособность и способствуя инвалидности, снижает качество жизни больных, в 5 раз увеличивает риск смерти, может стать причиной внезапной смерти у 25-50% пациентов.

Первые сообщения о развитии нейропатии сердца относятся к 1892 г., когда Eichhorst у больных СД обнаружил постоянную тахикардию, связанную с поражением блуждающего нерва. Однако понадобилось около 80 лет, чтобы появилась возможность для верификации нарушений вегетативной регуляции сердечной деятельности благодаря разработанным неинвазивным тестам, основанным на изучении сердечно-сосудистых рефлексов.

Патогенез. Развитие диабетической нейропатии – результат взаимодействия множественных метаболических факторов. В проспективных клинических исследованиях (DCCT, UKPDS) убедительно показано существование связи между продолжительной гипергликемией и проявлениями ангионейропатий. Хроническая гипергликемия способствует развитию оксидативного стресса и нарушению метаболизма омега-6 жирных кислот, сопровождаемому активацией полиолового пути обмена глюкозы, усилением неферментативного гликозилирования белков, что приводит к метаболическим и структурным изменениям в сосудистой стенке и нервных тканях, а также к нарушению их функции.

В патогенезе развития ДАНС также придают большое значение сосудистой гипотезе, согласно которой у пациентов с СД развивается микроангиопатия сосудов vasa nervorum, о чем свидетельствует обнаруженние утолщения стенок эндоневральных капилляров, более выраженное по сравнению с эпи- и периневральными сосудами.

Длительная стойкая компенсация углеводного обмена способствует снижению частоты возникновения нейропатий и уменьшению их проявлений.

Диагностика и клинические проявления ДАНС. В рекомендациях по ведению пациентов с СД Американской ассоциации по изучению диабета (2009) регламентируется, что обследование с целью выявления признаков и симптомов кардиоваскулярной автономной нейропатии следует провести сразу же после выявления СД 2 типа и через 5 лет после постановки диагноза СД 1 типа.

К основным клиническим признакам автономной нейрокардиопатии относятся: тахикардия в покое, фиксированный пульс, ортостатическая гипотония, безболевая форма ишемии или инфаркта миокарда (табл. 1).

Наиболее ранними признаками ДАНС являются тахикардия покоя (частота сердечных сокращений (ЧСС) в пределах 90-130 уд/мин), а при последующем прогрессировании нейропатии и фиксированный пульс, характеризующийся отсутствием реакции сердца на физиологические стимулы или фармакологические пробы (бета-блокаторы, атропин). Развитие тахикардии покоя исследователи прежде всего связывают с поражением блуждающего нерва и относительным преобладанием тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), а возникновение фиксированной ЧСС связывают с повреждением обоих отделов ВНС и расценивают как блокаду вегетативной регуляции ритма сердца. При проведении кардиоинтервалографии определяется отсутствие вариабельности ритма сердца (синдром денервированного сердца).

Постоянная и длительная тахикардия приводит к истощению энергоресурсов, сопровождающемуся неэффективным сокращением сердца, и клинически проявляется снижением сократительной функции миокарда, развитием сердечной недостаточности.

Наиболее тяжелое проявление ДАНС – ортостатическая гипотония (ОГ), которая характеризуется неадекватным снижением артериального давления (АД) в момент вставания и сопровождается общей слабостью, обморочным состоянием, головокружением, нарушением зрения, головной болью в утренние часы. Провоцировать ОГ могут вазодилататоры, мочегонные препараты, трициклические антидепрессанты, обладающие вазодилататорным действием. Развитие и усугубление ОГ может происходить на фоне приема инсулина, оказывающего вазодилататорное действие, не компенсируемое адренергическими реакциями. Такие реакции могут возникать через 1-3 часа после инъекции инсулина и нередко воспринимаются как гипогликемическое состояние. Патофизиологические механизмы возникновения данного проявления ДАНС сложны, и исследователи выявляют у таких пациентов как гипер-, так и гипоадренергические реакции.

Безболевая форма ишемии миокарда среди больных СД встречается в 30-60% случаев, что в 3 раза превышает частоту таковой у лиц без СД и часто приводит к острой коронарной недостаточности, а у 30-40% пациентов – к внезапной смерти. Дебют инфаркта миокарда может быть безболевым и протекать по астматическому, церебральному, аритмическому типу, а нередко и бессимптомно. У таких больных при гистологическом исследовании обнаруживают повреждение (деформация, фрагментация и разрушение) парасимпатических и симпатических волокон миокарда.

К более редким проявлениям ДАНС относится возникновение аритмий, так как изменения вегетативного тонуса влияют на функцию проведения и рефрактерный период. Повреждение парасимпатического отдела способствует возникновению узловой атриовентрикулярной re-entry тахикардии.

С нарушением вегетативного тонуса некоторые исследователи связывают удлинение интервала QT, отражающего продолжительность процессов де- и реполяризации миокарда. Его удлинение коррелирует с риском развития желудочковых аритмий и развитием синдрома внезапной смерти. Синдром внезапной смерти, развившийся на фоне ДАНС, считается одной из наиболее частых причин летальности среди больных СД 1 типа.

В последнее десятилетие изучается связь между продолжительностью интервала корригированного QTc и возникновением фатальных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД. Установлено более частое увеличение продолжительности этого интервала по сравнению с больными без СД. Также выявлена взаимосвязь между частотой и выраженностью изменений кардиоваскулярных тестов при исследовании функционального состояния ВНС у больных СД и удлинением интервала QTc, что дает основания считать увеличение его продолжительности одним из критериев диагностики ДАНС. По данным исследования EURODIAB (1999), при обследовании 3250 пациентов с СД 1 типа в 31 центре удлинение интервала QTc выявили у 16% больных, оно коррелировало с возрастом, уровнями АД и гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), наличием ишемической болезни сердца и нефропатии.

Диагностика ДАНС базируется на проведении пяти функциональных тестов, основанных на оценке динамики ЧСС по данным регистрируемой ЭКГ при различных стимулах и динамики АД, которые были приняты и рекомендованы к применению на конференции в Сан-Антонио в 1988 г. (табл. 2). Тесты позволяют оценить состояние функциональной активности пара- и симпатического отделов ВНС и определить стадию поражения. Однако для выполнения этих тестов требуется много времени и специальные условия, в связи с чем до настоящего времени они не нашли широкого применения в практике врачей, а используются в основном в научных целях.

На основании результатов указанных тестов определяют стадию ДАНС. Изменение одного или двух из первых трех тестов с пограничными значениями позволяет верифицировать субклиническую стадию ДАНС. Клиническая стадия характеризуется наличием патологических значений первых 2-3 тестов или 4-5-го теста, отражающих активность симпатического отдела ВНС.

В качестве скрининговых тестов могут использоваться следующие тесты.

- Оценка динамики АД при ортостатической пробе (нормальная реакция – снижение систолического АД на 10 мм рт. ст.; падение на 11-29 мм рт. ст. – пограничная реакция; снижение на 30 мм рт. ст. и более – патологическая реакция, свидетельствующая о недостаточности симпатического влияния).
- Определение величины вегетативного индекса Кердо (ИК): ИК=(1-Д/Р)×100, где Д – величина диастолического давления, Р – ЧСС. Значения ВИ=0 оцениваются как вегетативное равновесие; со знаком «минус» – как повышение парасимпатического тонуса, со знаком «плюс» – как преобладание симпатического влияния на состояние сердечно-сосудистой системы.

Ортостатическая проба согласно приказу МЗ Украины №356 (от 22.05.2009) является обязательным тестом для диагностики диабетической автономной нейропатии. Остальные тесты, представленные в таблице 2,

Таблица 1. Основные признаки ДАНС

Признаки ДАНС	Характеристика признака
Фиксированный пульс	Отсутствует реакция ЧСС на любые физиологические или лекарственные стимулы, стресс, сон
Ортостатическая гипотония	Снижение АД на 30 мм рт. ст. в момент вставания (в норме снижение на 10 мм рт. ст.)
Безболевая форма ишемии или инфаркта миокарда	Выявляется только при инструментальном исследовании по изменению сегмента ST (ЭКГ при физической нагрузке, суточный мониторинг ЭКГ) при отсутствии болевого синдрома

Таблица 2. Функциональные диагностические тесты ДАНС

Функциональные тесты	Отражение активности ВНС
Вариации ЧСС при глубоком дыхании	Активность парасимпатического отдела
Индекс Вальсальвы (динамика ЧСС)	Активность парасимпатического отдела
Индекс 30:15 (динамика ЧСС)	Активность парасимпатического отдела
Ортостатическая проба (динамика систолического АД)	Активность симпатического отдела
Динамометрическая проба (динамика диастолического АД)	Активность симпатического отдела
Вариабельность ритма сердца по ЭКГ (5-минутный или суточный мониторинг)	Активность симпатического и парасимпатического отделов

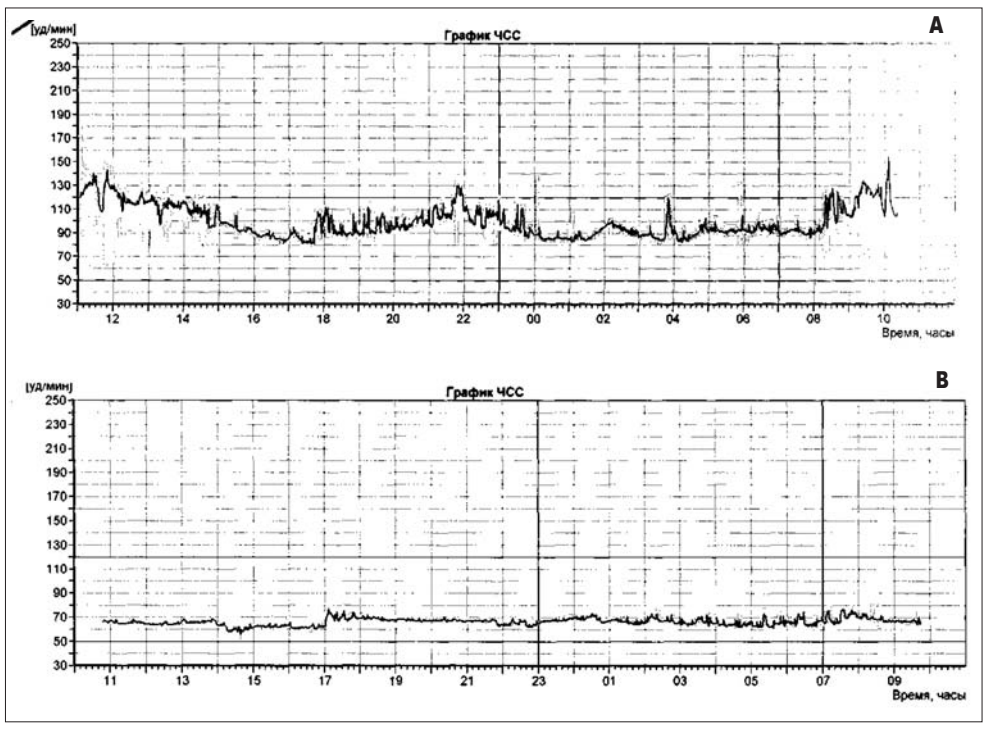

Рис. Примеры (графики А и В) данных суточного мониторинга ЭКГ больных СД 1 типа для определения характера изменений ЧСС

относятся к разряду дополнительных обследований.

В последнее время в клиническую практику для объективной оценки состояния вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы внедряют анализ вариабельности ритма сердца, осуществляемый на основе суточного холтеровского мониторинга ЭКГ. Вариабельность ритма сердца (ВРС) оценивают по изменениям интервалов времени между кардиоциклами на ЭКГ, обусловленным симпатическим или парасимпатическим вегетативным влиянием на синусовый узел наряду с гуморальными факторами. Декларируется, что снижение показателей ВРС указывает на нарушение вегетативного контроля сердечной деятельности и является неблагоприятным фактором для прогноза заболевания. Одновременная оценка уровня электрической активности сердца, показателей вариабельности и спектрального анализа позволяет оценить состояние активности пара- и симпатического отделов ВНС, установить роль нарушений вегетативной регуляции в возникновении аритмий, а также определить состояние циркадности суточного ритма, что необходимо учитывать при проведении лечебной и профилактической терапии.

Проведенный нами суточный мониторинг ЭКГ с анализом ВРС продемонстрировал разные варианты изменений вариабельности – от увеличения до значительного снижения, что было связано с типом изменения вегетативной регуляции и стадией повреждения.

Примером нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма являются данные суточного мониторинга ЭКГ у больной К. 27 лет (рис., график А), страдающей СД 1 типа на протяжении 18 лет, осложненным хронической болезнью почек и хронической почечной недостаточностью 3 степени, позволившие установить наличие тахикардии на протяжении суток (среднесуточная ЧСС составила 101 уд/мин, среднедневная – 106 уд/мин, средненочная – 91 уд/мин (тахикардия покоя), колебания ЧСС – 80-157 уд/мин), что наряду с субъективными показателями (жалобы на сердцебиение, усиливающееся при физической нагрузке) указывало на наличие кардионейропатии. Увеличение ЧСС регистрировалось на фоне снижения спектральных характеристик ВРС (LF и HF), характеризующих состояние симпатического и парасимпатического влияния на ритм сердца, и увеличения соотношения указанных величин до 2,5. Также были сниженными другие показатели вариабельности ритма сердца: SDNNi – 20,8 мс, SDANN – 69,4 мс, RMSSD – 7,0 мс. Отмечалось удлинение интервала QTc до 0,486 с.

Вторым примером, подтверждающим наличие кардионейропатии, являются результаты суточного мониторинга ЭКГ и анализ вариабельности ритма сердца у пациента М. 34 лет, болеющего СД 1 типа, осложненного хронической болезнью почек и хронической почечной недостаточностью 2 степени (рис., график В). У больного выявили наличие фиксированного пульса (среднесуточная и среднедневная ЧСС составила 66 уд/мин, средненочная – 69 уд/мин, отмечалось недостаточное колебание ЧСС на протяжении суток от 60 до 75 уд/мин при обычных ежедневных стимулах). Показатели ВРС, а также LF, HF оказались значительно сниженными: SDNNi – 19,6 мс, SDANN – 43,2 мс, RMSSD – 11,5 мс, LF – 94,1мс, HF – 81,2 мс, отношение LF/HF – 1,6-1,7-1,2 в соответствии с периодом суток, QTc – 0,403 с (в пределах нормы).

В приведенных примерах диагностики состояния вегетативной регуляции ритма сердца показано нарушение структуры циркадности ритма, в первом случае проявляющееся тахикардией в ночное время из-за преобладания симпатического влияния на сердечный ритм, во втором – отсутствием адекватной реакции на стимулы в результате преобладания парасимпатического влияния на ритм сердца на протяжении суток.

Десинхроноз суточной вегетативной регуляции ритма сердца может быть предиктором развития аритмий, систолической дисфункции левого желудочка, участвовать в формировании артериальной гипертензии.

Таким образом, знание состояния функциональной активности ВНС на основе проведения инструментальных методов исследования поможет реализовать патогенетический подход в лечении ДАНС с учетом суточного ритма при назначении медикаментозной терапии.

При диспансерном наблюдении больных СД для ранней превентивной диагностики ДАНС согласно приказу МЗ Украины №356, необходимо повторное проведение диагностических тестов: ортостатической пробы, пробы Вальсальвы по ЭКГ и анализа ВРС.

Лечение. Основным условием терапии и профилактики диабетической нейропатии является достижение стойкой компенсации углеводного обмена, а также нормализация липидного и белкового обмена. Нормализация углеводного обмена приводит к улучшению нервной трофики, белкового – к восстановлению миелиновых оболочек нервов. Хороший контроль гликемии на протяжении 1-5 лет задерживает развитие нейропатии и способствует ее регрессу. Помимо проведения патогенетической терапии, необходимо также назначение симптоматического лечения.

Патогенетическая терапия прежде всего предусматривает включение в нее ингибиторов ключевого фермента синтеза сорбитола – альдозоредуктазы, к которым относится изодибут. Он способствует снижению содержания сорбитола в тканях и угнетает гликозилирование в них белков. На процессы полиолового обмена глюкозы положительно влияют серосодержащие препараты – натрия сульфат и унитиол.

Для улучшения микроциркуляторных процессов показаны ангиопротекторы и антиоксиданты. Целесообразно также использование препаратов, действие которых сочетает в себе активацию метаболизма, улучшение или нормализацию углеводного обмена и коррекцию гемодинамических нарушений.

В настоящее время в клиническую практику лечения неврологических нарушений при СД активно внедряется препарат актовегин, представляющий собой дериват из крови молодых телят. Актовегин обладает выраженным инсулиноподобным действием. Клинический эффект актовегина обеспечивается за счет содержащихся в нем инозитолфосфатолигосахаридов, что способствует активации переносчиков глюкозы в плазматической мембране и увеличивает ее перенос внутрь клетки более чем в 5 раз.

На сегодняшний день патогенетически обоснованным средством для лечения неврологических нарушений являются препараты тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты, которая обладает антиоксидантным эффектом, защищая клетки от повреждающего действия свободных радикалов, способствует улучшению или нормализации углеводного и липидного обмена, являясь коэнзимом пируватдегидрогеназного комплекса. Альфа-липоевая кислота тормозит глюконеогенез и кетогенез.

Результаты исследований ALADIN, DECAN, ALADIN III, в которых проанализировали клинические эффекты альфа-липоевой кислоты у больных СД, при ее кратковременном внутривенном применении по 600 мг/сут и пероральном долгосрочном на протяжении 4-7 месяцев, продемонстрировали стабилизацию или улучшение нейрофизиологических и биохимических показателей, а также снижение проявлений автономной нейропатии сердца.

Благоприятное воздействие на ключевые процессы, обеспечивающие обмен углеводов, липидов, белков, поддержание запасов энергетических субстратов, оказывают нейротропные витамины группы В (B_1, B_6, B_{12}). Они защищают мембраны клеток от токсического воздействия продуктов перекисного окисления и предотвращают накопление в них таких метаболитов, как молочная и пировиноградная кислота. В настоящее время доказана эффективность препарата Мильгамма, содержащего комплекс липидорастворимых витаминов группы В. Препарат обладает большей биодоступностью и удерживается в организме более длительный период, поэтому его назначение показано как при субклинической, так и при клинической стадии заболевания. В первом случае рекомендуется использование препарата в таблетированной форме (по 1 таб. 2 раза в сутки на протяжении месяца), во втором – начинать с инъекционной формы препарата (2 мл внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10 дней) с последующим переходом на прием 1 таб. 2 раза в сутки на протяжении 2 месяцев.

При диагностировании тахикардии, сочетающейся с преобладанием адренергического влияния, рекомендуется назначение кардиоселективных β-адреноблокаторов.

При выявлении ДАНС, которая проявляется ортостатической гипотонией, лечение должно быть направлено на поддержание постоянного объема крови в вертикальном положении, что обеспечивается высоким положением головы и верхней части туловища во время сна, частым приемом пищи (5-6 раз в сутки) с содержанием поваренной соли до 3-4 г/сут, жидкости – до 2,5-3 л/сут, тугим бинтованием ног, живота и ношением эластических колгот, выполнением физических упражнений с изотонической нагрузкой. Кроме проведения указанных мероприятий, рекомендуется назначение минералокортикоидов и α-адреномиметиков.

Медикаментозную терапию можно дополнить физиотерапевтическими методами лечения, такими как рефлексотерапия, электрофорез, лазерная или магнитно-лазерная терапия, способствующими сокращению срока лечения и реабилитации пациентов с ДАНС.

Литература

1. Дзяк Л.Я., Зозуля О.А. Диабетическая полинейропатия (патогенез, клиника, диагностика, лечение) // Международный неврологический ж-л. 2008. № 8. С. 1-10.
2. Ефимов А.С., Зуева Н.А., Тронько Н.Д., Скробонская Н.А. Малая энциклопедия врача-эндокринолога (книга 2). Издатель: ООО «ДСГ Лтд», Киев, 2005. – 140 с.
3. Сергієнко В.О. Варіабельність серцевого ритму у хворих з діабетичною кардіоміопатією // Ендокринологія. 2009., Т. 14, № 1. с. 100-107.
4. Корпачев В.В., Гурина Н.М. Мильгамма: комбинированные препараты нейротропных витаминов группы В в лечении диабетической невропатии // Міжнародний неврологічний журнал. 2008. № 5 (21). С. 74-78.
5. Коркушко О.В., Писарчук А.В., Шатило В.Б.и соавт. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике // К: 2002. – 192 с.
6. Кравчун Н.А., Козаков А.В. Особенности терапии диабетической полинейропатии (обзор литературы) // Міжнародний ендокринологічний ж-л. 2007. № 3 (9). С. 88-97.
7. Паньків В.І. Діабетична нейропатія: патогенез, клініка, діагностика // Міжнародний ендокринологічний журнал. 2007. 4 (10). С. 49-51.
8. Морозова О.Г. Полинейропатии в соматической практике // Новости медицины и фармации. 2009. № 20 (300). С. 10-11.
9. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy // Diabetes News. 1996. Vol. 17. – P. 1-8.
10. Ziegler D. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the anti-oxidant and alpha-lipoic acid^ a meta-analysis // Diabet Med. – 2004. Vol. 21. P. 114-121.
11. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular diease in type 2 diabetes // Diabetes. 1999/ – Vol 48. № 7. – P. 937-942.
12. Mahgoub M.A., Abd-Elfattah A.S. Diabetes mellitus and cardiac function // Mol.Cell. Biochem. 1998. Vol. 180. № 1. – P. 59-64.
13. Spallone V., Menzinger G. Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes // Diabetes. 1997. – Vol. 46. Suppl. 2. – P. 67-76.
14. Spector K.S. Diabetic cardiomyopahy // Clin. Cardiol. – 1998. – Vol. 21. № 12. – P. 885-887.
15. Vinik A.I., Park T.S., Stansberry K.B. Diabetic neuropathies // Diabetologia. 2000. – Vol. 43. № 8. – P. 957-973.