

Самигуллина А.Э., Тельпизова О.В.

**ДИАБЕТИКАЛЫК АВТОНОМДУУ НЕЙРОПАТИЯНЫН ӨНУГҮҮСҮНҮН
ЗАМАНБАП АСПЕКТТЕРИ (сереп адабият)**

Самигуллина А.Э., Тельпизова О.В.

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ
АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ (обзор литературы)**

A.E. Samigullina, O.V. Telpizova

**MODERN ASPECTS OF DEVELOPMENT OF DIABETIC
AUTONOMOUS NEUROPATHY (literature review)**

УДК: 616.379-008.64-036.86

Макалада диабетикалык автономдуу нейропатиянын заманбап талабынын жалпы адабий маалыматтарынын талдоосу көрсөтүлгөн, ошону менен катар, тааал, бирок аз диагнос толгон кант диабетинин сезгенүүлөрү менен коштолоору берилген.

Негизги сөздөр: *кант диабет, диабеттик автономдуу нейропатия, жашоо сапатынын төмөндөшү, клиникалык формалары, диагностикалык тесттер.*

В статье представлен обобщающий анализ литературных данных современного представления о диабетической автономной нейропатии, как одном из грозных, но мало диагностируемых осложнений сахарного диабета.

Ключевые слова: *сахарный диабет, диабетическая автономная нейропатия, снижение качества жизни, клинические формы, диагностические тесты.*

In article the generalizing analysis of literary data of modern idea of diabetic autonomous neuropathy, as one of the terrible, but the complications of diabetes a little diagnosed is provided.

Key words: *diabetes, diabetic autonomous neuropathy, decline in quality of life, clinical forms, diagnostic tests.*

Сахарный диабет – это глобальная проблема здравоохранения, затрагивающая, по крайней мере, 8,3% от общей численности населения и 371 млн. человек во всем мире, и заболевание в значительной мере остается не диагностируемым (около 50%). Подсчитано, что 1 из 6 человек в настоящее время входит в группу риска развития осложнений, связанных с диабетом [1].

У подавляющего большинства пациентов, страдающих сахарным диабетом, с течением времени присоединяются различные осложнения, существенно снижающие качество жизни больных, указывающие на высокую вероятность развития дальнейших нарушений и расстройство всех органов и системах организма. При этом страдает качество жизни больных, увеличивается число госпитализаций и в разы растет стоимость лечения, что ложится глобальным бременем на государства. Именно поэтому так актуальна необходимость раннего выявления осложнений СД и тщательного контроля течения болезни [2].

В данной статье нам хотелось бы уделить внимание именно диабетической автономной нейропатии, так как ДАН – одно из осложнений СД, негативно влияющих как на выживаемость, так и на качество жизни больных, но при этом ДАН – одно из редко диагностируемых осложнений.

ДАН является одним из видов диабетической полинейропатии. Этот вид полинейропатии обычно сопровождается диабетической периферической нейропатией и связан с длительностью заболевания и плохим контролем гликемии.

Поражение при ДАН может затрагивать все органы и системы либо только некоторые из них (например, сердечно-сосудистую систему – ССС, желудочно-кишечный тракт – ЖКТ, мочеполовую систему). ДАН может проявляться клинически или протекать субклинически [2].

В целом распространенность полинейропатии, по данным зарубежных авторов, составляет 66% при СД типа 1 и 59% – СД типа 2 [3].

Данные о распространенности ДАН, основанные на тестировании вегетативного статуса, имеют разброс значений от 7,7 до 90% (ни одно из рассмотренных исследований не было популяционным) [2].

Показатели распространенности варьируются в столь широких пределах в связи с выбором: 1) изучаемых групп пациентов; 2) форм тестирования, которые применяют исследователи; 3) разных критериев, используемых для определения наличия вегетативной дисфункции.

Так, по данным исследования, проведенного в Оксфорде, распространенность автономной нейропатии составила 16,7% (результаты получены при анализе вариабельности сердечного ритма) [4].

Используя ряд простых не инвазивных тестов (например, падение систолического артериального давления – АД и частоты сердечных сокращений – ЧСС в ответ на вставание), A.Verrotti и соавт. обнаружили, что 47 из 110 детей и подростков с СД имели патологию ССС при выполнении одного или нескольких тестов [5].

Причинами поражения нервных волокон при СД служат изменения обменных процессов, обуслов-

ленные в первую очередь гипергликемией. Гликирование белков эндотелия и шванновских клеток сопровождается нарушением аксонального транспорта, в частности, снижением активности Na⁺/K⁺-АТФазы – фермента, принципиально важного для жизнедеятельности клетки. В условиях гликирования белков изменяется резистентность эндотелия и нарушается его реакция на гуморальные регуляторы. Относительная ишемия и гипергликемия усугубляют расстройства метаболизма в периферических нервах: способствуют избыточной активации альдозоредуктазы, расщепляющей глюкозу по полиоловому пути с накоплением фруктозы и сорбитола, провоцируют дефицит миоинозитола и активацию протеинкиназы С [6].

Активация полиолового пути приводит к истощению NADPH (никотинамида денинди нуклеотид фосфат) и ухудшению образования глутатиона, одного из важнейших антиоксидантов, ослабляя тем самым антиоксидантную защиту в условиях характерного для СД избыточного образования свободных радикалов. Следует подчеркнуть, что NADPH является необходимым компонентом синтазы оксида азота (NO), недостаточное образование NO ухудшает кровоснабжение нерва [7].

Демиелинизация при диабетической полинейропатии также обусловлена активизацией процессов свободно-радикального окисления. Поскольку мембраны шванновских клеток образованы в основном липидами, усиление процессов перекисного окисления липидов способствует их дестабилизации и разрушению [7].

Генерализованное повреждение сосудов с формированием эндоневральной гипоксии на фоне снижения продукции NO и развития окислительного стресса приводит к ишемии нерва и активизации реакций не ферментативного гликирования [7].

У подавляющего большинства пациентов, страдающих сахарным диабетом, с течением времени присоединяются различные формы патологии желудочно-кишечного тракта, формирующие картину «гастроэнтерологической» формы автономной нейропатии. В их развитии существенную роль играет автономная диабетическая нейропатия. Немаловажными дополнительными факторами, усугубляющими расстройства функций органов пищеварения, служат изменение профиля желудочно-кишечных гормонов и расстройства тканевого метаболизма, обусловленные как нарушенным усвоением глюкозы, так и ангиопатией. Определенную роль играют нарушения иммунитета, предрасполагающие к оппортунистическим инфекциям. Желудочно-кишечный тракт при сахарном диабете поражается на всем протяжении, однако клинические проявления часто носят «мозаичный» характер. Типичные нарушения со стороны верхних отделов включают в себя вкусовую гиперсаливацию, дискинезию пищевода, глубокие

нарушения эвакуаторной функции желудка (гастропарез), функциональную гипоацидность, патологический гастро-эзофагеальный рефлюкс, проявляющийся изжогой и дисфагией, рефлюкс-эзофагит, кандидозный эзофагит. У больных сахарным диабетом течение гастритов (в частности, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*), и язвенной болезни имеют свои особенности [8]. Для больных диабетом характерны гипокинезия / атония желчного пузыря, повышение риска желчнокаменной болезни. Поражение тонкой кишки при сахарном диабете проявляется нарушением перистальтической активности, в части случаев – развитием кишечной псевдообструкции, избыточного бактериального роста в тонкой кишке, диареей и стеатореей. Изменения со стороны толстой кишки в наиболее типичных случаях включают в себя запор (вплоть до картины «инертной толстой кишки»). Весьма характерно присоединение аноректальных расстройств – императивных позывов, недержания кала. Нейропатия при сахарном диабете также может проявляться абдоминальной болью [9].

К сожалению, простых и абсолютно надежных исследований для диагностики нарушений функций органов пищеварения, обусловленных именно автономной диабетической нейропатией, в настоящее время не существует. Сочетание с другими признаками соматической и автономной нейропатии, в частности, кардиоваскулярной формой, существенно повышает вероятность правильного диагноза. Для выявления нарушений моторики широко применяются методы визуализации [10].

В данное время различают следующие **клинические формы ДАН** [11].

1. Кардиоваскулярная, характерными проявлениями которой служат тахикардия в покое, фиксированный сердечный ритм с отсутствием реакции на вагусные пробы (симптом «денервации» сердца), ортостатическая гипотензия, изменения электрокардиограммы (удлинение QT и др.), эпизоды кардиореспираторного ареста, повышенный риск дисфункции левого желудочка, ишемии и инфаркта миокарда. Эта форма автономной нейропатии выявляется наиболее часто, развивается уже в первые 3-5 лет течения диабета.

2. Гастроэнтерологическая (нарушение моторики пищевода, гастропарез, запоры, диарея).

3. Урогенитальная, которая включает гипотонию мочеточников и мочевого пузыря, склонность к мочевой инфекции, эректильную дисфункцию, ретроградную эякуляцию, аноргазмию, нарушение болевой иннервации яичек.

4. Поражение дыхательной системы: эпизоды апноэ, гипервентиляции, снижение выработки сурфактанта.

5. Нарушение функций зрачка: уменьшение диаметра, замедление реакции на свет, нарушение

сумеречного зрения, симптом Аргайлла-Робертсона (снижение реакции зрачка на свет при сохранении ее на конвергенцию).

6. Нарушение функции потовых желез: дистальный гипо- и ангидроз, гипергидроз при приеме пищи.

7. Нарушения терморегуляции.

8. Системные эндокринные расстройства: повышение порога секреции контринсулярных гормонов, бессимптомная гипогликемия, нарушение баланса гастроинтестинальных гормонов, изменения реакции эндотелия на гормоны – регуляторы АД, неадекватная продукция предсердного натрийуретического фактора.

9. Прогрессирующее истощение (диабетическая кахексия).

В ежедневной работе эндокринологов Центров семейной медицины очень важно помнить о ДАН для раннего своевременного выявления начальных признаков данного осложнения, а также оказания качественной медицинской помощи больным СД.

Однако следует помнить, что есть заболевания с похожей симптоматикой и необходимо проводить дифференциальный диагноз ДАН с: идиопатической ортостатической гипотензией; синдромом Шая–Дрейжера; болезнью Аддисона и гипопитуитаризмом; феохромоцитомой; гиповолемией; периферическими вегетативными нейропатиями вследствие других причин (например, амилоидная невропатия, идиопатическая автономная нейропатия).

Анализируя литературные данные и опыт зарубежных ученых следует отметить, что для раннего выявления ДАН на сегодняшний день существуют разработанные и легко проводимые ряд диагностических тестов, среди которых – исследование кардиоваскулярных рефлексов (5 стандартных тестов по Ewing) для выявления патологии ССС [12]:

❖ Изменение ЧСС при медленном глубоком дыхании (6 в 1 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 ($N > 15$).

❖ Тест Вальсальвы. При повышении внутрилегочного 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 не выявляется. Отношение величины максимального R–R-интервала в первые 20 с после пробы к минимальному интервалу R–R во время пробы менее 1,2 свидетельствует о наличии кардиальной автономной нейропатии.

❖ Тест Шелонга (ортостатическая проба). Пациент спокойно лежит на спине в течение 10 мин, после чего измеряется АД. Затем пациент встает, и АД измеряется на 2, 4, 6, 8 и 10-й минуте. Падение систолического АД на 30 мм рт. ст. и более считается патологическим и свидетельствует о наличии кардиальной автономной нейропатии с нарушением симпатической иннервации ($N < 10$ мм рт. ст.).

❖ Тест 30:15. Тест основан на учащении ЧСС при вставании с максимальным значением к 15-му удару с 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 кардиальной автономной нейропатии ($N > 1,04$).

Таким образом, актуальность диабетической автономной нейропатии определяется высокой частотой распространенности и редко диагностируемым осложнением, при этом негативно влияющим на выживаемость и качество жизни больных СД. Внедрение простых и доступных тестов диагностики ДАН позволил эндокринологам своевременно выявлять данное осложнение. Для практического здравоохранения Кыргызской республики диагностические тесты могут стать индикатором качества при оценке эффективности диспансерного наблюдения за больными СД.

Литература:

1. Dimitropoulos G. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus [Текст] / G. Dimitropoulos, A. Tahrani, M. Stevens // World J Diabetes. – 2014. – №5(1). – 17–39.
2. Vinik A. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy [Текст] / A. Vinik // Cleve Clin J Med. – 2001. – №68. – 928–30.
3. Dyck PJ. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study [Текст] / P.J. Dyck, K.M. Kratz, J.L. Karnes et al. // Neurology. – 1993. – №43. – 817–24.
4. Neil HA. Diabetic autonomic neuropathy: the prevalence of impaired heart rate variability in a geographically defined population [Текст] / H.A. Neil, A.V. Thompson, S. John et al. // Diabet Med. – 1989. – №6. – 20–4.
5. Verrotti A. Autonomic neuropathy in diabetic children. [Текст] / A. Verrotti, F. Chiarelli, A. Blasetti, G. Morgese // J Paediatr Child Health. – 1995. – №31. – 545–8.
6. Филиппов Ю.А. Гастроэнтерологические нарушения при диабетической нейропатии [Текст] / Ю.А. Филиппов // Врач. – М., 2011. – №4. – С. 96–101.
7. Figueroa-Romero C. Mechanisms of disease: The oxidative stress theory of diabetic neuropathy [Текст] / C. Figueroa-Romero, M. Sadidi, E.L. Feldman // Rev Endocr Metab Disord. – 2008. – 9 (4). – 301–14.
8. Колесникова Е.В. Эндокринные заболевания и патологии органов пищеварения. [Текст] / Е.В. Колесникова // Интернет-сайт: <http://www.gastroscan.ru> – 10 июня 2011г.

9. Kempler P. Neuropathies [Текст] / P. Kempler // Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy / Ed. by P. Kemple – Springer. - 2002. – 208 p.
10. Дедов И.И. [Текст] Эндокринология: Учебник / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев // Медицина. – М, 2000. – С. 494–500.
11. Duchen LW. Pathology of autonomic neuropathy in diabetes mellitus [Текст] / LW. Duchen, A. Anjorin, PJ. Watkins, JD. Mackay // Ann Intern Med. – 1980. - №92. - 301–3.
12. Ewing DJ. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes [Текст] / JD. Ewing, CN. Martyn, RJ. Young, BF. Clarke // Diabetes Care. – 1985. - №8. - 491–8.

Рецензент: д.м.н., профессор Бокчубаев Э.Т.
