

# ДИАБЕТИЧЕСКАЯ АВТОНОМНАЯ НЕЙРОПАТИЯ.

## 1. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИКА

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

*Московский государственный медико-стоматологический университет,  
Российская Федерация*

**Приведены разноречивые данные о распространенности диабетической нейропатии и возможные причины разноречивости этих данных. Рассмотрены классификации диабетической нейропатии и разные версии патогенеза. Обсуждены чрезвычайная важность и сложность проблемы, обусловленная многообразием клинических проявлений диабетической автономной нейропатии.**

Диабетическая нейропатия (ДН) является самым частым осложнением сахарного диабета (СД) и причиной инвалидности и летальности. Особо следует выделить диабетическую автономную нейропатию (ДАН) с учетом полисиндромности ее проявлений, влияния на качество жизни больных и прогноз. Нарушения возникают во всех органах и системах, что заставляет больных обращаться к врачам различных специальностей — терапевтам, кардиологам, гастроэнтерологам, урологам и т.д. Эти нарушения неспецифичны, и потому их трудно диагностировать и лечить.

**Распространенность ДН.** Данные о распространенности ДН варьируют от 10 до 100%. Многочисленными исследованиями показано, что при манифестации диабета у 3,5 — 6,1% больных уже имеются определенные признаки ДН, через 5 лет они выявляются у 12,5 — 14,5%, через 10 — у 20 — 25%, через 15 — у 23 — 27%, через 25 — у 55 — 65% больных [1]. При применении методик, позволяющих выявить доклиническую стадию заболевания, выявляемая частота поражения функции нервов увеличивается до 70 — 90—100% [1 — 4]. Такой большой разброс данных объясняется неоднозначностью методологического подхода, недостаточной разработкой методов диагностики ДАН, многообразием ее клинических проявлений.

По некоторым данным, при СД чаще поражается вегетативная нервная система [1]. ДАН часто сочетается с периферической нейропатией и другими осложнениями диабета, но может быть и изолированной, предшествуя другим осложнениям. Однако распространенность ДАН требует дополнительного изучения, так как большинство исследований посвящены периферической нейропатии при СД.

Установлено, что частота поражения нервной системы при СД зависит от длительности заболевания, возраста больного, степени выраженности нарушения углеводного обмена [1, 5, 6].

**Классификация ДН.** Существует несколько классификаций ДН. До недавнего времени наиболее широкоупотребительной была построенная по топическому принципу классификация В.М. Прихожан (1973).

Поскольку это клиническая классификация, она не включает те формы поражения, которые выявляются только при дополнительных методах исследова-

ния, а с другой стороны — включает помимо стойких еще и преходящие нарушения функций центральной и периферической нервной системы. Согласно данной классификации выделяется центральная, периферическая и висцеральная нейропатии.

И.И. Дедов [5] приводит классификацию Р.К. Thomas et al., согласно которой выделяют сенсомоторную (симметричную, фокальную и полифокальную нейропатию) и автономную нейропатию [5].

Ставшие доступными в настоящее время различные чувствительные методы исследования позволяют выявить нарушения функций нервной системы при отсутствии жалоб и клинических проявлений. В связи с этим в современной классификации ДН подразделяется на субклиническую и клиническую стадии. Эта классификация была принята на конференции, посвященной вопросам диагностики ДН, в Сан-Антонио в 1998 г. [4]. М.И. Балаболкин приводит следующую классификацию [1].

### **Субклиническая стадия нейропатии:**

- A. Нарушенные электродиагностические тесты: снижение проводимости нервного импульса чувствительных и двигательных периферических нервов; снижение амплитуды нервно-мышечных индуцированных (вызванных) потенциалов.
- B. Нарушенные чувствительные тесты: вибрационный, тактильный, тепловая и холодная пробы.
- C. Нарушенные функциональные тесты автономной нервной системы: нарушение функции синусового узла и нарушение ритма сердечной деятельности, изменение потливости и зрачкового рефлекса.

### **Клиническая стадия нейропатии:**

- A. Центральная: энцефалопатия, миелопатия.
- B. Периферическая диффузная нейропатия.
  - 1. Дистальная симметричная сенсорно-двигательная полинейропатия.
    - 1а. Первичная нейропатия мелких волокон.
    - 1б. Первичная нейропатия крупных нервных стволов (больших волокон).
    - 1в. Смешанная нейропатия.
    - 1г. Проксимальная амиотрофия.
- C. Диффузная автономная нейропатия.
  - 1. Нарушение зрачкового рефлекса.
  - 2. Нарушение потоотделения.
  - 3. Автономная нейропатия мочеполовой системы: «нервный мочевого пузыря» — дисфункция мочевого пузыря и половая дисфункция.

4. Автономная нейропатия желудочно-кишечного тракта: атония желудка, атония желчного пузыря, диарея.
5. Автономная нейропатия сердечно-сосудистой системы.
6. Бессимптомная гипогликемия.

D. Локальная нейропатия.

1. Мононейропатия.
2. Множественная мононейропатия.
3. Плексопатия.
4. Радикулопатия.
5. Нейропатия черепных (краниальных) нервов.

Поражение автономной нервной системы, осуществляющей регуляцию витальных функций и поддержание гомеостаза, обуславливает весьма вариабельную клиническую картину, включающую множество отличных друг от друга признаков и симптомов (см. таблицу).

**Патогенез ДН** является многофакторным и, несмотря на значительный прогресс в его исследовании, до сих пор полностью не изучен.

Проведенные исследования позволили сделать вывод, что основное влияние на развитие ДН оказывают хроническая недостаточность инсулина и гипергликемия. На значение гипергликемии указывает то, что частота нейропатии у больных СД I и II типа одинакова, хотя патогенез этих форм различен [1].

Клинически выраженная нейропатия чаще встречается у лиц с плохо контролируемым диабетом [1, 4]. Нарушение функции нервной системы происходит параллельно длительности течения диабета и степени выраженности нарушения углеводного обмена. Длительная компенсация СД улучшает течение нейропатии и способствует уменьшению частоты этого осложнения. Об этом свидетельствуют результаты многоцентрового исследования «Контроль диабета и его поздние осложнения» [1, 4, 7].

Все теории патогенеза ДН можно разделить на три группы: метаболические, сосудистые, аутоиммунные.

Основными метаболическими гипотезами являются: гипотеза накопления сорбитола, гипотеза недостаточности миоинозитола, гипотеза неферментативного гликирования белков, гипотеза окислительного стресса.

Большинство исследователей признают гипотезу накопления сорбитола. При гипергликемии переход глюкозы в сорбитол возрастает с 1% до 7 – 8%. Активность сорбитолового пути регулируется внутриклеточной концентрацией глюкозы и не требует присутствия инсулина. Конечные продукты обмена глюкозы по сорбитоловому пути фруктоза и сорбитол накапливаются внутри клетки, приводя к внутриклеточной гиперосмолярности. Последняя, в свою

*Модифицированная клиническая классификация ДАН по P. Kempner [4]*

Форма ДАН	Проявления
Кардиоваскулярная	Тахикардия покоя, фиксированный ригидный сердечный ритм (синдром денервации сердца), аритмии, ортостатическая гипотензия, безболевого ишемия и инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам, снижение толерантности к физической нагрузке, изменения ЭКГ (дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца T, псевдокоронарный подъем сегмента ST), кардиореспираторная остановка, 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 мочеточников 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
Нарушение системы дыхания	Апноэ, гипервентиляционный синдром, нарушение контроля ЦНС за дыханием, снижение выработки сурфактанта
Нарушение функции зрачка	Уменьшение диаметра; снижение или исчезновение спонтанных осцилляций зрачка, замедление реакции зрачка на свет; нарушение сумеречного зрения
Нарушение функции потовых желез	Дистальный гипо- и ангидроз, гипергидроз при приеме пищи
Нейропатия мозгового слоя надпочечников	Бессимптомная гипогликемия
Нарушения эндокринной системы	Снижение скорости секреции и повышение порога для секреции контринсулярных гормонов, бессимптомная гипогликемия, нарушение секреции гастроинтестинальных гормонов, снижение реакции эндотелина, системы ренин-ангиотензин-альдостерон на ортопробу и изменения АД, нарушение адекватной секреции Na-предсердно-уретического фактора
Диабетическая кахексия	Прогрессирующее истощение

очередь, способствует вхождению жидкости в нерв, что было показано в эксперименте в крупных нервах у больных СД при использовании МРТ. Таким образом, сорбитол и фруктоза, накапливаясь в леммоцитах периферических нервов, вызывают их дегенерацию, сегментарную демиелинизацию или аксонопатию. После начала инсулиновой терапии содержание глюкозы, сорбитола и фруктозы в периферических нервах быстро снижается [1, 4, 5].

Избыточное накопление сорбитола в периферических нервах сопровождается снижением содержания в них таурина — уникальной аминокислоты, которая выявляется во многих тканях (почки, мозг, глаза и др.), где выполняет функцию осмолита. Таурин является также антиоксидантом и принимает участие в восстановлении нейронов и их регенерации. Снижение содержания таурина при накоплении сорбитола рассматривается как компенсаторная реакция, направленная на поддержание внутриклеточной осмолярности [1, 4]. Помимо этого имеет значение то, что повышение активности ключевого фермента сорбитолового пути альдозоредуктазы приводит к истощению NADPH и ухудшению образования глутатиона, который является одним из важнейших антиоксидантов и снижает количество свободных радикалов, избыточно образующихся при окислительном стрессе. Кроме того, NADPH является компонентом NO-синтазы, образующейся в эндотелиальных клетках и необходимой для синтеза оксида азота (NO), который является мощным локальным вазодилататором. Недостаточное образование NO ухудшает кровоснабжение нерва [1, 4].

Следствием повышенной активности сорбитолового пути является нарушение обмена миоинозитола. Установлено, что повышенный уровень внутриклеточного сорбитола и глюкозы ингибирует поглощение миоинозитола нервной тканью. Миоинозитол — субстрат для синтеза мембранного фосфатидилинозитола — эндогенного регулятора почечной микросомальной  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ . Длительное снижение внутриклеточного миоинозитола, которое наблюдается при СД, ответственно за уменьшение количества фосфоинозитидов в мембране и снижение активности  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$  [1, 4]. Это приводит к задержке натрия, отеку, набуханию миелина, нарушению контактных соединений аксонов и дегенерации нервного волокна. Лечение инсулином предотвращает снижение миоинозитола в периферическом нерве у животных, и добавление миоинозитола в рацион улучшает скорость проведения возбуждения [1, 2, 5]. Имеются единичные сообщения о том, что добавление в диету миоинозитола повышает амплитуду потенциалов мышц и периферических нервов у больных диабетом, страдающих нейропатией [1].

Повышение содержания глюкозы в тканях приводит к неферментативному гликированию белков нерва, нарушая их функцию. Эти изменения ведут к хроническому замедлению проведения возбуждения по нерву, нарушению аксонального транспорта, к структурному повреждению нервов [1, 2]. Аминогуанидин, который почти специфически угнетает об-

разование конечных продуктов гликирования, оставляя интактным полиоловый путь обмена глюкозы, восстанавливает проводимость по нервному волокну, улучшает скорость кровотока в нервах, что сопровождается восстановлением морфологической структуры периферических нервов [1, 2, 4].

Гипергликемия и недостаточность инсулина способствуют развитию метаболического стресса, в результате чего повышается образование свободных радикалов, нарушающее функцию клеточных мембран и приводящее к изменению функции многих тканей, включая и нервную [1, 3, 8]. Наряду с активацией процессов перекисного окисления снижается активность антиоксидантной системы, представленной глутатионом, витаминами E и C, супероксиддисмутазой. Длительная активация перекисного окисления липидов ведет к повреждению внутриклеточных структур и в первую очередь клеточных митохондриальных и нейрональных мембран с последующей гибелью нейронов [1, 4]. Свободнорадикальные соединения ( $\text{O}_2^-$  и  $\text{ONOO}^-$ ) активируют скорость апоптоза, окисление ЛПНП и образование ядерного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B. Последний с участием нескольких белков (  $\gamma$ -фактор некроза опухоли, интерлейкин, молекулы адгезии и др.) опосредует механизмы, способствующие тромбогенной трансформации сосудистой стенки. На роли сосудистых нарушений в патогенезе ДН мы остановимся ниже [7, 9]. Липофильные антиоксиданты, такие как пробукол и  $\alpha$ -липовая кислота, предупреждают и уменьшают повреждение нервов при СД [1, 4, 9].

Значение липоевой кислоты как антиоксидантного соединения до сих пор недооценивалось. Достаточное количество липоевой кислоты необходимо для нормальной функции цикла витаминов E и C, убихинона  $\text{Q}_{10}$ , регенерации глутатиона, являющихся важными звеньями системы антиоксидантной защиты организма. Липовая кислота необходима для трансдукции биологического действия инсулина после его взаимодействия со своим рецептором. Она участвует в качестве кофактора в полиферментных комплексах, которые катализируют окислительное декарбоксилирование многих  $\alpha$ -кетокислот. Она предупреждает повреждение ДНК свободными радикалами, ингибирует активацию транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, вызванную окислительным стрессом.

Наряду с этими ведущими метаболическими теориями в патогенезе ДН придается значение и другим нарушениям обмена веществ. В частности, при СД нарушается превращение линоленовой кислоты в  $\gamma$ -линоленовую — предшественницу простаглицина — важного вазодилататора. Прием  $\gamma$ -линоленовой кислоты сопровождается улучшением нервной проводимости, аксонального транспорта и других электрофизиологических показателей [1, 2, 4].

При СД в периферических нервах наблюдается снижение количества карнитина, необходимого для осуществления транспорта и окисления жирных кислот в митохондриях [1].

У больных СД даже в самое благоприятное время года выявляется снижение содержания витаминов группы B и C в сыворотке крови. Гиповитаминоз ве-

дет к нарушению биохимических процессов в нервной ткани и накоплению свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1].

Предрасполагающим к развитию ДН фактором является курение. Доказано, что курение резко увеличивает скорость ПОЛ [1].

Одной из ранних гипотез развития нейропатии была сосудистая теория, в соответствии с которой основной причиной нарушений является микроангиопатия сосудов, снабжающих кровью периферические нервы (*vasa nervorum*). Микроангиопатия наряду с метаболическими нарушениями считается важным патогенетическим фактором развития полинейропатии [1, 3, 4, 10].

В многочисленных работах показано, что при СД происходит утолщение стенки интраневральных сосудов. Выявляемое утолщение базальной мембраны эндоневральных капилляров более выражено, чем в капиллярах кожи и мышц [1]. Было установлено, что эпиневральные и периневральные сосуды достоверно менее изменены, чем эндоневральные [1]. В эксперименте четко продемонстрировано, что изменения в нервах могут быть скорректированы применением вазодилататоров, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [1, 4]. Кроме того, характерной особенностью сосудов, кровоснабжающих периферические нервы, при диабете является наличие артериовенозных шунтов. Нарушение микроциркуляции становится причиной гипоксии нервов, которая участвует в патогенезе диабетической нейропатии [1, 3, 4]. J. Jbrahim et al. (1996) с помощью современных методов исследования определили, что у больных с нейропатией насыщение кислородом в сосудах нерва достоверно ниже, чем в контрольной группе, наряду с этим отмечалось достоверное снижение скорости кровотока в сосудах нерва. Эти данные свидетельствуют о важности сосудистых факторов в патогенезе нейропатии [цит. по 1, 4].

Большое значение придается увеличению коагулирующей активности крови и усилению адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов, играющих большую роль в прогрессировании диабетической микроангиопатии [1]. Расстройство микроциркуляции ведет к дисфункции эндотелия и тромбоцитов, что влечет за собой снижение продукции NO, неблагоприятно влияющее на кровообращение нерва [4].

В последние годы особое внимание в патогенезе нейропатии уделяют аутоиммунным механизмам [1, 4]. Подтверждено наличие у больных СД I типа органоспецифических, комплементфиксирующих аутоантител к антигенам мозгового слоя надпочечников и ганглиям симпатической нервной системы. Обнаружены антитела к отрицательно заряженным фосфолипидам, которые являются составной частью нервных клеток, а также к ганглиозидам, частота выявления которых коррелирует со степенью выраженности ортостатической гипотензии. Особое значение придают и антителам к инсулину, которые дают перекрестную реакцию к фактору роста нервов. Как показали исследования, фактор роста нервов относится к белкам — нейротрофинам и селективно индуцирует тирозингидроксилазу и дофамин-

гидроксилазу, необходимые для нормальной функции волокон симпатических нервов [1].

Следует отметить, что, вероятно, существуют различия между патогенезом ДН при СД I и СД II типа. В эксперименте были выявлены особенности нейропатии в двух разных животных моделях СД. Нарушение проведения нервного импульса оказалось более тяжелым в модели СД I типа. На основании этого исследования был поставлен вопрос о том, связано ли лучшее сохранение нервных функций в модели СД II типа с частичным защитным действием инсулина и нейропротективного С-пептида [4, 11].

Таким образом, в настоящее время наиболее доказанными в патогенезе ДН являются механизмы, непосредственно связанные с гипергликемией, приводящие к метаболическим нарушениям и метаболическому окислительному стрессу.

**Клинические проявления ДАН** многообразны и определяются преимущественным поражением тех или иных отделов автономной нервной системы.

Поражение сегментарного отдела вегетативной нервной системы проявляется сосудисто-трофическими нарушениями в конечностях и периферической вегетативной недостаточностью.

*Вегетативные нарушения в конечностях* проявляются болевым синдромом, трофическими и сосудистыми расстройствами [12].

Вегетативные боли отличаются от соматических большей диффузностью и аффективным сопровождением. Не обнаружены несущие болевое чувство проводники в системе *n. vagi*, поэтому вегетативные боли обозначаются как симпаталгии [3, 12]. При ДН за счет вовлечения вегетативных волокон появляются гиперпатии — жгучие боли, возникающие при обычных воздействиях на кожу, трофические нарушения, нарушения сосудодвигательных реакций и потоотделения. В результате дефектности симпатической иннервации малых кровеносных сосудов в ногах происходит снижение вазоконстрикторных и превалирование вазодилатирующих влияний, что приводит к открытию артериовенозных шунтов и увеличению кожного кровотока. Этим объясняются такие проявления нейропатической формы диабетической стопы, как теплая на ощупь поверхность стоп, хорошо пальпируемый пульс на стопе, выраженность вен в этой области, «нейропатический» отек. В результате нарушенного кровоснабжения и дисфункции потовых желез возникают сухость и растрескивание кожи, что служит основой для формирования язв стопы. Эти же механизмы принимают участие в формировании артропатии Шарко [1, 4, 13].

*Периферическая вегетативная недостаточность (ПВН)* при СД проявляется разнообразными синдромами во всех висцеральных системах организма.

*Кардиоваскулярная автономная нейропатия.* Наиболее драматичным проявлением ПВН в кардиоваскулярной системе является ортостатическая гипотензия, приводящая к обморокам при переходе в вертикальное положение или при длительном стоянии. Ортостатическая гипотензия обусловлена поражением эфферентных симпатических вазомоторных проводников [4, 12].

Установлена роль нарушения симпатической иннервации юкстагломерулярного аппарата почек. Оно сказывается на регуляции объема циркулирующей крови и долговременном приспособлении больных с вегетативной недостаточностью к ортостатической гипотензии из-за недостаточного выброса ренина во время вставания [4, 12]. Поэтому при ортостатических нагрузках не происходит периферической вазоконстрикции, что приводит к падению системного АД, а затем соответственно к острой гипоксии мозга.

Гипотония часто не сопровождается компенсаторной тахикардией, кроме того, автономная нейропатия характеризуется нарушением систолического выброса крови из левого желудочка [4, 13]. Это тоже играет роль в патогенезе ортостатической гипотензии при автономной нейропатии.

У больных может наблюдаться различная тяжесть клинических проявлений ортостатической гипотензии. В легких случаях вскоре после вставания появляются признаки предобморочного состояния (липотимии) — ощущение дурноты, головокружение, потемнение в глазах, шум в ушах, неприятные ощущения в области эпигастрия, отмечается бледность кожных покровов, кратковременная постральная неустойчивость. Длительность липотимии 3 — 4 с. В более тяжелых случаях вслед за липотимией развивается обморок. Его длительность составляет 8 — 10 с. Во время обморока отмечается диффузная мышечная слабость, расширение зрачков, отведение глазных яблок кверху, нитевидный пульс, низкое АД (60 — 50/40 — 30 мм рт. ст. и ниже). При длительности обморока более 10 с возможно появление судорог, гиперсаливации, упускания мочи, очень редко может иметь место прикус языка. Возможен летальный исход [4, 12, 14].

Обморочные состояния при ПВН отличаются от других обмороков наличием гипо- и ангидроза и отсутствием вагальной реакции замедления ритма сердца [4, 12]. Интервал времени от момента перехода из горизонтального в вертикальное положение до развития обморока может сокращаться от 1 мин до нескольких секунд. Этот показатель отражает тяжесть ортостатических нарушений кровообращения [12]. В тяжелых случаях обморок может развиваться в положении сидя. Иногда больной прикован к постели из-за невозможности встать. Потере сознания может предшествовать шейная боль, иррадиирующая в затылок и надплечья. Могут наблюдаться зрительные расстройства, скотомы. После принятия горизонтального положения все симптомы полностью проходят в течение нескольких минут, восстановление обычно бывает полным [4, 12].

Иногда ортостатическая гипотензия проявляется головной болью и резким снижением трудоспособности в утренние часы [1, 4].

Симптомы более выражены в утренние часы, после приема пищи, при жаркой погоде, после физической нагрузки, а также при всех других ситуациях, вызывающих нежелательное перераспределение объема крови.

Фенотиазины и трициклические антидепрессанты, которые часто применяют у больных СД для уменьшения болевого синдрома, а также другие лекарственные препараты, имеющие вазодилатирующий эффект (например, диуретики), также усиливают ортостатическую гипотонию [1, 3, 4].

Ортостатическая гипотензия считается установленной при падении систолического АД не менее чем на 30 мм рт. ст. при переходе из горизонтального в вертикальное положение [2, 13]. Однако Американская академия неврологии предложила считать диагностическим критерием постральной гипотензии снижение АД на 20 мм рт. ст. [4]. Инсулин утяжеляет ортостатическую гипотензию [1, 4]. Установлено, что инсулин может вызывать симптоматическое (в течение 1 — 3 ч после приема пищи) снижение АД у больных диабетом, что связано с наличием у них автономной нейропатии. При этом гипотензивный эффект инсулина имел место у больных диабетом с автономной нейропатией как при наличии ортостатической гипотонии, так и при ее отсутствии [1].

Синдром ортостатической гипотензии и другие клинические проявления ДАН встречаются при многих других заболеваниях, протекающих с развитием вторичной ПВН, и требуют исключения всей этой многочисленной патологии. Так, вторичная ПВН наблюдается при алкоголизме, ХПН, амилоидозе, порфирии, карциноме бронхов, лепре [12], миастении, склеродермии, синдроме Гийена–Барре, надпочечниковой недостаточности, токсических поражениях (винкристин, мышьяк, свинец), лекарственных интоксикациях (α- и β-адреноблокаторы, антихолинэргические препараты, дофаминергические препараты и др.), опухолях спинного мозга, рассеянном склерозе, паранеопластических синдромах, СПИДе, сифилисе и др. [4, 12].

Кроме ортостатической гипотензии при ДАН развивается такой феномен, как артериальная гипертензия в положении лежа [4, 12]. Как правило, в этих случаях при длительном лежании днем или во время ночного сна отмечаются подъемы АД до высоких цифр (180 — 220/100 — 120 мм рт. ст.) [12]. Эти сдвиги АД обусловлены так называемой постденервационной гиперчувствительностью адренорецепторов гладких мышц сосудов к медиаторам вегетативной нервной системы, которая формируется при хронических денервационных процессах (закон постденервационной гиперчувствительности Canon) [12]. Механизм постденервационной гиперчувствительности до конца не ясен. Ее можно рассматривать как результат адаптации чувствительности вегетативных эффекторов в условиях повреждения иннервирующих их постганглионарных волокон. Возможность появления артериальной гипертензии у больных, страдающих ортостатической гипотензией, важно учитывать при назначении препаратов, повышающих АД [12].

Многие исследования показали наличие очевидной связи между автономной нейропатией и гипертензией, что, вероятно, обусловлено значительной ролью в патогенезе гипертензии повышенной активности симпатического отдела нервной системы. Данные суточного мониторирования АД подтвердили нали-

чие артериальной гипертензии у значительной части больных с ДАН, а степень тяжести последней коррелирует с уровнем повышения систолического и диастолического АД [4]. Для ДАН характерно лабильное течение артериальной гипертензии с большим размахом колебаний АД в течение суток и снижением коэффициента средних значений АД день/ночь [2, 4]. У больных диабетом с ДАН наблюдается инверсия физиологического ритма АД, когда его ночные значения превышают дневные [13, 15].

Часто первым ранним признаком ДАН служит тахикардия покоя. Частота сердечных сокращений может не изменяться в ответ на нагрузки и не реагировать на введение атропина, что нашло отражение в распространенном термине «фиксированный пульс». Развитие тахикардии покоя связывают с поражением в первую очередь блуждающего нерва с отнесенным преобладанием тонууса симпатического отдела вегетативной нервной системы [1, 4, 5, 12]. Увеличение в некоторых случаях ЧСС до 130 рассматривается как следствие ранних стадий изолированного парасимпатического поражения.

По мере прогрессирования ДАН угнетается активность и симпатического отдела, что сопровождается уменьшением или исчезновением тахикардии. Она в этом случае отсутствует и в ответ на стрессовые ситуации и не изменяется в процессе тестов по оценке функционального состояния сердца. Результаты обследования больных, находящихся в подобном состоянии, совпадают с данными наблюдений, проводившихся на бесспорно денервированном — трансплантированном — сердце [1, 4, 5, 13].

Поражение афферентных висцеральных нервов, идущих от сердечной мышцы, приводит к тому, что ишемия/инфаркт миокарда могут протекать без боли. У каждого третьего больного СД инфаркт миокарда протекает без боли [4, 12], тогда как в популяции частота атипичных инфарктов составляет лишь 6 — 15% [4]. Именно безболевой инфаркт миокарда является одной из причин внезапной смерти при СД. Безболевой инфаркт исключает быструю диагностику, что приводит к повышенной смертности. По данным П. Кемплера [4], при холтеровском мониторировании ЭКГ безболевая ишемия выявлена у 64,7% больных СД, страдающих нейропатией, в то время как при отсутствии нейропатии такая ишемия была диагностирована лишь у 4,1% больных. Потеря болевой чувствительности означает отсутствие лимитирующего фактора при нагрузке и потому повышает риск развития инфаркта миокарда [4].

Аритмии также являются одним из признаков кардиоваскулярной формы ДАН. В соответствии с данными, полученными в экспериментах на животных, симпатическая активность приводит к дестабилизации сердечного ритма, в то время как повышение активности вагуса оказывает защитное действие при развитии потенциально фатальной желудочковой аритмии [4].

Одно из самых значительных связующих звеньев между ДАН и внезапной коронарной смертью было выявлено после того, как удалось продемонстрировать существование нейропатического удлинения

интервала QT, в основе которого лежит нарушение вегетативной иннервации [4]. Основная угроза удлинения интервала QT состоит в повышении частоты возникновения вентрикулярной аритмии [1, 4, 13, 16].

В последние годы измерение длины интервала QT все чаще замещается оценкой его дисперсии. Дисперсией интервала QT считается разница между самым длинным и самым коротким интервалами QT, измеряемыми при проведении 12-канальной ЭКГ. Несколько исследований продемонстрировали возрастание значения дисперсии интервала QT при кардиоваскулярной ДАН [4, 16].

Дисфункция левого желудочка даже при отсутствии симптомов кардиологической патологии была выявлена почти у 60% больных СД с ДАН и менее чем у 10% больных, не имеющих данного диагноза [4]. Степень дисфункции левого желудочка, бесспорно, коррелирует с тяжестью ДАН. Сначала развивается диастолическая, а затем систолическая дисфункция. ВНС контролирует частоту сердцебиения, сокращение и релаксацию миокарда, а также сопротивление периферических сосудов. Все эти разнообразные механизмы и могут приводить к левожелудочковой дисфункции при кардиоваскулярной ДАН [4].

У больных с ДАН хорошо известны так называемые «кардиореспираторные аресты» — кратковременные эпизоды остановки дыхания и сердечной деятельности. Считается, что они могут быть причиной внезапной необъяснимой смерти при ДАН. Такие эпизоды обычно возникают во время наркоза и при тяжелых пневмониях [4, 12]. Патогенез этого расстройства неизвестен. Предполагается, что вследствие ДАН снижается чувствительность к гипоксии, т.к. нарушается проведение нервных импульсов от каротидного тела и хеморецепторов дуги аорты в результате поражения блуждающего и языкоглоточного нервов, а при наличии симпатической автономной нейропатии угнетение дыхательного центра может привести к нарушению рефлексов, осуществляющих выполнение дыхательных функций. В дополнение к утрате активируемых гипоксией рефлексов в результате поражения афферентных путей или дыхательного центра ДАН сама по себе способна усилить гипоксию. Данный эффект основывается на том, что гладкая мускулатура дыхательных путей частично иннервируется холинергическими волокнами и тонус гладких мышц бронхов снижается у больных СД с ДАН [4].

Другим клиническим феноменом у больных с ПВН являются эпизоды апноэ во сне, которые иногда могут принимать драматический характер, реже описываются непроизвольные приступы удушья (стридор, «кластерное» дыхание). Указанные вентиляционные расстройства становятся опасными при нарушении кардиоваскулярных рефлексов. Предполагают, что они могут быть причиной внезапной необъяснимой смерти при СД [4, 12, 13].

Наиболее тяжелым следствием ДАН является внезапная смерть. Ее потенциальными причинами и механизмами могут быть нарушения сердечного ритма, безболевой инфаркт миокарда, апноэ во сне,

кардиореспираторная остановка, дисфункция левого желудочка, тяжелая ортостатическая гипотензия и бессимптомная гипогликемия [3, 4, 12].

*Гастроинтестинальные проявления ДАН* очень разнообразны и встречаются довольно часто. Нейропатические поражения могут возникать по всей длине ЖКТ и клинически проявляться по-разному в зависимости от локализации очага поражения. Вследствие поражения вагуса нарушается моторика пищевода (дисфагия), желудка (гастропарез), кишечника (диарея или запоры), желчного пузыря (замедление опорожнения желчного пузыря). Клинические проявления гастропареза часто слабо выражены, однако в литературе описан целый ряд случаев, характерной чертой которых была практически полная потеря способности желудка к опорожнению. Часто больных беспокоят тошнота и ощущение переполнения желудка после приема пищи; более тяжелые проявления (повторяющаяся рвота, потеря массы) возникают редко [1, 4, 5, 12, 13]. При диабетической энтеропатии в типичных случаях стул у больного возникает 15–20 раз в сутки, причем характерна ночная диарея.

Диабетическая энтеропатия имеет колеблющееся течение. Мучительные симптомы без видимых причин могут сменяться периодами покоя. Диарея приводит к потере массы. Нарушается также кишечная абсорбция [1, 3, 4, 12]. Наряду с признанием того, что ДАН является наиболее очевидным этиологическим фактором диабетической диареи, некоторые авторы считают, что последняя развивается в результате избыточного разрастания бактериальной флоры кишечника [1, 4]. Иногда для получения хорошего клинического эффекта достаточно назначения доксициклина, что подтверждает этиологическое значение патологической флоры кишечника [2, 4]. Диабетическая диарея может чередоваться с запорами. Нарушения моторики могут затрагивать и желчный пузырь путем поражения его вагальной иннервации. Гипотоничный желчный пузырь является характерным признаком, выявляемым при УЗИ. Застой желчи повышает риск развития холецистита и образования желчных камней [1, 4].

*Автономная нейропатия мочеполовой системы* проявляется задержкой мочи у мужчин и женщин и половой дисфункцией у мужчин. Подобные нарушения обычно сопровождаются другими нейропатическими осложнениями и возникают при длительно развивающемся и недостаточно контролируемом СД. Поражение афферентных волокон проявляется снижением чувствительности мочевого пузыря. Поражение парасимпатической иннервации приводит к снижению тонуса и слабости детрузора. Нарушение симпатических путей вызывает сфинктерные расстройства. Эти изменения проявляются клинической картиной атонии мочевого пузыря: натуживанием при мочеиспускании, большими перерывами между актами мочеиспускания, чувством неполного опорожнения мочевого пузыря. Может развиваться острая задержка мочи, часто сопровождающаяся восходящей инфекцией мочевых путей. Неполное опорожнение мочевого пузыря приводит к увеличению остаточного

количества мочи, расширению мочеточников и гидронефрозу [1 – 5].

Проявлениями ДАН в мочеполовой сфере у мужчин являются эректильная дисфункция и ретроградная эякуляция, когда при семяизвержении сперма попадает в мочевой пузырь, что приводит к бесплодию. К недостаточности эрекции приводит нарушение парасимпатического компонента автономной нервной системы, к расстройству — нарушению ее симпатического компонента. При диабете эректильная дисфункция возникает у мужчин молодого и среднего возраста в течение 10 лет с момента манифестации заболевания и частота ее достигает 50% [1 – 5, 12]. D.A. Cavan [цит. по 1] выявил ДАН у 20% больных СД с нарушением эрекции и не обнаружил ее нарушений у больных без признаков ДАН. Наряду с поражением автономной регуляции пениса в развитии данной патологии большая роль принадлежит сосудистому фактору, диабетической ангиопатии [1].

*Нарушение функции потовых желез (судомоторная дисфункция).* Одним из характерных проявлений ПВН является гипо- или ангидроз. Сниженное потоотделение на конечностях и туловище при ПВН — это результат поражения эфферентных судомоторных симпатических аппаратов (боковые рога спинного мозга, вегетативные ганглии симпатической цепочки, пре- и постганглионарные симпатические волокна). Локализация нарушений зависит от топки поражения симпатических потоотделительных нервов и вегетативных узлов [12]. У больных СД пониженное симметричное потоотделение чаще наблюдается в области нижних конечностей. Диабетические ангидрозы нижних конечностей могут сочетаться с компенсаторным гипергидрозом верхних конечностей, верхней половины туловища и головы. Своеобразным феноменом, описанным у больных, является профузное потоотделение в области головы, лица и шеи после приема пищи (главным образом сыра и шоколада) [2, 4, 13].

*Нарушение функции зрачка.* Нарушения автономной иннервации мышц зрачка приводят к следующим наиболее общим признакам: замедлению адаптации к темноте, уменьшению диаметра зрачка, снижению или исчезновению спонтанных осцилляций зрачка (гиппус). Поражение симпатических путей приводит к дисфункции дилататора зрачка, а вовлечение парасимпатических волокон — к дисфункции сфинктера зрачка [4, 12, 13].

*Бессимптомная гипогликемия* и отсутствие адренергических симптомов, характерных для гипогликемии, также объясняются нарушением функции автономной нервной системы. В таких случаях у больных сразу же развивается гипогликемическая кома — без соответствующих предвестников. Это связано с нарушением секреции катехоламинов, в первую очередь адреналина, вследствие ДАН и с нарушением реакции на выброс адреналина в ответ на гипогликемию, т.е. с отсутствием симпатoadrenalного ответа на гипогликемию [1, 3, 4, 13].

Таким образом, ДАН — частое и серьезное осложнение СД. Несмотря на связь с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности, значимость ДАН

в полной мере не оценена. Клиническая манифестация автономной дисфункции может как выражаться в ограничении ежедневной активности, так и приводить к тяжелым проблемным симптомам (например, синкопе) и летальному исходу. Медицинскую и социально-экономическую значимость проблемы ДАН

трудно переоценить, учитывая распространенность заболевания, многообразие клинических его симптомов, частоту развития инвалидизирующих поражений нервной системы со снижением качества жизни и социальной активности больных, а также их прогностическое значение.

#### Л и т е р а т у р а

1. Балаболкин М.И. Диабетология.— М.: Медицина, 2000.— 672 с.
2. 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.
3. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия.— М.: Медицина, 2000.— 187 с.
4. Kempler P. Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy / Ed. by P. Kempler.— Budapest: Springer., 2002.— 208 p.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учебник.— М.: Медицина, 2000.— 631 с.
6. Watkins P.J., Thomas P.K. Diabetes mellitus and the nervous system // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.—1998.— Vol. 65.— P. 620 — 633.
7. 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.
8. Reichel G. Der Einfluss der -lipons ure auf die Kardioneuropathie. Jn: Diabetische Neuropathie: Bedeutung von Hyperglyk mia und oxydativem Stress // Joint Spring Meeting. Abstract. Asta Medic AG.— M nchen, 1995, 17 — 19 M rz.— S. 29–34.
9. Packer L. Antioxidants in Diabetes Management / Eds. L. Packer et al.— N. Y., 2000.— 231 p.
10. Greene D.A., Stevens M.J. Interaction of metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy / N. Hotta, D.A. Greene, D.J. Ward, A. Sima, A.J.M. Bouton (eds) // Diabetic neuropathy. New concepts and insights. Elsevier Science B.V.— 1995.— P. 37 — 41.
11. C-peptide prevents and improves chronic The I diabetic polyneuropathy in the BB/Wor rat / A.A.F. Sima, W. Zhang, K. Sugimoto et al. // Diabetol.— 2001.— Vol. 44.— P. 745–747.
12. Вегетативные расстройства. / Под ред. А.М. Вейна.— М.: Мед. информ. агентство, 2000.— 749 с.
13. Клиника диабетической невропатии / И.А. Строков, С.А. Аметов, Н.А. Козлова, И.В. Галеев // Рус. мед. журн.— 1998.— Т. 6, № 12.— С. 787 — 801.
14. Purewall T.S., Watkins P.J. Postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy: review // Diabet. Med.—1995.— № 2.— P. 192 — 200.
15. Altered blood pressure profile, autonomic neuropathy and nephropathy in insulin-dependent diabetic patients / P. T. Monteagudo, J.C. Nobrega, P. R. Cezarini et al. // Eur. J. Endocrinol.— 1996.— Vol. 135.— P. 683 — 688.
16. Rinterval variation, the QT interval index and risk of primary cardiac arrest among patients without clinically recognized heart disease / E.A. Whitsel, T.E. Raghunathan, R.M. Pearce et al. // Eur. Heart. J.— 2001.— Vol. 22.— P. 165 — 173.

Поступила 10.11.2004

#### DIABETIC AUTONOMOUS NEUROPATHY.

##### 1. INCIDENCE, PATHOGENESIS, CLASSIFICATION, CLINICAL PICTURE

A.L. Vertkin, O.N. Tkachova, H.M. Torshkhoyeva

#### S u m m a r y

Contradictory data about the incidence of diabetic neuropathy and possible causes of the contradiction are presented. Classification of diabetic neuropathy and various versions of the pathogenesis are featured. Extreme importance and complexity of the problem due to numerous clinical manifestations of diabetic autonomous neuropathy are discussed.