



ГБОУ ДПО  
«Российская  
медицинская  
академия  
последипломного  
образования»,  
Москва

# Диабетическая автономная нейропатия: проблемы и решения

К. м. н. Н.А. ЧЕРНИКОВА

*Диабетическая автономная нейропатия (ДАН) – одно из самых грозных осложнений сахарного диабета, приводящее к снижению качества жизни пациентов, инвалидизации и преждевременной смерти. Многообразие клинических проявлений ДАН вызывает определенные трудности в диагностике заболевания. Существующая практика лечения ДАН в основном сводится к симптоматической терапии. Автор обосновывает необходимость патогенетической терапии ДАН с применением нейротропных комплексов, направленной на блокаду образования конечных продуктов гликирования у больных сахарным диабетом. Представлены данные зарубежных и отечественных исследований, подтверждающих эффективность препарата Мильгамма композитум (бенфотиамин 100 мг и пиридоксин 100 мг) в профилактике и лечении сердечно-сосудистой, гастроинтестинальной и других форм ДАН.*

В настоящее время распространенность сахарного диабета (СД) в мире и в России приобретает все большие масштабы. Согласно данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), в 2011 г. в мире насчитывалось 366 млн больных СД и было зарегистрировано 4,6 млн смертей, причиной которых стал сахарный диабет. Еще 183 млн человек имели недиагностированный сахарный диабет. По прогнозам экспертов, к 2030 г. количество пациентов

с СД в мире увеличится до 552 млн человек [1]. В Российской Федерации, по данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, за 10 лет заболеваемость СД 2 типа выросла на 50% [2]. Стремительный рост количества заболевших требует пересмотра мер профилактики и алгоритмов лечения СД. Микро- и макрососудистые осложнения СД приводят к прогрессирующему увеличению числа лиц с ограниченными возможностями [3]. Так, примерно 2% больных с длительностью заболевания более 15 лет полностью

теряют зрение, а у 10% оно сильно нарушено [4]. Пациенты с СД подвергаются нетравматическим ампутациям нижних конечностей в 25 раз чаще, чем люди без диабета [5]. От 10 до 20% больных СД умирают от почечной недостаточности [4].

Установлено, что ведущим фактором патогенеза сосудистых осложнений диабета является хроническая гипергликемия [6]. Гипергликемия, или прямая глюкозотоксичность, – пусковой механизм, активирующий фермент протеинкиназу С (ПК-С). В норме ПК-С регулирует сосудистую проницаемость, процессы пролиферации клеток, синтез веществ базальной мембраной сосудов, активность тканевых факторов роста. Гиперактивация ПК-С повышает тонус сосудистой стенки, агрегацию форменных элементов крови, вызывает активацию тканевых факторов роста и утолщение базальной мембраны сосудов. Токсические эффекты высоких концентраций глюкозы способствуют образованию конечных продуктов гликирования, которые связываются с белками митохондрий и ДНК нервных волокон, что ведет к нарушению проведения нервного импульса. Вторым каскадом процесса является окис-



лительный стресс [7]. При окислительном стрессе в организме нарушается баланс между прооксидантами и компонентами системы антиоксидантной защиты, что сопровождается дефицитом инсулина и/или инсулинорезистентностью различной степени выраженности. В основе подобных изменений лежат следующие процессы [8]:

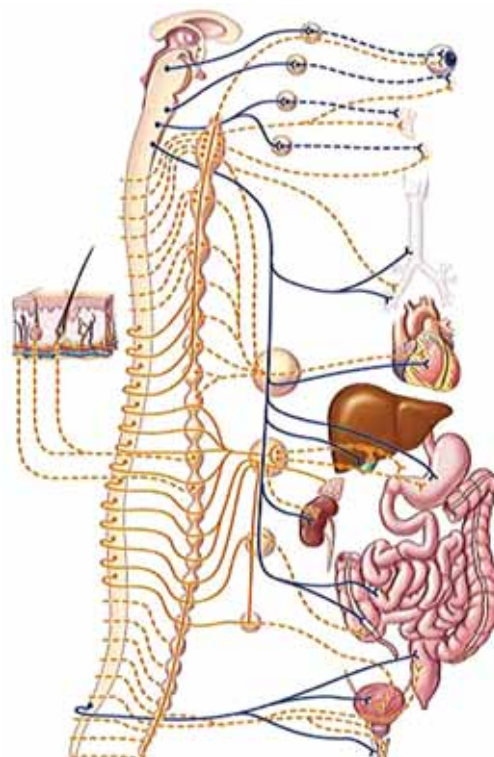
- снижение активности антиоксидантной системы, представленной глутатионом, глутатионпероксидазой, каталазой, супероксиддисмутазой, витаминами К, Е, С, альфа-липоевой кислотой и др. (таурин, каротин, мочевая кислота и коэнзим  $Q_{10}$ );
- повышенное образование реактивных окислителей в результате окисления углеводов и углеводно-белковых комплексов, а также жирных кислот – в результате аутоокисления;
- нарушение функции ферментов полиолового обмена глюкозы, митохондриального окисления, обмена простагландинов и лейкотриенов;
- нарушение концентрации или обмена ионов некоторых металлов.

Недостаточная активность антиоксидантных ферментов при СД определяется генетическими факторами, что доказано изучением полиморфизма генов таких ферментов антиоксидантной системы организма, как каталаза (при диабетической ретинопатии) и супероксиддисмутазы (при диабетической полинейропатии) [9]. Ишемия, гипоксия и псевдогипоксия тканей, наблюдаемые при СД, являются дополнительными факторами, повышающими образование реактивных окислителей в различных органах и тканях. Свободнорадикальное окисление липидов сопровождается многими жизненно важными процессами в организме: от регуляции активности внутриклеточных ферментов до регуляции функций сердечно-сосудистой системы, внешнего дыхания, нервной регуляции сократительной функции желудка,

капилляров, скорости апоптоза и экспрессии различных генов, как ответственных за синтез белков, необходимых для нормальных физиологических процессов, так и участвующих в патологических изменениях структур тканей и органов. Поступление глюкозы в головной мозг, эндотелий сосудов, хрусталик, сетчатку, клетки клубочков почек является инсулиннезависимым процессом. При гипергликемии содержание глюкозы в этих тканях резко повышается, что способствует активации внутриклеточного фермента альдозоредуктазы. Последняя катализирует превра-

щение глюкозы в сорбитол, преобразующийся во фруктозу под влиянием сорбитолдегидрогеназы. Накопление в клетках сорбитола и фруктозы повышает осмоларность цитоплазмы клеток, что ведет к их отеку и деструкции. Все эти патологические процессы способствуют развитию диабетических осложнений, в том числе диабетической нейропатии [8]. Диабетическая нейропатия является следствием распространенного поражения нейронов и их отростков в центральной и периферической нервной системе. Прогрессирующая гибель нейронов часто необратима в силу на-

- Парасимпатические преганглионарные волокна
- Симпатические преганглионарные волокна
- Парасимпатические постганглионарные волокна
- Симпатические постганглионарные волокна



### Нарушения со стороны зрачка

Уменьшение диаметра зрачка при темновой адаптации  
Зрачок Аргайла Робертсона

### Метаболические нарушения

Бессимптомная гипогликемия  
Отсутствие реакции на гипогликемию

### Сердечно-сосудистые нарушения

Тахикардия, плохая переносимость физической нагрузки  
«Денервация» сердца  
Ортостатическая гипотония  
Плохая переносимость высоких температур

### Нейро-сосудистые нарушения

Симметричные области агидроза  
Потливость при приеме пищи  
Гипергидроз  
Изменения кожного кровотока

### Желудочно-кишечные нарушения

Запоры  
Диабетический гастропарез  
Диарея и недержание кала  
Нарушение функции пищевода

### Нарушения со стороны мочеполовой системы

Эректильная дисфункция  
Ретроградная эякуляция  
Цистопатия  
Неврогенный мочевой пузырь  
Нарушения вагинальной секреции

**! Сахарный диабет может обуславливать дисфункцию любого или всех отделов автономной нервной системы, что приводит к широкому спектру нарушений**

Рис. Клинические проявления диабетической автономной нейропатии по А.И. Виник и Т. Erbas



рушения процессов регенерации при СД. К факторам риска развития диабетической полинейропатии по результатам исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial – Исследование контроля сахарного диабета и его осложнений) отнесены длительность заболевания, степень гипергликемии, возраст пациента, мужской пол, высокий рост. Исследования DCCT и UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study –

Проспективное исследование диабета в Великобритании) показали, что существует связь между гипергликемией и диабетическими осложнениями. Частота поражений нервной системы при СД коррелирует с длительностью и степенью тяжести заболевания, возрастом больных. От 60 до 70% пациентов имеют поражения нервной системы различной тяжести, в том числе нарушения тактильной и болевой чувстви-

тельности нижних и верхних конечностей, замедленную эвакуацию пищи из желудка, запястный туннельный синдром и др. Существует несколько классификаций диабетической нейропатии. Так, согласно классификации, предложенной Р.К. Thomas, J.D. Ward и D.A. Greene (1998), выделяют сенсомоторную (симметричную, фокальную и полифокальную нейропатию) и автономную нейропатию.

Таблица 1. Клиническая классификация диабетической автономной нейропатии (ДАН) по P. Kempner

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

эндокринология



В лечении ДАН используется широкий спектр лекарственных препаратов, среди которых особое место занимают нейротропные блокаторы конечных продуктов гликирования. Наиболее известным представителем этой группы является немецкий препарат Мильгамма композитум. Поскольку одним из первых патологических процессов в митохондриях нервных волокон является гликирование белков дыхательной цепи, а уже потом присоединяется окислительный стресс, то оправданным можно считать включение на ранних стадиях в терапию комплекса высоких доз бенфотиамина и пиридоксина.

ки в качестве монотерапии или в комбинации с дигидроэрготамином, эфедрином, бета-адреноблокаторами. При нарушениях мочеиспускания, обусловленных ДАН, в стационарах может применяться курсовое лечение антихолинэстеразными препаратами (неостигмина метилсульфат, дистигмина бромид). Присоединение уроинфекции требует незамедлительного проведения антибиотикотерапии. В случае неэффективности консервативного лечения показана резекция шейки мочевого пузыря. При автономной гастропатии рекомендуется употребление легкоусвояемой пищи небольшими порциями. Можно использовать домперидон, метоклопрамид. В ходе нескольких исследований были получены данные, демонстрирующие эффективность применения эритромицина и его производных. Широкий спектр антибиотиков рекомендуется для лечения диабетической диареи (доксциклин и др.).

В лечении ДАН используется широкий спектр лекарственных препаратов, среди которых особое место занимают нейротропные блокаторы конечных продуктов гликирования. Наиболее известным представителем этой группы является немецкий препарат Мильгамма композитум. Поскольку одним из первых патологических процессов в митохондриях нервных волокон является гликирование белков дыхательной цепи, а уже потом присоединяется окислительный стресс, то оправданным можно считать включение на ранних стадиях в терапию комплекса высоких доз бенфотиамина и пиридоксина. Нейротропное действие витаминов группы В доказано результатами многочисленных клинических исследований, в которых была установлена связь между распределением тиамина в глюкозозависимых клетках и расщеплением глюкозы [7, 12]. В нескольких работах было показано, что снижение концентрации тиамина в плазме крови отмечается

Среди осложнений СД диабетической автономной нейропатии (ДАН) принадлежит особое место, так как ДАН характеризуется полисиндромностью проявлений, что видно из таблицы, в которой представлена модифицированная классификация ДАН по Р. Kempler (2002) [10]. Основные клинические проявления различных форм ДАН, выделяемые А.И. Vinik и Т. Erbas, наглядно представлены на рисунке [11].

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) (2011), скрининг на ДАН должен проводиться:

- всем пациентам с впервые установленным СД 2 типа;
- через 5 лет от момента постановки диагноза СД 1 типа;
- при выявлении микрососудистых осложнений;
- при тахикардии, ортостатической гипотонии, нарушении болевой или вибрационной чувствительности, бессимптомных гипогликемиях.

Для установки диагноза ДАН эксперты ADA рекомендуют проведение следующих тестов: исследования вариабельности сердечного ритма, теста Вальсальвы, холтеровское мониторирование ЭКГ. Гипергликемия запускает каскад сосудистых и метаболических нарушений, вызывающих развитие поздних осложнений СД,

включая и ДАН. В связи с этим главной задачей является достижение и длительное удержание целевых значений гликемии. Многолетние исследования показали, что адекватная и своевременная терапия СД с поддержанием уровня HbA1c, близкого к нормогликемии, значительно снижает выраженность диабетической нейропатии [4, 6]. Однако и при компенсированном углеводном обмене у части больных развивалась ДАН. Это указывает на то, что даже незначительные и кратковременные колебания уровня HbA1c могут приводить к развитию ДАН, и подчеркивает необходимость дополнительной терапии, в том числе профилактической.

В клинической практике в основном применяется симптоматическая терапия ДАН. Так, например, при выраженной тахикардии покоя назначают препараты из группы бета-адреноблокаторов или антагонисты кальция (верапамил). При ортостатической гипотонии активно рекомендуются немедикаментозные методы лечения: плавание, контрастный душ, богатая солью диета, кофеин, ношение эластичных чулок (колготок). Из медикаментов применяются препараты, повышающие эндогенную активность симпатической нервной системы, – альфа-адреномимети-

эндокринология



Результаты многочисленных исследований бенфотиамина и пиридоксина в составе Мильгаммы композитум позволяют рекомендовать этот нейротропный комплекс в качестве терапии первой линии у пациентов с СД и диабетической нейропатией.

у 80% больных СД. Объяснение этому находят в увеличении почечного клиренса тиамин и его метаболитов, что связано со снижением реабсорбции этого витамина эпителием проксимальных канальцев нефрона. Это обусловлено блокадой экспрессии генов, ответственных за кодирование и воспроизведение белков-переносчиков тиамин, продуктами гексозаминового пути утилизации глюкозы, характерного для СД [10]. В результате дефицита тиамин нарастает ухудшение нервной проводимости, аксонального транспорта, водного клеточного баланса; происходят структурные изменения в нервной ткани. Итогом является нарушение структуры и функции нервной ткани.

Напомним, что еще в 1952 г. японские ученые сделали важное открытие. Изучая механизмы проникновения тиамин в клетку и его биотрансформацию в организме, они синтезировали липофильное соединение бенфотиамин, не разрушающееся тиаминазами кишечника, полностью всасывающееся в кровь и длительно циркулирующее в организме. Благодаря жирорастворимым свойствам бенфотиамин беспрепятственно проникает через гематоневральный барьер, а также через липофильную оболочку нервных клеток. Внутри клеток бенфотиамин быстрее, чем водорастворимая форма витамин В<sub>1</sub>, превращается в тиаминпирофосфат, который способствует энергетически оптимальной утилизации глюкозы. Проникая

в нервную ткань, бенфотиамин активирует фермент деградации глюкозы – транскетолазу, а пиридоксин напрямую препятствует избыточному образованию конечных продуктов гликирования в нервной ткани.

Несколько рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований были предприняты с целью изучения эффективности препарата Мильгамма композитум (бенфотиамин 100 мг, пиридоксин гидрохлорид 100 мг). В одном из исследований было рассмотрено влияние препарата на функцию нерва по результатам оценки электрофизиологических параметров. В группе пациентов, прошедших лечение препаратом Мильгамма композитум в течение 12 недель, отмечалось достоверное увеличение скорости распространения возбуждения по малоберцовому нерву [13]. Установлено, что помимо повышения скорости проведения нервного импульса бенфотиамин и пиридоксин при сочетанном применении оказывают антиноцицептивное действие. Возможной точкой приложения действия этой комбинации являются непосредственно болевые рецепторы, чувствительность которых изменяется под влиянием различных тканевых гормонов (в частности брадикинина) и нейропептидов.

Бенфотиамин в нервной ткани способствует повышению активности ферментных систем и нейтрализации конечных продуктов гликирования, уменьшает дегенеративные процессы в нервном волокне. Пиридоксин также участвует в белковом обмене в целом, в метаболизме биогенных аминотрансмиттеров норадреналина и серотонина и частично в метаболизме жировой ткани [14]. Пиридоксин является кофактором более чем для 100 ферментов, влияет на структуру и функцию нервной ткани. С практической точки зрения целесообразно применение комбинированных препаратов витаминов группы В, что значительно упрощает процедуру лечения

больных. Так, комбинированные препараты Мильгамма и Мильгамма композитум, включающие в себя высокие дозы витаминов группы В, могут предотвращать образование конечных продуктов ускоренного гликозилирования белков (в частности сорбитола) и повышать активность транскетолазы [13].

У больных СД на фоне приема Мильгаммы композитум отмечено ослабление субъективных ощущений, характерных для полинейропатии: с 50 до 7% уменьшилась как частота онемения, так и покалываний в нижних конечностях. Аналогичная динамика отмечена в отношении обмороков: после 6-недельного приема препарата частота обмороков уменьшилась в 5 раз (с 71 до 14%), что указывает на положительные изменения функции вегетативной нервной системы [15]. Исследовательская группа под руководством профессора А.М. Вейна (1998) отметила улучшение функции вегетативной нервной системы при назначении Мильгаммы композитум. Проводилось исследование эффективности совместного применения Мильгаммы композитум и Тиогаммы (тиоктовая кислота) на проявления диабетической автономной кардиальной нейропатии. Препараты продемонстрировали синергичное действие при сердечно-сосудистой автономной нейропатии [16]. Мильгамма композитум и Тиогамма показали сравнимые по эффективности результаты в улучшении показателей моторной функции желчного пузыря при гастроинтестинальной форме ДАН. Применение комбинации этих препаратов позволяет добиться более значительного и комплексного эффекта при обеих формах нейропатии [17]. Таким образом, результаты многочисленных исследований бенфотиамина и пиридоксина в составе Мильгаммы композитум позволяют рекомендовать этот нейротропный комплекс в качестве терапии первой линии у пациентов с СД и диабетической нейропатией. ☀