



ГБОУ ДПО
РМАПО, кафедра
эндокринологии
и диабетологии

Сердечно-сосудистая форма диабетической автономной нейропатии

К. м. н. Н.А. ЧЕРНИКОВА

Каждый пятый больной сахарным диабетом имеет клинические проявления диабетической автономной нейропатии (ДАН): синусовую тахикардию, снижение вариабельности сердечного ритма, ортостатическую гипотензию, безболевую ишемию и безболевой инфаркт миокарда и др. В статье рассматриваются особенности диагностики сердечно-сосудистой формы ДАН, обсуждаются способы предупреждения развития и прогрессирования этого опасного осложнения сахарного диабета. На примере нейротропного комплекса витаминов группы В (Мильгамма композитум) показана роль активаторов транскетолазы как патогенетической терапии, направленной на блокирование конечных продуктов гликирования у больных сахарным диабетом с диабетической нейропатией.

Диабетическая нейропатия (ДН) в различной форме встречается у 30–100% пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) 2 типа [1]. Традиционно основное внимание уделяется сенсо-моторной форме ДН, обуславливающей развитие синдрома диабетической стопы, в то время как диабетической автономной нейропатии (ДАН) внимания уделяется относительно мало. Однако наряду с другими поздними осложнениями СД, сердечно-сосудистая форма ДАН относится к основным причинам инвалидизации и смерти этих больных. Кроме того, ДАН может проявляться ортостатической гипотонией, снижением вариабельности сердечного ритма, повышением частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое; без-

болевой ишемией и инфарктом миокарда; неадекватной реакцией ЧСС и артериального давления (АД) на физическую нагрузку; удлинением интервала QT; дисфункцией левого желудочка. Примерно 20% больных СД как 1, так и 2 типа имеют клинические проявления ДАН. Поражение сердца значительно снижает качество и прогноз жизни пациента за счет высокой частоты развития безболевых форм инфаркта миокарда и угрожающих жизни аритмий. Поражение сердца при СД обусловлено рядом нарушений метаболических процессов в миокарде и проводящей системе, что происходит вследствие не только гипергликемии, но и повышенной утилизации свободных жирных кислот, тканевой гипоксии, нарушений кровоснабжения, микроангиопатии

и других факторов. Смертность больных, имеющих проявления автономной сердечно-сосудистой нейропатии, за 10-летний период составляет 25%, по сравнению с 4% у лиц с СД, не имеющих данного осложнения [2, 3].

Сердечно-сосудистая форма ДАН делится на субклиническую, выявляемую только с помощью тестов, и клиническую. Разберем отдельно все названные проявления сердечно-сосудистой формы ДАН.

Синусовая тахикардия

Она может возникнуть как в спокойном состоянии, так и при волнении или физической нагрузке. У здорового человека частота сердечных сокращений составляет 60–70 ударов в минуту. При синусовой тахикардии ЧСС может достигать 120 и более ударов в минуту, в том числе в период покоя ночью. Напротив, при физической нагрузке сердце оказывается неспособным существенно увеличить частоту сокращений, что ведет к дефициту кислорода и питательных веществ в интенсивно функционирующих органах и тканях.

Вариабельность сердечного ритма

При сердечно-сосудистой форме ДАН может наблюдаться фиксированный сердечный ритм, или «тотальная денервация сердца» –



отсутствие четкой зависимости частоты сердечного ритма от физической активности и фазы дыхания. Например, глубокий вдох не сопровождается учащением сердечного ритма, как это наблюдается в норме. Рекомендуется записать ЭКГ в течение 1 минуты на одном из отведений, затем найти разницу между самым большим и самым коротким интервалами R-R. Если эта разница составляет менее 7 мм, можно предполагать автономную кардиопатию.

Ортостатическая гипотензия

Для ортостатической гипотензии (снижение АД более чем на 20% от исходного уровня после перехода из горизонтального положения в вертикальное) характерны слабость, головокружение, синкопальное состояние, зрительные нарушения, бледность кожных покровов при переходе пациента из положения лежа в положение стоя. В некоторых случаях гипотензия остается бессимптомной. Важно проводить дифференциальную диагностику с гипогликемическими состояниями. Характерно, что артериальная гипотония при ДАН не сопровождается компенсаторной тахикардией. Артериальная гипотония также может быть спровоцирована приемом лекарственных средств: трициклических антидепрессантов, диуретиков, вазодилататоров. Иногда ортостатическая гипотония проявляется длительной головной болью и резким снижением трудоспособности в утренние часы. Интенсивность головной боли снижается после перехода в горизонтальное положение, часто приносит облегчение вынужденное положение, когда голова находится ниже туловища или на его уровне (многие пациенты не используют подушку во время сна). В ряде случаев применение стандартного набора препаратов для лечения головной боли оказывается неэффективным. Больным СД 2 типа, имеющим эпизоды ортостатической гипотензии, следует соблюдать некоторые правила осторожности [4]:

- избегать резких перемен положения тела;
- собираясь встать с кровати, необходимо посидеть несколько секунд (глубоко подышать, сосчитать до 10);
- вставая со стула, кресла и т.п., также не нужно спешить.

Безболевого инфаркт миокарда

Безболевого ишемия, или безболевого инфаркт миокарда, регистрируется в 45–65% случаев диабетической автономной нейропатии по сравнению с 4,1% больных СД без признаков нейропатии. Типичная клиническая картина острого поражения миокарда характеризуется чрезвычайно интенсивным болевым синдромом, что помогает врачу правильно поставить диагноз и быстро начать лечение. У пациента с СД болевая чувствительность резко снижена, поэтому инфаркт миокарда нередко протекает без выраженных болей и на фоне обычной рабочей активности пациента. Даже в отсутствие болей тяжелое поражение миокарда может закончиться внезапной смертью и развитием сердечной недостаточности. Механизм развития безболевого ишемии комплексный и не до конца уточнен. В его основе лежит дисфункция кардиальных афферентных нервных волокон и измененный порог болевой чувствительности. Исследование, проведенное с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для измерения церебрального кровотока как показателя региональной нейрональной активности, свидетельствовало о том, что нарушение передачи афферентного сигнала в результате автономной дисфункции связано с падением трансмиссии сигнала от таламуса к фронтальной коре головного мозга [5]. По результатам исследования DIAD (Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetes), в которое были включены 1123 пациента с СД 2 типа, кардиальная форма автономной нейропатии была четким прогностическим критерием развития ишемии миокарда [6].

Одной из возможных причин внезапной смерти может быть тяжелая бессимптомная ишемия, индуцирующая развитие летальных аритмий.

Патологическое удлинение интервала QT, продолжительность которого регулируется вегетативной нервной системой, также ассоциировано с повышенным риском фатальных нарушений сердечного ритма.

Необходимо отметить, что кардиальная форма автономной диабетической нейропатии не всегда является независимым фактором риска внезапной смерти, так как часто сочетается с тяжелой сердечной недостаточностью на фоне коронарного атеросклероза.

Диагностика сердечно-сосудистой формы ДАН

В настоящее время диагностика данной формы ДАН проводится на основании исследования кардиоваскулярных рефлексов, так называемых 5 стандартных тестов по Ewing, предложенных в 1975 г. [4] и одобренных на конференции по диабетической нейропатии в 1988 г. в Сан-Антонио. Использование данных тестов может быть достаточным для выявления раннего, субклинического поражения вегетативной нервной системы. Однако в дополнение для диагностики сердечно-сосудистой формы ДАН возможно исследование variability ритма сердца (VРС) и измерение скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT [6, 7]. При этом подчеркнем, что удлинение интервала QT является чувствительным, но недостаточно специфичным маркером сердечно-сосудистой формы ДАН. Измерения только интервала QT и дисперсии интервала QT недостаточно для постановки диагноза, однако этот фактор является ценным вспомогательным критерием.

На доклинической стадии сердечно-сосудистой формы ДАН может присутствовать целый ряд метаболических нарушений в миокарде, в том числе приводящих к развитию диастолической дис-

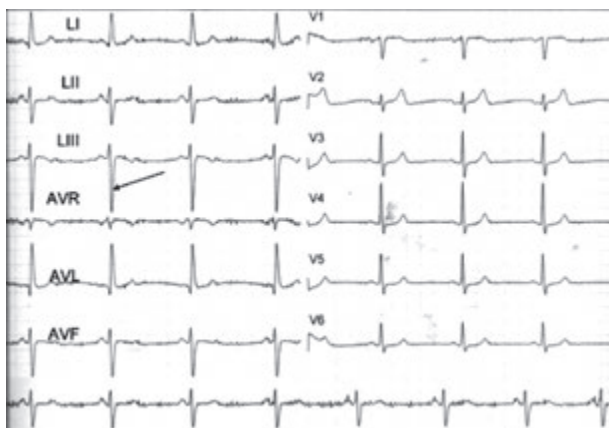


Рис. Результаты ЭКГ пациента с недавно диагностированным СД 2 типа

функции [8]. Тем не менее структурные изменения сердца и нарушения его насосной функции часто отсутствуют, и ранняя диагностика ДАН с поражением сердечно-сосудистой системы может основываться только на небольших изменениях электрокардиограммы (ЭКГ). Так, при анализе ЭКГ в 12 отведениях могут выявляться изменения Р-волны (например, увеличение продолжительности Р-волны, удлинение интервала PR), изменения атриовентрикулярной проводимости, аритмия [9], также возможны изменения, указывающие на наличие легкой гипертрофии левого желудочка.

На рисунке представлена ЭКГ от 2005 г. 48-летнего пациента, наблюдающегося в течение 7 лет на нашей кафедре. При первичном обследовании в 2005 г. у него был диагностирован СД 2 типа с уровнем HbA1c 7,2%, гликемией натощак 7,3 ммоль/л, при этом на ЭКГ было выявлено углубление зубца S в III отведении и увеличение R в aVL-отведении, что могло указывать на наличие гипертрофии левого желудочка; никаких признаков сердечно-сосудистой формы ДАН выявлено не было. Однако при проведении стресс-ЭКГ была выявлена 2 мм депрессия сегмента ST. При эхокардиографии выявлена легкая гипертрофия левого желудочка (индекс массы = 126 г/м²) и нарушение релаксации левого желудочка (отношение скоростей

раннедиастолического и позднедиастолического трансмитрального кровотока (E / A) < 1) при сохраненной систолической функции левого желудочка (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) > 60%). В связи с выявленным высоким сердечно-сосудистым риском пациент находился под регулярным наблюдением на кафедре, начал выполнять рекомендации по диете и терапии СД, получать гипотензивную, антиагрегантную и гиполипидемическую терапию. В результате на протяжении 7-летнего наблюдения СД остается хорошо компенсированным, а ЭКГ – неизменной, никаких клинических или ЭКГ-признаков сердечно-сосудистой формы ДАН не обнаруживается.

В связи с вышеизложенным для пациентов с недавно диагностированным СД 2 типа с нормальной ЭКГ покоя остается крайне актуальным вопрос ранней диагностики скрытых «немых, безболевых» повреждений миокарда. Кроме того, по данным современных обзоров, точность в постановке правильного диагноза при стресс-ЭКГ составляет 79%, а проведение коронарной ангиографии при наличии показаний является «золотым стандартом» диагностики безболевых ишемий у пациентов с СД, как было опубликовано в недавнем научном заявлении Американской кардиологической ассоциации [10].

Среди основных ЭКГ-проявлений сердечно-сосудистой формы ДАН выделяют следующие:

- синусовая тахикардия;
- удлинение интервала QTc;
- измененная вариабельность сердечного ритма;
- гипертрофия левого желудочка;
- дисперсия интервала ST;
- инверсия положительного зубца T;
- псевдокоронарный подъем сегмента ST.

Крайне важными для своевременной диагностики поражения сердечно-сосудистой системы при СД являются и другие обследования и консультации специалистов, которые приведены ниже:

1. Консультации невропатолога и кардиолога.

2. Применение специальных вопросов позволяет лучше разобраться и выявить основные признаки данной формы ДАН.

3. Эхокардиография позволяет оценить ряд необходимых параметров функционального состояния сердечной мышцы.

4. Проведение специфических тестов – проба с применением бета-адреноблокаторов, проба с физической нагрузкой – позволяет оценить влияние автономной нервной системы на сердце и сосуды.

5. Электронейромиографическое исследование включает в себя комплекс относительно самостоятельных методик, направленных на диагностику диабетической нейропатии в ее «зародыше», то есть на выявление нарушений на доклиническом уровне.

Многочисленными исследованиями показано, что наиболее значимыми факторами, коррелирующими с прогрессированием и риском развития сердечно-сосудистой формы ДАН, являются следующие:

- неудовлетворительная компенсация СД;
- длительность заболевания;
- наличие других осложнений СД;
- избыточная масса тела;
- андронидный тип ожирения;
- артериальная гипертония;
- курение.

Анализируя все вышеизложенное, возникает вопрос, каким образом можно предупредить развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой формы диабетической нейропатии?

Ответ однозначен: для этого необходимо добиться стойкой компенсации СД и находиться в постоянной взаимосвязи с лечащим врачом, под контролем которого проводится лечение.

Лечение сердечно-сосудистой формы ДАН

Лечение сердечно-сосудистой формы ДАН должно быть комплексным и включать в себя несколько этапов:



1. Достижение индивидуального целевого уровня гликемии.
2. Назначение сопутствующей необходимой при СД 2 типа терапии (статины, гипотензивная, антиагрегантная терапия и др.).
3. Назначение симптоматической терапии с целью устранения имеющихся проявлений ДАН.
4. Патогенетическая терапия ДАН. Многолетние исследования показали, что адекватная и своевременная терапия СД с поддержанием уровня сахара, близкого к нормогликемии, значительно снижает выраженность диабетической нейропатии [1]. Однако и при компенсированном углеводном обмене у части больных развивается ДАН. Это указывает на то, что даже незначительные и кратковременные колебания сахара крови могут приводить к развитию изменений вегетативной нервной системы, и подчеркивает необходимость проведения дополнительной терапии, в том числе и профилактической. Говоря о терапии сердечно-сосудистой формы ДАН, необходимо отметить, что при этом состоянии в основном назначается симптоматическая терапия. Так, при выраженной тахикардии покоя применяются препараты из группы бета-адреноблокаторов или антагонисты кальция (верапамил). При ортостатической гипотензии активно рекомендуются немедикаментозные методы лечения: плавание, контрастный душ, богатая солью диета, кофеин, компрессионный трикотаж (чулки, колготки) [4]. Из медикаментов применяются препараты, повышающие эндогенную активность симпатической нервной системы: монотерапия альфа-адреномиметиками или их комбинации с дигидроэрготамином, эфедрином. Отдельного внимания заслуживает терапия антиоксидантами, направленная на ликвидацию окислительного стресса у больных СД. Такое лечение сопровождается повышением уровня оксида азота в сыворотке крови, снижением степени выраженности клинических симптомов, обусловленных

дисфункцией эндотелия. Именно поэтому одним из основных направлений лечения диабетической нейропатии является назначение антиоксидантов – витаминов группы В. Нейротропное действие витаминов группы В доказано результатами многочисленных клинических исследований, в которых было показано, что между распределением тиамин в глюкозозависимых клетках и расщеплением глюкозы существует непосредственная взаимосвязь [11, 12]. Бенфотиамин в нервной ткани способствует повышению активности ферментных систем и нейтрализации конечных продуктов гликирования, оказывает влияние на дегенеративные процессы в нервном волокне. Пиридоксин также участвует в метаболизме белка (синтез норадреналина и серотонина) и частично в метаболизме жировой ткани [11, 12]. С практической точки зрения целесообразно применение комбинированных нейротропных комплексов витаминов группы В, что значительно упрощает процедуру лечения больных. Использование в клинике препарата Мильгамма композитум (содержит по 100 мг бенфотиамин и пиридоксин) может предотвратить образование конечных продуктов ускоренного гликозилирования белков (в частности сорбитола) и повысить активность транскетолазы [11]. Пиридоксин является кофактором более чем для 100 ферментов, влияет на структуру и функцию нервной ткани.

В одном из российских исследований, проведенных в Ростове-на-Дону, были обследованы 103 пациента с метаболическим синдромом (возраст составил от 36 до 72 лет). У 10 из них имелось нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), у 80 – СД 2 типа средней продолжительностью $7,36 \pm 0,41$ года, у 13 больных не было обнаружено нарушений углеводного обмена.

Диагноз автономной нейропатии (АН) ставился при выявлении ее сердечно-сосудистой формы методом кардиоинтервалографии

по Р.М. Баевскому [13]. В зависимости от наличия этого осложнения больные были разделены на две группы: в первую группу вошли 27 пациентов без электрофизиологических признаков АН, вторую группу составили 76 больных с сердечно-сосудистой АН. У всех пациентов, у которых в ходе кардиоинтервалографии была выявлена АН (вторая группа), метаболический синдром сопровождался выраженными нарушениями углеводного обмена в виде СД 2 типа. Большую часть первой группы (без изменений вариабельности сердечного ритма) составили больные без нарушений обмена углеводов или с НТГ. Из обследованных больных СД 2 типа, развившегося на фоне метаболического синдрома, у подавляющего большинства – 95% – имелись признаки АН [14]. Из кардиоваскулярных симптомов у пациентов второй группы преобладала липотимия – внезапное легкое затуманивание сознания, головокружение, звон в ушах (71%), у 34% наблюдались дискомфорт или боли в области сердца. После 6-недельного курса патогенетической терапии улучшение самочувствия и субъективных проявлений АН отметили 59% больных, получавших монотерапию бенфотиамином, 62% и 78% получавших двойную терапию – «бенфотиамин + тиоктовая кислота». Наилучший ответ на лечение отмечен со стороны симптомов липотимии. Так, частота обмороков уменьшилась в 5 раз (с 71 до 14%), что указывает на положительные изменения функции вегетативной нервной системы [15].

Подводя итоги вышеизложенному, отметим, что применение Мильгаммы композитум в качестве монотерапии, а также использование комбинаций Мильгаммы композитум и Тиогаммы оказывает эффективное патогенетическое действие у пациентов с сердечно-сосудистой формой ДАН [12, 14], что делает эти препараты средствами выбора в терапии этого осложнения СД. ❁