

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ АВТОНОМНАЯ НЕЙРОПАТИЯ. 2. ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ

Профессор А.Л. ВЕРТКИН, профессор О.Н. ТКАЧЕВА, доцент Х.М. ТОРШХОЕВА

*Московский государственный медико-стоматологический университет,
Российская Федерация*

Описаны методы диагностики разных форм диабетической автономной нейропатии, показаны их специфичность и чувствительность. Рассмотрены основные направления терапии данной патологии (симптоматическая, патогенетическая), механизмы действия α -липоевой кислоты и витаминов группы В, приведены данные клинических исследований.

Диагностика диабетической автономной нейропатии (ДАН) в отдельных случаях затруднена в связи с ее мозаичной клинической картиной. Анамнез и физикальное обследование не обеспечивают раннее выявление дисфункции автономной нервной системы, и потому для этой цели рекомендуется ряд неинвазивных тестов, показавших свою эффективность. Диагноз дисфункции того или иного органа или системы в результате ДАН является диагнозом исключения. Имеются убедительные доказательства, что при регистрации одного симптома дисфункции, в том числе на субклинической стадии, в процесс могут быть вовлечены многие органы и системы.

Сердце имеет наиболее тонко организованную вегетативную иннервацию, поэтому именно ее нарушения лежат в основе диагностики ДАН. Поражение при СД вегетативных волокон, иннервирующих миокард, впервые было описано почти сто лет назад, однако надежные и неинвазивные методы диагностики ДАН были разработаны и внедрены в практическую диабетологию сравнительно недавно.

Диагностика ДАН. Для проведения начальной диагностики кардиоваскулярной АН наиболее широко распространение получил метод 5 стандартных тестов по Ewing, удовлетворяющий как клиническим требованиям, так и требованиям научного исследования.

1. Изменение ЧСС при медленном глубоком дыхании (6 мин). 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 в 10 ударов и менее свидетельствует о нарушении парасимпатической иннервации сердца ($N > 15$ мм рт. ст.).

2. Тест Вальсальвы. При повышении внутригрудного 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 последующей компенсаторной брадикардией. При нарушении парасимпатической регуляции сердечной деятельности этот феномен исчезает. Отношение величины максимального R-R интервала в первые 20 с после пробы к минимальному R-R интервалу во время пробы менее 1,20 свидетельствует о ДАН.

3. Тест Шелонга (ортостатическая проба). Паци-

ент спокойно лежит на спине в течение 10 мин, после чего измеряется АД. Затем пациент встает, и АД измеряется на 2, 4, 6, 8, 10-й минутах. Падение САД на 30 мм рт. ст. и более считается патологическим и свидетельствует о ДАН с нарушением симпатической иннервации ($N < 10$ мм рт. ст.).

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 R-R интервала к 30-му с момента начала вставания при ортопробе ниже 1,0 является диагностическим критерием ДАН ($N > 1,04$ мм рт. ст.).

5. Проба с изометрической нагрузкой. При сжатии динамометра в течение 3 мин до 1/3 максимальной силы руки отмечается подъем ДАД. Повышение ДАД менее чем на 10 мм рт. ст. говорит о ДАН с недостаточной симпатической иннервацией ($N > 16$ мм рт. ст.).

Использование указанных тестов считается достаточным для выявления раннего, субклинического вегетативного поражения. Они могут быть выполнены в любой клинической ситуации, для чего необходимы сфигмоманометр, динамометр и электрокардиограф. Тесты предложены как стандарт для диагностики ДН на конференции в Сан-Антонио [1–5].

Менее пригодны данные тесты при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, так как в этом случае не работают «АД-тесты». При артериальной гипертензии получают «хорошие результаты», особенно при проведении пробы с физической нагрузкой (повышение АД вместо снижения). При сердечной недостаточности, стенозе устья аорты возможно падение АД, не обусловленное поражением сегментарных отделов ВНС [3].

Кардиоваскулярные тесты менее надежны также у пожилых больных при наличии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и регулярном приеме лекарственных препаратов.

Результаты тестов, бесспорно, зависят от возраста больных, так как с возрастом вариабельность ЧСС снижается. Из всех пяти стандартных тестов диагностическая чувствительность оценки респираторной аритмии является самой высокой [4].

Существуют и другие тесты, используемые для тестирования кардиоваскулярных рефлексов. Большинство из них не нашло широкого применения из-за отсутствия у них преимуществ по сравнению со стан-

дартными тестами по Ewing; кроме того, они технически более сложны, в ряде случаев инвазивны, малоинформативны и трудны для интерпретации и менее стандартизированы. В литературе упоминаются тесты, основанные на регистрации плетизмограммы кисти или предплечья, однако они не имеют четких количественных границ нормы и патологии, в связи с чем их применение в клинической практике ограничено. Тем не менее результаты, полученные в группе обследованных больных, можно сопоставлять с данными группы контроля [5].

Для оценки состояния симпатического эфферентного пути предложены различные *фармакологические пробы*. К ним относятся следующие.

1. Проба с адреналином: внутривенное введение малых доз адреналина вызывает у здорового человека большое число кардиоваскулярных эффектов, включая повышение системного АД. У некоторых больных с вегетативным поражением происходит преувеличенный ответ АД вследствие так называемой постденервационной гиперчувствительности, возникающей при деструкции пресинаптических нервных окончаний. Наоборот, полная денервация приводит при этой пробе к снижению по сравнению с нормой ответу АД.

2. Проба с анаприлином: отсутствие замедления сердечных сокращений при внутривенном введении анаприлина (не более 0,2 мг/кг) свидетельствует о поражении симпатических нервов, идущих к сердцу.

3. Тест с атропином: полная сердечная парасимпатическая блокада наступает при введении атропина в дозе 0,025–0,04 мг/кг, соответственно от 1,8 до 3 мг атропина сульфата. Эффект достигается в течение 5 мин, длится 30 мин. Наблюдается выраженная тахикардия. У больных с поражением кардиальных ветвей вагуса увеличения ЧСС не происходит [5].

ДАН ассоциируется со снижением variability ритма ЧСС [2, 4]. Для выявления уменьшенного диапазона колебаний ЧСС у больных с парасимпатической недостаточностью может быть применен 24-часовой электрокардиографический мониторинг. Постоянная длина R-R-интервала позволяет говорить о наличии автономной нейропатии, в то время как подобный диагноз может быть исключен с большой долей вероятности при наличии видимой респираторной аритмии.

В связи с большой популярностью и разнообразием *методов анализа variability ритма сердца* (ВРС) в 1996 г. на совместном заседании Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества электростимуляции и электрофизиологии были выработаны единые стандарты для анализа ВРС. Применяются следующие методы ее оценки [3, 6]: методы временного анализа, частотный анализ, нелинейные методы анализа, математический анализ.

Для диагностики кардиоваскулярной ДАН используется также *измерение скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT*. Известно, что на длину интервала QT оказывает влияние тонус ВНС и электрическая нестабильность миокарда. При оценке интервала QT необходимо учитывать ЧСС, в связи с чем анализируется скорректированный интервал QT (QT_к). Согласно результатам последнего метаанализа удлинение интервала QT является чувствительным,

но недостаточно специфическим маркером кардиоваскулярной ДАН [7]. Измерения интервала и дисперсии интервала QT недостаточно для постановки диагноза кардиоваскулярной ДАН, но, тем не менее, это ценный вспомогательный показатель.

Изменения чувствительности артериальных барорефлексов также используется в диагностике ДАН. Артериальные барорефлексы поддерживают стабильность АД. Стимуляция барорецепторов активирует два основных эффекторных механизма. Активация парасимпатических волокон сердца снижает ЧСС и объем сердечного выброса, в то время как ингибирование симпатической активности снижает сопротивление периферических сосудов. Таким образом, уровень тонуса вагуса пропорционален чувствительности барорецепторов. Вагус оказывает кардиопротективное воздействие, поддерживает электрическую стабильность миокарда. Снижение активности барорецепторов является фактором риска развития кардиоваскулярной патологии. В частности, смертность после перенесенного инфаркта миокарда имеет обратную зависимость от чувствительности барорефлекса. Так как расчет последнего несложен, этот показатель считается клинически значимым. Существует несколько методов для выявления чувствительности сердечно-вагусного барорефлекса (оксфордский метод, метод спонтанных колебаний кровяного давления, метод шейной камеры, спектральный анализ) [4].

Поражение симпатического отдела ВНС выявляется при *радионуклеидном сканировании адренергических нейронов миокарда*. Для сканирования используют аналог гуанетидина — метайодбензилгуанетидин (MIBG), который участвует в поглощении норадреналина в симпатических постганглионарных нейронах. Снижение уровня поглощения или патологическое распределение поглощаемого MIBG является ранним признаком поражения адренергической иннервации миокарда. MIBG-сцинтиграфия может использоваться и для мониторинга эффективности проводимой терапии. Дороговизна MIBG-сцинтиграфии ограничивает ее применение главным образом научными целями [4].

Другие формы ДАН могут быть оценены по специальным тестам, которые стандартизованы и доступны в меньшей степени, чем используемые для определения кардиоваскулярной формы ДАН.

Методы, применяемые для исследования вегетативных функций в желудочно-кишечной системе, основаны на изучении моторики всего желудочно-кишечного тракта, находящегося под контролем парасимпатического и симпатического отделов ВНС. Контрастные и эндоскопические методы исследования желудка и кишечника, электрогастрография, ультрасонография позволяют обнаружить нарушения моторной функции в виде замедления перистальтики и эвакуации, которое может быть обусловлено поражением вагуса. К методам определения состояния парасимпатического эфферентного пути относятся и методы исследования экскреторной функции: определение кислотности желудочного сока, гастроромоскопия [5]. Положительные результаты могут

интерпретироваться как вегетативная патология только при исключении всех других явных причин желудочно-кишечных расстройств (инфекция, воспаление, опухоль, спаечный процесс и т.д.).

Простых, надежных, информативных тестов для диагностики вегетативной недостаточности в желудочно-кишечной системе в настоящее время не существует [4, 5].

Не разработаны также эффективные *методы диагностики урогенитальной формы ДАН*, и поэтому сегодня с этой целью используются достаточно сложные исследования: цистоскопия, цистометрия, ультразвуковая сонография, внутривенная пиелография, мониторинг эрекций во время ночного сна, исследование вызванных кожных симпатических потенциалов с поверхности половых органов для оценки функции симпатических нервов [4, 5]. Выявление спермы в моче после полового акта подтверждает наличие ретроградной эякуляции. Актуальной является проблема разграничения психогенной сексуальной дисфункции и дисфункции при ДАН. При этом важно обращать внимание на особенности дебюта сексуального расстройства (психогенные его формы возникают внезапно, органические — постепенно) и наличие эрекции во время ночного сна. Сохранность последних подтверждает психогенную природу расстройства [5]. При ДАН содержание в крови гонадотропинов и тестостерона остается нормальным.

К методам, позволяющим выявить сосудодвигательную дисфункцию, относятся красящие пробы. Страдание эфферентной части рефлекторной симпатической дуги определяется по отсутствию потливости на определенном участке тела [4, 5].

В целях *диагностики зрачковых нарушений* используются фармакологические пробы, инфракрасная телевизионная пупиллометрия, поляроидное фотографирование зрачка, определение времени зрачкового цикла при помощи щелевой лампы.

Последнее исследование заключается в следующем. При помощи щелевой лампы узкая полоса света подается через край зрачка. В ответ наблюдаются ритмические сокращения и сужение зрачка. Время одного такого цикла (сужение — расширение) у здоровых людей составляет 946 ± 120 мс. Увеличение времени зрачкового цикла говорит о парасимпатической недостаточности. Поляроидное фотографирование зрачка с электронной вспышкой — метод, позволяющий определить размеры зрачка в темноте. Определение размеров адаптированного к темноте зрачка по отношению к внешнему диаметру радужки дает возможность оценить состояние симпатической иннервации. Недостаточное расширение зрачка свидетельствует о симпатической недостаточности. Метод чувствителен к минимальным изменениям симпатической функции. Инфракрасная телевизионная пупиллометрия — количественный метод, позволяющий определить точные размеры зрачка в покое, при реакции на свет и в темноте, что дает обширную информацию для оценки вегетативной иннервации зрачка [4, 5].

Таким образом, ДАН имеет множество клинических проявлений, при этом методы диагностики вегетативных нарушений различаются по своей специ-

фичности и чувствительности, и диагноз ДАН — всегда диагноз исключения.

Лечение ДАН. Комплексное лечение ДАН включает следующие основные направления: поддержание компенсированного состояния углеводного обмена, симптоматическую терапию, патогенетическую терапию.

Основным условием достижения успеха в лечении и профилактике ДАН является достижение стойкой компенсации углеводного обмена [1, 2, 4, 8]. Однако при долгосрочных проявлениях ДАН обратное развитие ее симптомов даже при компенсированном состоянии углеводного обмена является весьма проблематичным. Ziegler et al. приводят убедительные доказательства того, что период нормогликемии в течение 2–4 лет может оказаться слишком коротким для благотворного влияния на ДН [цит. по 1]. В исследовании ДССТ было показано, что качество гликемического контроля более важно как профилактическое, чем лечебное средство [1, 8]. В связи с этим большое значение приобретают патогенетические подходы к лечению ДАН.

Терапевтическая стратегия лечения ДАН в клинической практике включает и *симптоматическую терапию*. При выраженной тахикардии покоя применяют низкие дозы кардиоселективных α -адреноблокаторов, дилтиазема или верапамила [1, 4].

При клинической манифестации ортостатической гипотензии рекомендуются плавание, контрастный душ, препараты, способные повысить эндогенную активность симпатической нервной системы и вызвать вазоконстрикцию, — α -адреномиметики мидодрин (гуфрон) и метилфенидат. Их применение связано с риском появления артериальной гипертензии и других осложнений, их можно комбинировать с дигидроэрготамином. Показаны эфедрин, α -адреноблокатор пиндолол (вискен), обзидан (с целью предупреждения периферической вазодилатации), церукал и индометацин, богатая солью диета, препараты, задерживающие соль (синтетические фторсодержащие кортикостероиды), кофеин; используют эластичные чулки (колготки), тугое бинтование нижних конечностей, тазового пояса и живота, специальные надувные костюмы. Рекомендуются также полноценное 4-разовое питание, сон с приподнятой головой (на 5–20°), что способствует снижению гипертензии в положении лежа, а также ночного диуреза. Следует предупреждать больных о ситуациях, неблагоприятно сказывающихся на АД и способствующих его увеличению: употребление алкоголя, курение, длительное лежание, употребление большого объема пищи, гипervентиляция, сауна, пребывание в жарких условиях [2, 4, 5].

При недостаточности моторной функции ЖКТ рекомендуют употребление легкоусвояемой пищи небольшими порциями. Бывают эффективными и обычные слабительные средства. Показаны препараты, обладающие холиномиметическим свойством (типа ацеклидина) [5]. Хорошие результаты получены при использовании домперидона (мотилиума), церукала (метоклопрамида) [1, 2]. Недавно были рекомендованы антагонист мотилина эритромицин и его производные [1]. В перечень препаратов, используемых

при диабетической диарее, входит широкий спектр антибиотиков, отмечен отчетливый эффект от доксициклина, смекты, лоперамида [1, 2, 4].

Лечение нарушения мочеиспускания при ДАН — чрезвычайно трудная задача. Для повышения сократимости детрузора назначают холинергический препарат ацеклидин (бетаникоп) [5]; курсами в стационаре могут применяться антихолинэстеразные препараты (прозерин, убретид) [1]. Присоединение уроинфекции требует незамедлительного проведения антибиотикотерапии. Рекомендуются механическая компрессия передней брюшной стенки, электростимуляция мышц тазового дна, строгий режим мочеиспускания, мануальные приемы для полного опорожнения мочевого пузыря и его катетеризация. В случае неэффективности консервативного лечения показана резекция шейки мочевого пузыря [1, 5].

Основная роль в терапии ДАН отводится все же средствам патогенетической направленности. *Патогенетическая терапия* включает антиоксиданты и метаболические средства (витамины, микроэлементы, ингибиторы альдозоредукторы, миоинозитол, ганглиозиды) [1, 4]. Среди них в настоящее время наиболее эффективными являются препараты -липоевой кислоты и витамины группы В.

Учитывая роль оксидативного стресса в патогенезе ДН, антиоксидантную терапию следует считать наиболее перспективным направлением в лечении ДАН [9]. Большой интерес вызывает новая группа препаратов метаболического действия с направленной антиоксидантной активностью на основе -липоевой кислоты.

В 1999 г. Диабетическим обществом врачей Германии было признано, что -липоевая кислота является единственным средством с доказанной эффективностью в лечении ДН. -липоевая (тиоктовая) кислота («витамин N»), открытая и изученная в 1948–1952 гг., — неотъемлемая часть клеток организма, высвобождающих энергию аэробным путем. До настоящего времени остается не установленным окончательно, покрываются ли потребности человеческого организма в -липоевой кислоте за счет пищи, за счет продуцирования микроорганизмами кишечника или она синтезируется эндогенно [10].

Клиническое использование -липоевой кислоты основано на множестве биохимических и физиологических эффектов этого вещества. Они могут быть сведены к следующему [10]:

1. Влияние на энергетический метаболизм, обмен глюкозы и липидов: участие в окислительном декарбоксилировании -кетокислот (пирувата и -кетоглутарата) с активацией цикла Кребса; усиление захвата и утилизации глюкозы клеткой, потребления кислорода; повышение основного обмена; нормализация глюконеогенеза и кетогенеза; торможение образования холестерина.

2. Цитопротективное действие: повышение антиоксидантной активности (прямое и опосредованное через системы витаминов С, Е и глутатионовую); стабилизация митохондриальных мембран.

3. Влияние на реактивность организма: стимуляция ретикулоэндотелиальной системы; иммунотроп-

ное действие (снижение Ил1 и фактора некроза опухоли); противовоспалительная и обезболивающая активность (связанная с антиоксидантным действием).

4. Нейротропные эффекты: стимуляция роста аксонов; положительное влияние на аксональный транспорт; уменьшение вредного влияния на нервные клетки свободных радикалов; нормализация аномального поступления глюкозы к нерву; предупреждение и уменьшение повреждения нервов при экспериментальном диабете.

5. Гепатопротекторное действие: накопление гликогена в печени; повышение активности ряда ферментов, оптимизация функции печени.

6. Дезинтоксикационное действие (ФОС, свинец, мышьяк, ртуть, сулема, цианиды, фенотиазиды и др.).

-липоевая кислота усиливает эндоневральный кровоток, предотвращая ингибирование NO-синтетазы, и таким образом предупреждает ишемическое повреждение нервной ткани [4, 11]; ускоряет процесс проведения импульса по нерву и нормализует уровни глутатиона [4, 11, 12]. Известно, что при оксидативном стрессе происходит активация фактора транскрипции NF-kB, который стимулирует выработку эндотелина-1 и тканевого эндотелиального фактора (важные составляющие патогенеза ДН). -липоевая кислота предотвращает обусловленную свободными радикалами активацию транскрипционного фактора NF-kB, а значит, играет важную роль в предотвращении развития ДН благодаря своему защитному влиянию на эндотелиальную дисфункцию [4, 11]. -липоевая кислота вносит свой вклад также в предотвращение повреждения нервов при оксидативном стрессе, увеличивая уровень поглощения глюкозы в эндоневрии, повышая активность супероксиддисмутазы и супероксидкаталазы [4].

Было показано, что назначение -липоевой кислоты больным с СД II типа увеличивает уровень инсулинзависимой утилизации глюкозы и, таким образом, снижает периферическую резистентность к инсулину [4]. В других работах также подтверждается инсулинпотенцирующее действие -липоевой кислоты [13]. Недавно было обнаружено, что -липоевая кислота обладает способностью ингибировать глюконеогенез в печени [цит. по 4]. По приведенным и другим наблюдениям, у значительного большинства больных -липоевая кислота снижает уровень требуемой дозы инсулина и оральных гипогликемических препаратов [4, 14].

В 1990-е годы эффекты -липоевой кислоты при периферической и кардиоваскулярной автономной нейропатии были изучены в ходе рандомизированных, двойных слепых, многоцентровых, плацебоконтролируемых исследований, посвященных эффективности и безопасности препарата.

Эффективность -липоевой кислоты при периферической нейропатии впервые была оценена в ходе исследования ALADIN (-липоевая кислота при ДН) [4, 15]. Это трехнедельное исследование было проведено у 328 больных диабетом II типа с полинейропатией. -липоевая кислота назначалась в форме внутривенных инфузий в трех разных дозовых уровнях (100, 600 и 1200 мг). Участники исследования были

рандомизированы либо по этим трем группам, либо вошли в группу плацебо-контроля. Интенсивность и частота возникновения боли и других вариантов сенсорных нарушений оценивались с помощью анкет, заполнявшихся в начале и в ходе наблюдения. Порог вибрационной чувствительности определялся с помощью камертона, кроме этого оценивалась тепловая чувствительность. Эффективность дозы -липоевой кислоты 100 мг оказалась на уровне плацебо-контроля, в то время как эффект больших доз был более значительным по всем параметрам. Дозы -липоевой кислоты 600 и 1200 мг приводили к ослаблению сенсорных нарушений любого происхождения, а также боли. При обеих этих дозах были отмечены значительное улучшение тепловой чувствительности и нормализация порога вибрационной чувствительности. Число больных, у которых был зарегистрирован ответ на применение -липоевой кислоты, было максимальным (82,5%) в группе, получавшей ежедневно дозу в 600 мг [4].

Важным является тот факт, что эффективность дозы 1200 мг ежедневно не превосходила эффективности дозы 600 мг; однако при первом дозовом режиме в значительной степени повышенной оказалась частота гастроинтестинальных побочных эффектов. Доза 600 мг оказалась эффективной и хорошо переносилась, а частота вызываемых ею побочных эффектов не превышала уровня группы плацебо-контроля. Таким образом, результаты исследования ALADIN подтвердили эффективность краткосрочного парентерального применения -липоевой кислоты при диабетической периферической нейропатии.

Исследование ALADIN II было проведено с целью оценки влияния длительного (2 года) орального применения -липоевой кислоты на симптомы и электрофизиологические параметры периферической нейропатии при диабете I и II типа [4]. Участники были рандомизированы в группы, получавшие -липоевую кислоту в дозах 600 или 1200 мг, или в группу плацебо-контроля. Анализ результатов показал большой разброс значений в данных разных центров, участвовавших в исследовании. Для проведения анализа результатов были приглашены независимые исследователи, которые отобрали данные лишь 65 больных. В обеих группах, получавших активную терапию, электрофизиологические параметры значительно улучшились по сравнению с данными группы, получавшей плацебо [4].

ALADIN III — плацебоконтролируемое исследование, проводившееся с участием 509 больных диабетом II типа с периферической полинейропатией. На основании опыта, приобретенного в ходе двух предыдущих испытаний, за первыми тремя неделями лечения дозой 600 мг внутривенно следовало назначение дозы 1800 мг перорально на 6 месяцев. Подобная терапия привела к значимому улучшению объективных симптомов нейропатии по сравнению с плацебо, но не оказала никакого заметного влияния на субъективные симптомы. Были найдены две причины этого: а) описание клинических проявлений часто проводилось людьми без высшего образования, что привело к значительным расхождениям в данных разных центров; б) значительное улучшение, зарегистрированное в плацебо-груп-

пе. Доля больных с положительным ответом в группе плацебо-контроля в исследовании ALADIN III превышала таковую в исследовании ALADIN. Авторы данного мультицентрового исследования установили, что ослабление объективных нарушений при нейропатии является более важным эффектом, нежели облегчение субъективных проявлений [4].

В исследовании ORPIL (оральное пилотное исследование) с участием 24 больных диабетом II типа с клинической нейропатией проводилась оценка эффективности и безопасности краткосрочного (3 нед) лечения высокими дозами (1800 мг/день) -липоевой кислоты. И объективные признаки, и субъективные симптомы были достоверно ослаблены при сравнении с плацебо. Несмотря на это частота возникновения побочных эффектов была одинаковой и в группе больных, получавших активную терапию, и в группе плацебо-контроля.

В исследовании DEKAN (Deutsche Kardiale Autonomie Neuropathie) были изучены эффекты -липоевой кислоты у 73 больных с диабетом II типа и кардиоваскулярной автономной нейропатией. -липоевая кислота назначалась ежедневно в дозе 800 мг в течение 4 мес. Учет кардиоваскулярной формы ДАН производился с помощью мониторинга изменений наиболее чувствительного параметра — вариабельности ЧСС. Лечение -липоевой кислотой привело к достоверному улучшению состояния больных. Спектральный анализ показал увеличение вариабельности сердечного ритма по сравнению с исходными данными. Кроме того, впервые была отмечена положительная динамика интервала QT [4].

Выводы, сделанные в результате многоцентровых исследований эффективности -липоевой кислоты при лечении ДН, заключаются в следующем.

Краткосрочная (3-недельная) внутривенная терапия -липоевой кислотой ослабляет субъективные симптомы так же хорошо, как и объективные проявления нейропатии.

Результаты исследования ORPIL позволяют предположить, что благоприятное воздействие парентерально вводимой дозы 600 мг/день -липоевой кислоты аналогично 3-недельному пероральному ее приему в высоких дозах (1800 мг/день).

Длительное пероральное применение -липоевой кислоты приводит к значительному снижению симптомов нейропатии.

Длительное пероральное применение -липоевой кислоты облегчает клинические проявления и ослабляет объективные нарушения, связанные с кардиоваскулярной нейропатией.

-липоевая кислота является эффективным и безопасным средством при длительном применении [4].

Ряд других менее крупных исследований также показал положительный эффект -липоевой кислоты при автономной нейропатии. Т. Танковой (София, 2000) была установлена положительная динамика кардиоваскулярных тестов по Ewinq под влиянием -липоевой кислоты (тиогааммы), в частности в 2,5 раза уменьшилось падение систолического АД при ортопробе [цит. по 10]. В исследовании М.И. Балаболкина с соавт. было выявлено улучшение восприятия боль-

ными симптомов гипогликемии и снижение вариабельности АД в течение суток при лечении -липоевой кислотой [1].

Являясь препаратом патогенетической направленности, -липоевая кислота оказывает выраженное симптоматическое действие, что выгодно отличает ее от многих других препаратов, используемых для лечения ДН.

Дальнейшие перспективы лечения этой патологии связаны с разработкой новых лекарственных форм витаминов группы В, которые называют нейротропными из-за их специфического влияния на функцию нервной системы [1, 4, 10]. Нейротропные витамины являются коферментами в различных биохимических процессах, улучшают энергетику нервной клетки, способствуют энергетически оптимальной утилизации глюкозы (т.е. нивелируют отрицательный феномен глюкозотоксичности), препятствуют образованию конечных продуктов гликозилирования белков (AGE), усиливают нейротрофическую защиту нерва и его способность к регенерации. До последнего времени применялись водорастворимые формы витамина В₁ (тиамина), В₆ (пиридоксина) и В₁₂ (цианкобаламина), которые в обычных дозах плохо проникают в нервную ткань и потому малоэффективны. Бенфотиамин является жирорастворимой формой тиамин. В отличие от бенфотиамина водорастворимые формы витамина В₁ в 8–10 раз хуже абсорбируются и в 100 раз медленнее конвертируются внутриклеточно в активную форму [10].

В ряде рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований доказана эффективность мильгаммы при ДН (Jermendy G., 1995) [цит. по 4]. Экспериментальные данные показывают благоприятное влияние бенфотиамина на проявления автономной нейропатии (Koltai et al., 1997) [цит. по 4]. Положительные сдвиги в функции ВНС под влиянием мильгаммы (100 мг бенфотиамина + 100 мг витамина В₆) подтверждаются динамикой кардиоваскулярных тестов и ВКСП [10]. А.М. Вейн, А.Б. Данилов (1997) установили уменьшение частоты обмороков у больных с ДН под влиянием мильгаммы [5, 10]. Доказана также клиническая эффективность мильгаммы при лечении болей при ДН, и она широко используется с этой целью. Обезболивающий эффект мильгаммы превосходит таковой диклофенака.

Прогноз при ДАН является неблагоприятным, а уровень смертности при осложнении СД клинической стадией ДАН повышен [4, 5].

В исследовании Ewing et al. (1980) впервые была установлена 56% смертность в течение 5 лет среди больных СД с четко определяемыми симптомами ДАН по сравнению с 15% уровнем смертности среди больных СД без ДАН. Другие авторы приводили менее впечатляющие данные: Watkins et al. (1980) наблюдали 25% смертность больных с ДАН; метаанализ, проведенный Ziegler et al. (1994) с использованием стандартных тестов, показал, что кардиоваскулярная ДАН является фактором риска смертности. В течение 5–8-летнего периода наблюдений уровень смертности среди пациентов с ДАН составил 29% по сравнению с 6% смертностью пациентов без нее, о чем свиде-

тельствуют данные приводимой таблицы. У больных без симптомов ДАН отдельные ее признаки связаны с более благоприятным прогнозом: за 10-летний отрезок времени смертность в этой группе составила 9,3–10,5% (Sampson et al., 1990) [цит. по 4].

Прогноз при кардиоваскулярной форме ДАН

Автор	Продолжительность наблюдения, лет	Летальность больных, %		p
		с ДАН	без ДАН	
Ewing, 1990	5	53	15	<0,05
Hasslacher, 1993	5	19	7	>0,05
Navarro, 1990	3,3	23	4	<0,05
Sampson, 1990	10	37	11	<0,05
O'Brien, 1991	5	27	5	<0,05
Ewing, 1991	3	31	8	<0,05
Jermendi, 1991	5	40	4	<0,05
Rathmann, 1993	8	23	3	<0,05
Luft, 1993	8	21	5	>0,05
Всего	5,8	29	6	—

По данным А.М. Вейна, пациенты, страдающие ДАН, погибают в течение 5–7 лет, причем половина из них умирает в первые 2,5 года [5].

Неблагоприятный прогноз ДАН становится особенно актуальным в случаях безболевого ишемии и безболевого инфаркта миокарда. В исследовании Valensi et al. (2001), продолжавшемся 4,5 года, зарегистрировано развитие серьезных кардиоваскулярных осложнений у 50% больных с ДАН в сочетании с безболевым ишемией [4].

Неблагоприятным прогностическим фактором является удлинение интервала QT и увеличение дисперсии интервала QT у больных с ДАН, что ассоциируется с повышенным риском желудочковых аритмий и внезапной смерти. Тахикардия покоя также вносит свой неблагоприятный вклад в прогноз ДАН. Анализ данных, полученных Faringham при наблюдении больных в течение 36 лет, показал наличие очевидной корреляции между тахикардией покоя и смертностью вследствие сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Снижение ВРС, являющееся показателем функционирования ВНС, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом для жизни, но является лучшим прогностическим фактором, чем фракция выброса у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Таким образом, ДАН не только резко снижает качество жизни, но и повышает летальность, а в ряде случаев является непосредственной причиной летального исхода.

В целом рассмотренные данные приводят к заключению, что ДАН, несмотря на серьезные последствия для продолжительности и качества жизни больных СД, представляет собой мало изученное осложнение этого страдания. Это касается как клинически очевидной, так и субклинической его стадии. Повсеместное распространение автономной нервной системы делает все органы виртуально подверженными автономной дисфункции. ДАН манифестирует

дисфункцией одного или нескольких органов и систем, однако для оптимального лечения необходимо учитывать все ее формы.

Экономические издержки, сопряженные с проведением тестирования автономной функции, не сопоставимы с экономическими потерями от последствий ДАН. Несмотря на свидетельства исследовательских и клинических данных о том, что клиническое наблюдение недостаточно как единственное основание для диагностирования ДАН, скрининг патологии

в клинической практике остается редким явлением, несмотря на коммерческую доступность тестирования автономной функции. Между тем своевременная диагностика и рациональная терапия различных форм ДАН — важнейшее условие снижения количества тяжелых осложнений, увеличения продолжительности и улучшения качества жизни больных СД. Поэтому тестирование больных диабетом с целью выявления кардиоваскулярной автономной дисфункции должно быть стандартом их медицинского обеспечения.

Литература

1. Диабетическая нейропатия: патогенез, диагностика, классификация, прогностическое значение, лечение: Учеб.-метод. пособие / М.И. Балаболкин, Т.Е. Чернышова, В.В. Трусов, И.В. Гурьева — М.: Экспертиза, 2003.— 109 с.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учебник.—М.: Медицина, 2000.— 631 с.
3. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода.— 2-е изд., перераб. и доп.— Иваново: Ивановская гос. мед. академия, 2002.— 290 с.
4. Kempler P. Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy / Ed. by P. Kempler.— Budapest: Springer, 2002.— 208 p.
5. Вегетативные расстройства / Под ред. А.М. Вейна.— М.: Мед. информ. агентство, 2000.— 749 с.
6. Power spectral analysis of heart-rate variations improves assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy / F. Bellavere, I. Balzani, G. Masi et al. // Diabet.— 1992.— Vol. 41.— P. 633–640.
7. Whitsel E.A., Boyko E.J., Siscovick D.S. Reassessing the role of QTc in the diagnosis of autonomic failure among patients with diabetes: a metaanalysis // Diabet. Care.— 2000.— Vol. 23.— P. 241–247.
8. DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy // Ann. Intern. Med.— 1995.— Vol. 122.— P. 561–568.
9. Van Dan P.S., Bravenboer D. Oxidative stress and antioxidant treatment in diabetic neuropathy // Neuroscience Res. Communicat.— 1997.— Vol. 21, № 1.— P. 41–48.
10. Лечение диабетической полиневропатии и других дистрофически-дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболитическими препаратами: Метод. рек.— М.: Медпрактика, 2002.— 36 с.
11. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии / И.А. Строков, Е.Б. Манухина, Л.Ю. Бахтина и др. // Бюл. эксп. биол. и мед.— 2000.— Т. 130, № 10.— С. 437–440.
12. In vivo effect of lipoic acid on lipid peroxidation in patients with diabetic neuropathy / L. Androne, N.A. Gavan, I.A. Veresiu, R. Orasan // In vivo.— 2000.— Vol. 14.— P. 327–330.
13. Estrada D., Ewart H. Stimulation of glucose uptake by the natural coenzyme Alfa — lipoic acid thioic acid // Diabet.— 1996.— Vol. 45.— P. 1798–1804.
14. Эффективность внутривенного введения трометамоловой соли тиоктовой (-липовой) кислоты при диабетической невропатии / И.А. Строков, Н.А. Козлова, Ю.В. Мозолевский и др. // Журн. неврол. и психиатр.— 1999.— Т.99, № 6.— С.18–22.
15. Treatment of symptomatic peripheral neuropathy with the anti-oxidant -lipoic acid / D. Ziegler, M. Hanefeld, K.J. Ruhnau, F.A. Gries and the ALADIN Study Group // Diabetol.— 1995.— Vol. 38.— P. 1425–1433.

Поступила 08.04.2005

DIABETIC AUTONOMIC NEUROPATHY. 2. DIAGNOSIS, TREATMENT, PROGNOSIS

A.L. Vertkin, O.N. Tkacheva, H.M. Torshkhoeva

Summary

The methods for diagnosis of various forms of diabetic autonomic neuropathy are described. Their specificity and sensitivity are shown. Main trends in the therapy for this pathology (symptomatic, pathogenetic), the mechanisms of alpha-lipoic acid and vitamin B action are featured. The findings of the clinical trial are reported.