Методологические аспекты и клиническая значимость диабетической кардиальной автономной нейропатии

Ф.Д. Ахматова, М.И. Мержоева, Ан.А. Александров

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Диабетическая автономная нейропатия (ДАН) относится к микрососудистым осложнениям сахарного диабета. В основе возникновения ДАН лежит поражение мелких волокон симпатического и парасимпатического нервов, приводящее к недостаточности автономной нервной системы [25]. Основным патогенетическим фактором является постоянная гипергликемия, вызывающая активацию полиолового пути метаболизма глюкозы, накопление сорбитола и фруктозы в нервной ткани, снижению активности Na^+/K^+-АТФазы. Это способствует ретенции Na, задержке жидкости, отеку миелиновой оболочки и уменьшению количества глиальных клеток аксонов. Изменения vasa nervorum, активизация перекисного окисления липидов и повышение концентрации вазоактивных факторов эндотелина-1, простациклина приводят к локальному ухудшению неврального кровотока и локальной ишемии [13]. Процессу демиелинизации периферических нервных волокон способствуют аутоиммунные процессы, а также дефицит N-ацетил-L-карнитина и различных факторов роста [25, 26].

Клинические проявления ДАН характеризуются головокружением, ортостатической гипотонией, синкопе, преходящей диареей, неполным опорожнением мочевого пузыря, импотенцией [7]. Одним из проявлений ДАН является кардиальная автономная нейропатия (КАН). Пациентов могут длительно не беспокоить никакие симптомы, что не позволяет проводить своевременную диагностику КАН на основании только клинической симптоматики.

В 1988 г. Американская диабетологическая ассоциация совместно с Американской академией неврологии рекомендовала комплекс неинвазивных «прикроватных» кардиоваскулярных тестов для выявления КАН в клинических условиях [1]. Комплекс включает в себя тест с глубоким дыханием [4], пробу Вальсальвы [12], пробу 30:15 [6], пробу с активным ортостазом [7], тест с изометрической нагрузкой [8]. Использование этих тестов позволяет выявить признаки КАН до развития клинических симптомов.

Исследование парасимпатической (вагусной) и симпатической (адренергической) регуляции проводится раздельно [13, 27]. Применение нескольких тестов позволяет существенно повысить выявляемость нарушений и определить их тип и степень тяжести [13, 15, 20, 27].

Для выявления вагусного типа КАН используется тест с глубоким дыханием, изменение ЧСС при проведении пробы Вальсальвы и проба 30:15 [7, 13, 27] (табл. 1). Тест с глубоким дыханием является наиболее специфичным, и его отклонения свидетельствуют о нарушении парасимпатической активности [4, 13]. На результаты пробы Вальсальвы может влиять выраженность синусовой аритмии, а проба 30:15 может зависеть от напряжения во время исследования. В связи с этим данные тесты оцениваются как дополнительные, и только их одновременное изменение может указывать на развитие вагусного типа КАН [13].

Влияние парасимпатического отдела автономной нервной системы на сердечно-сосудистую систему зависит от пола и возраста. При увеличении возраста обследуемых отмечено снижение вагусных влияний на сердечно-сосудистую регуляцию. В связи с этим для оценки теста с глубоким дыханием, пробы Вальсальвы, пробы 30:15 предложены возрастные и половые нормативы [13, 27].

Симпатичский тип КАН выявляется при проведении пробы с активным ортостазом, теста с изометрической нагрузкой, а также изменении АД во время пробы Вальсальвы [7, 13, 27]. Основным тестом является проба с активным ортостазом [13, 14], тог-

Таблица 1

Типы КАН по данным стандартных кардиоваскулярных тестов

Тип КАН	ТГД	ПВ(ЧСС)	30:15	ПВ(АД)	ПАО	ТИН
Вагусный	+	+	+	-	-	-
Вагусный	+	-	-	-	-	-
Вагусный	+	-	+	-	-	-
Вагусный	+	+	-	-	-	-
Вагусный	-	+	+	-	-	-
Симпатический	-	-	-	-	+	-
Симпатический	-	-	-	+	+	-
Симпатический	-	-	-	-	+	+
Симпатический	-	-	-	+	+	+
Симпато-вагусный	+	+	+	+	+	+
Симпато-вагусный	+	-	-	-	+	-
Симпато-вагусный	-	+	+	-	+	-
Симпато-вагусный	+	-	+	+	+	-
Симпато-вагусный	+	+	-	+	-	+

ТГД – тест с глубоким дыханием; ПВ(ЧСС) – проба Вальсальвы (изменение ЧСС); ПВ(АД) – проба Вальсальвы (изменение АД); 30:15 – проба 30:15; ПАО – проба с активным ортостазом; ТИН – тест с изометрической нагрузкой.

да как результаты теста с изометрической нагрузкой или изменение АД при проведении пробы Вальсальвы носят дополнительный характер. Для постановки диагноза симпатического типа КАН также достаточно изменений основного теста или одновременного отклонения двух дополнительных тестов [13]. Выявление смешанного симпато-вагусного типа нарушений предполагает одновременное изменение тестов, оценивающих каждый отдел автономной нервной системы (см. табл. 1).

В случае отклонения только в одном из дополнительных тестов диагноз КАН является вероятным и требует дополнительного обследования больного (см. табл. 2).

Для уточнения диагноза КАН с сомнительным результатом «прикроватных» тестов должна быть проведена оценка вариабельности ритма сердца (ВРС). Исследование ВРС предполагает спектральный анализ изменения R-R-интервалов ЭКГ, зарегистрированной в течение не менее 5 мин. [24]. Изменение вариабельности ритма является чувствительным методом и позволяет диагностировать КАН при неизмененных стандартных кардиоваскулярных тестах [13]. Исследование ВРС проводится или лежа в состоянии покоя или при различных нагрузочных тестах, например, во время проведения пробы с пассивным ортостазом (тилт-теста) [13, 24].

Оценка КАН по данным кардиоваскулярных тестов предполагает определение степени тяжести нарушений. Тяжесть КАН оценивается по балльной системе, имеющей вагусную и симпатическую шкалу [13].

Парасимпатическая (вагусная) шкала. Тест с глубоким дыханием (оценивается индекс E/I): 1 балл – значение E/I больше 50% величины возрастной нормы, 2 балла – значение E/I меньше 50% величины возрастной нормы. Проба Вальсальвы (оценивается коэффициент Вальсальвы VC): 1 балл – VC менее 50% величины возрастной нормы. Сочетанное изменение теста с глубоким дыханием и пробы Вальсальвы: 3 балла – E/I и VC менее 50% величины возрастной нормы.

Симпатическая (адренергическая) шкала. Проба Вальсальвы: оценивается изменение АД во время исследования, 1 балл – изменение среднего АД на 20-40 мм рт. ст. в фазе IIe, 2 балла – изменение среднего АД более 40 мм рт. ст. в фазе IIe; 1 балл – уменьшение пульсового АД менее 50% от исходной величины, 3 балла – сочетание снижения среднего АД более 40 мм рт. ст. в фазе IIe и отсутствие фазы III и IV.

Проба с активным ортостазом: оценивается разница между исходными значениями систолического (САД), диастолического (ДАД) давления и значениями данных показателей в ортостазе: 1 балл – транзиторное падение САД в ортостазе на 30 мм. рт. ст. и более в пределах 1 минуты теста; 1 балл – падение САД на 20 мм рт. ст. в течение 2 мин и более; 1 балл – снижение ДАД на 10 мм. рт. ст. в течение 2 мин и более; 1 балл – снижение среднего АД на 20 мм рт. ст. и более в течение не менее 50% продолжительности времени ортостаза; 1 балл – снижение пульсового АД более, чем на 50% от исходного величины; 2 балла – падение САД на 30 мм. рт. ст. в течение 2 мин; 3 балла – падение САД на 30 мм рт. ст. в течение 3 мин и более.

На основе суммированной балльной оценки стандартных кардиоваскулярных тестов выделяется 3 степени тяжести течения КАН: легкая (1-3 балла), средняя (4-6 баллов), тяжелая (более 7 баллов). Варианты различных нарушений представлены в табл. 3 .

Автономная иннервация охватывает практически все внутренние органы, поэтому КАН могут сопутствовать энтеропатия, нейрогенный мочевой пузырь, судомоторные нарушения и другие изменения автономной регуляции. Распространенность автономной нейропатии увеличивается при появлении поражения симпатической нервной системы, так как при этом в процесс могут вовлекаться широкие зоны вегетативной иннервации. При выявлении положительной ортостатической пробы необходимо дополнительное обследование для исключения экстракардиальных форм ДАН: эректильной и судомоторной дисфункции, нейрогенного мочевого пузыря, энтеропатии.

Использование стандартных «прикроватных» кардиоваскулярных тестов позволяет сформулировать клинический диагноз ДАН. Примерами диаг-

Таблица 2

Вероятный диагноз КАН по данным стандартных кардиоваскулярных тестов

КАН	ТГД	ПВ	30:15	ПАО	ТИН
Вероятный	-	+	-	-	+
Вероятный	-	-	+	-	-
Вероятный	-	-	-	-	+
Вероятный	-	+	-	-	-
Вероятный	-	-	+	-	+

Таблица 3

Степень тяжести КАН по данным стандартных кардиоваскулярных тестов

Степень тяжести	Баллы	ТГД	ПВ	ПАО	ТГД+ПВ
Легкая	1-3	1-2	-	-	-
Легкая	1-3	-	-	1-3	-
Легкая	1-3	1	1	-	-
Легкая	1-3	1	-	1-2	-
Легкая	1-3	-	-	-	3
Средняя	4-6	-	-	1-3	3
Средняя	4-6	1	-	3	-
Средняя	4-6	2	-	2-3	-
Тяжелая	Более 7	2	-	5	-
Тяжелая	Более 7	-	-	4	3

ноза могут служить следующие заключения: КАН: вагусный тип, средней степени тяжести; КАН: симпатический тип, легкое течение; КАН: симпато-вагусный тип, тяжелое течение.

Применение данного алгоритма делает возможным оценку автономной дисфункции в широкой клинической практике. Своевременное выявление кардиальной автономной нейропатии имеет большое значение для больных СД.

В ряде исследований показано, что изменение кардиоваскулярных тестов существенно влияет на развитие у больных диабетом внезапной смерти, инфаркта миокарда, инсульта [5, 10, 14, 16, 18, 21, 22]. Вероятность летального исхода в течение 5 лет с момента возникновения первых клинических проявлений КАН достигает 50%, а внезапная смерть составляет более трети этих случаев [18]. В основе внезапной смерти, по мнению большинства авторов, лежит изменение соотношения симпатического и парасимпатического тонуса [11, 23]. Локальная гиперактивность симпатической иннервации сердца может приводить к электрической нестабильности миокарда и фатальным желудочковым аритмиям, особенно во время безболевой ишемии миокарда [17, 20, 23]. Использование β-блокаторов у данной категории больных может способствовать снижению смертности.

Существуют данные о влиянии КАН на формирование безболевого течения ИБС. Случаи безболевой ишемии при развитии КАН отмечаются у 64-81% больных диабетом [2, 9, 19].

Выявление признаков ортостатической гипотонии у больных диабетом предполагает осторожное применение препаратов, оказывающих вазодилататорный эффект, поскольку использование последних может способствовать усугублению ортостатической гипотонии и увеличению риска нарушений мозгового кровообращения и желудочковых аритмий.

По рекомендациям Американской диабетологической и Американской кардиологической ассоциаций (1998), исследование автономной нервной системы следует проводить больным диабетом старше 35 лет, а также при длительности диабета более 25 лет независимо от наличия клинических симптомов [3]. Выявление КАН у больного диабетом в возрастной группе старше 35 лет предполагает его дополнительное обследование, включающее тредмил-тест или велоэргометрию, для исключения безболевого течения ишемической болезни сердца.

Своевременная диагностика диабетической кардиальной автономной нейропатии может позволить выделить группы высокого риска ИБС среди больных сахарным диабетом и помочь в выборе адекватной терапии.

Литература

1. American Diabetes Association, American Academy of Neurology // Diabetes Care.- 1988.- V.11 – p.592-597.
2. Beck M.O., Silveiro S.P., Friedman R. et al. // Diabetes Care.- 1999.- V.22 – N.10 – p.1745-1748.
3. Consessus Development Conference on the Diagnosis of Coronary Heart Disease in People With Diabetes. // Clinical Diabetes.- 1998.- V.16 – N.4 – p. 171-182.
4. Eckberg D.L. // J. Appl. Physiol.- 1983.- V.54 – p.961-966.
5. Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F. // Q. J. Med.- 1980.- V.49 – p.95-108.
6. Ewing D.J., Campbell I.W., Murray A. et al. // Br. Med. J.- 1978.- V.1 – p.145-147.
7. Ewing D.J., Clark B.F. // Br. Med. J.- 1982.- V.285 – p.916-918.
8. Ewing D.J., Ieving J.B., Kerr F. et al. // Clin. Mol. Med.- 1974.- V.46 – p.295-306.
9. Janand – Delenne M.D., Bernard Savin B., Gilbert Habib M.D. et al. // Diabetes Care.- 1999.- V.22 – N.9 – p.1396-1400.
10. Jermendy G., Toth L., et al. // Acta Cardiol.- 1991.- V.46 – p.189-200.
11. Kahn J.K., Zola B., Vinik A.I. // Diabetes Care.- 1986.- V.9 – N.4 – p.389-394.
12. Levin A.B. // Br. Med. J.- 1977 – V.39 – p.641-644.
13. Low P.A., ed. // Lippincott – Raven, 1997.- p.179-208.
14. Masaki K.H., Schatz I.J., Burchfiel C.M. et al. // Circulation.- 1998.- V.98 – p.2290-2295.
15. Mohan V., Sastry N.G., Premalatha G. // Diabetic Med.- 1996.- V.13 – p.1038-1043.
16. Navarro X., Kennedy W.R., Loewenson R.B., and Sutherland DER // Diabetes.- 1990.- V.39 – p.802-806.
17. Nesto R..W. // Diabetes Care.- 1999.- V.22 – N.9 – p.1393-1403.
18. O,Brien I.A., McFadden J.P., Corrall R.J.M. // Quart. J. Med.- 1991.- V.79 – p.495-502.
19. O,Sullivan J.J., Conroy R.M., McDonald K. et al. // Br. Med. J.- 1991.- V.66 – p.313-315.
20. Pfeifer M.A. et al. // Diabetes Care.- 1984.- V.7 – p.447-453.
21. Rathman W., Ziegler D., Jahnke M. et al. // Diabetic Med.- 1993.- V.10 – p.820-824.
22. Sampson M.J., Wilson S., Karagiannis P. et al. // Q. J. Med.- 1990. – V.75 – p.635-646.
23. Shwartz P.J., Motolese M., Pollavini G. // J. Cardiovasc. Electrophysiol.- 1992.- V.3 – p.2-16.
24. Task Fors of the Europian Sosiety of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Bigger J.T.Jr., Breithard G., Camm A.J. et al. // Circulation – 1996. – V.93 – p.1043-1065.
25. Vinik A.I. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. // The American J. of Med.- 1999.- V.107 – p.17-26.
26. Vinik A.I., Newlon P.G., Lauterio T.J. et al. // Diabetes Rev.- 1995. – V.3 – p.139-157.
27. Ziegler D., Laux J., Dannehl K. et al // Diabetic Med.- 1992.- V.9 – p.166-175.