

ние наслаения острой формы простого герпеса у больных вплоть до стадии IVB.

При изучении результатов специфического исследования на герпес больных часто рецидивирующими формами герпетической инфекции выявлена меньшая ее интенсивность по результатам всех методов исследований в летний период. Это особенно заметно при ОФГ. Наибольшая интенсивность ГИ при ОФГ отмечена в осенний период. Это сочетается с более частыми обострениями ГИ осенью и, по-видимому, связано с переходом к более холодному периоду года.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Частота встречаемости орофациального герпеса у ВИЧ-инфицированных больных статистически достоверно выше в сравнении с другими локализациями процесса.

2. Рецидивы орофациального герпеса возникают реже и протекают значительно легче, чем рецидивы генитального герпеса.

3. Установленная большая частота встречаемости герпетической инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов свидетельствует о необходимости

сти организации своевременной диагностики и лечения заболевания.

4. Заболеваемость герпетической инфекцией зависит от сезона года: наибольшее количество заболевших в осенний, а наименьшее в летний период.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белозеров Е. С., Буланьков Ю. И., Тапбергенов Т. С. // Медленные инфекции. — Павлодар.: НПФ «ЭКО», 2005. — 168 с.
2. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. // Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей. — СПб, 2006. — 300 с.
3. Исаков В. А., Рыбалкин С. Б. Герпесвирусная инфекция: Руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2007. — С. 164—214.
4. Исаков В. А., Сельков С. А., Мошетьова Л. К., Чернакова Г. М. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей. СПб., М.: «Тактик — Студио», 2004. — 176 с.
5. Козлова В. И., Пухнер А. Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. — М., 1997. — 536 с.
6. Самгин М. А., Халдин А. А. Простой герпес (дерматологические аспекты). — М.: «МЕДпресс — информ», 2002. — 160 с.
7. Шишкин М. К., Исаков В. А., Ермоленко Д. К. и др. // Избранные вопросы терапии инфекционных больных: Руководство для врачей; под ред. Ю. В. Лобзина. — СПб: Фолиант, 2005. — С. 636—664.

**М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, С. В. Беленкова**

Волгоградский государственный медицинский университет

## НОВЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ АВТОНОМНОЙ КАРДИАЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

УДК 616.379-008.64-085.27:616.85

Кардиальная автономная нейропатия (АКН) — одно из частых осложнений сахарного диабета. АКН ассоциирована с ухудшением прогноза для больных сахарным диабетом, является предиктором внезапной клинической смерти и многих других поражений сердца. В статье характеризуются изменения вариабельности сердечного ритма у пациентов с АКН и обсуждается новый способ коррекции этих нарушений милдронатом.

*Ключевые слова:* сахарный диабет типа 2, автономная кардиальная нейропатия, новый способ лечения кардиальной нейропатии милдронатом.

**M. E. Statsenko, S. V. Turkina, S. V. Belenkova**

## NEW METHOD OF TREATING CARDIAC AUTONOMIC NEUROPATHY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

Cardiac autonomic neuropathy (CAN) is a common complication of diabetes mellitus. CAN has been associated with a poor prognosis in patients with diabetes mellitus, has been found to be a precursor for Sudden Cardiac Death and several other serious heart diseases. The next aim was to assess the heart rate variability (HRV) changes and discuss potential new treatment interventions by mildronat.

*Key words:* diabetes mellitus type 2, autonomic cardiac neuropathy, new method of treatment with mildronat.

Сахарный диабет 2-го типа (СД) — социально значимое заболевание, представляющее собой непосредственную угрозу жизни для пациентов, что обусловлено рядом причин: развитием микро — и

макроангиопатий, нейропатий, и, прежде всего, автономной кардиальной нейропатии (АКН) [5, 12].

В настоящее время достаточно хорошо изучены патогенетические механизмы СД, разрабо-

таны эффективные методы лечения гипергликемического синдрома, что привело к значительному увеличению продолжительности жизни больных. В этой связи все большее значение приобретают вопросы профилактики и лечения осложнений, ранние проявления которых могут иметь место уже в дебюте сахарного диабета 2-го типа. Изменения в соматической и вегетативной нервной системе ответственны за нарушения функции органов и систем с разнообразными клиническими проявлениями. Проявлениями АКН могут быть тахикардия покоя, фиксированный ригидный сердечный ритм (синдром денервации сердца), аритмии, ортостатическая гипотензия, безболевого ишемия и инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, снижение толерантности к физической нагрузке, кардиореспираторная остановка, дисфункция левого желудочка, отечный синдром, внезапная смерть. Даже доклиническая стадия АКН ухудшает прогноз жизни, увеличивает риск внезапной смерти вследствие фатальных нарушений ритма, безболевого инфаркта миокарда, апноэ во сне, «кардиореспираторных арестов» [3].

В настоящее время патогенетическое лечение АКН не разработано. Лишь в ходе исследования DECAN сделана попытка влияния на течение АКН препаратом альфа-липовоей кислоты и отмечена положительная динамика интервала QT, а также увеличение вариабельности сердечного ритма по сравнению с исходными данными [15], что объяснялось антиоксидантным эффектом препарата.

Традиционно нарушения энергетического обмена при СД объясняют преимущественным преобладанием в нем процессов  $\beta$ -окисления жирных кислот и резким подавлением окисления глюкозы [13]. Изменения обмена жирных кислот оказывают решающее воздействие на прогноз выживаемости диабетического миокарда. Важное значение при этом приобретает накопление промежуточных продуктов  $\beta$ -окисления СЖК, опосредующих снижение сократительной активности сердечной мышцы, повышающих риск развития аритмий. Поэтому у пациентов СД использование препаратов, механизм действия которых заключается в снижении скорости окисления СЖК, — перспективно.

Милдронат относится к числу наиболее изученных и доступных в России миокардиальных цитопротекторов, способных восстанавливать нормальный энергетический метаболизм в миокарде. Установлено, что кардиопротектор милдронат, ингибируя  $\beta$ -окисление жирных кислот и активируя окисление глюкозы в ишемизированном миокарде, способствует улучшению тканевой микроциркуляции сердца у больных ИБС [7]. Доказан отчетливый антиоксидантный эффект у милдроната в комплексной терапии пациентов как с ИБС [4], так и СД [11]. Продемонстрирована эффективность

и безопасность включения милдроната в комплексное лечение пациентов с ХСН [9, 10]. Таким образом, милдронат, обладая антиоксидантным действием, благоприятно влияя на микроциркуляцию сердца, оптимизируя энергетический метаболизм в миокарде, имеет патогенетическую основу для коррекции АКН у больных СД. Однако данных о возможности применения милдроната у пациентов с СД типа 2 с точки зрения воздействия на АКН в доступной литературе мы не встретили.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка влияния милдроната на проявления АКН в комплексном лечении больных с СД 2-го типа.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 60 пациентов в возрасте 45—70 лет, страдающих СД в стадии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена и ХСН II—III функционального класса по классификации ОССН (2007). Исследование носило рандомизированный проспективный, сравнительный характер. Протокол исследования был одобрен Региональным этическим комитетом. Все включенные в исследование пациенты имели клинико-инструментальные проявления АКН [8]. Больные получали базисную терапию эналаприлом, бисопрололом, аспирином, симвастатином. Для коррекции нарушений углеводного обмена использовались гликлазид±метформин. После проведенной рандомизации на две группы, пациентам 1-й группы (30 человек) в дополнение к базисной терапии назначался милдронат в дозе 1 г/сутки, который первые 10 дней исследования вводился внутривенно медленно в дозе 10 мл, а затем перорально по 500 мг 2 раза в сутки. Продолжительность исследования составила 16 недель. 1-я и 2-я группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, характеру проводимой базисной и гипогликемизирующей терапии.

Исследование вариабельности ритма сердца (ВРС) проводили на приборе «ВАРИКАРД — 1.41» (Россия). Запись ЭКГ осуществляли в течение 5 минут утром в состоянии покоя в положении лежа и во время активной ортостатической пробы (АОП) [2]. Обработку результатов выполняли с помощью программного обеспечения используемой системы PC IBM Pentium-III. Учитывали следующие показатели ВРС: SDNN (мс) — стандартное отклонение величин интервалов RR за весь рассматриваемый период; SI (%) — индекс напряжения регуляторных систем; IC (%) — индекс централизации регуляторных систем; HF, LF (%) — соответственно мощность спектра высокочастотного, низкочастотного и очень низкочастотного компонента вариабельности в % от суммарной мощности колебаний.

Для оценки вегетативной реактивности обоих отделов вегетативной нервной системы с учетом исходного вегетативного тонуса проводилась проба на вегетативную реактивность по Р. М. Бавскому [6].

Исследовался ряд метаболических показателей, отражающих состояние углеводного (глюкоза крови натощак, постпрандиальная гипергликемия, гликированный гемоглобин) и липидного обмена (общий холестерин и его фракции, триглицериды).

Статистическую обработку результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Статистически значимыми считали отклонения при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В обеих группах у всех больных в начале наблюдения выявлено снижение среднеквадратического отклонения (SDNN) менее 50 мс, что является независимым предиктором смерти от прогрессирующей ХСН [1].

Также отмечено повышение SI индекса, что свидетельствует о напряжении регуляторных систем. В первой группе показатель SI составил  $(395,4 \pm 26,8)$  у.е., во второй —  $(393,2 \pm 23,1)$  у.е. (при норме от 80 до 150 условных единиц), что свидетельствует об умеренной симпатикотонии у пациентов обеих групп.

В 1-й группе на фоне базисной терапии с милдронатом через 16 недель наблюдения отмечалось увеличение SDNN на 46 % (с 28,3 до 41,2 мс;  $p < 0,05$ ) и уменьшение индекса напряжения (SI) регуляторных систем на 28 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными значениями. У больных 2-й группы SDNN увеличилось на 20 %, а SI уменьшился на 12 % по сравнению с исходными значениями. Уровень вегетативного равновесия не был достигнут ни в одной из групп. Различия между группами достоверны ( $p < 0,05$ ).

У всех пациентов, включенных в исследование, выявлено более высокое значение индекса централизации  $(6,34 \pm 1,12$  vs  $5,12 \pm 1,4$ ), что свидетельствует о преобладании активности центрального контура регуляции над автономным. В первой группе в динамике лечения отмечается снижение IC до  $4,57 \pm 0,92$  ( $\Delta \% = -29$ ), во второй группе — до  $3,88 \pm 1,2$  ( $\Delta \% = -24$ ), различия между группами не достоверно.

В обеих группах при анализе исходных данных спектральных составляющих выявлено нарушение соотношения основных компонентов: высокочастотного компонента (парасимпатическое влияние) HF, низкочастотного компонента (симпатическая регуляция) LF. В первой группе процентное содержание LF составило  $(32,2 \pm 3,41) \%$ , во второй группе —  $(33,12 \pm 3,62) \%$ . Показатель LF, отражающий активность симпатических центров в конце 16 недели терапии, возрос на 31,2 % в по-

ложении стоя ( $p < 0,05$ ) и 7,2 % соответственно для 1-й и 2-й группы. Разница между группами достоверна ( $p < 0,01$ ).

При анализе скорректированного интервала QTc у больных СД 2-го типа с АКН в начале лечения — отклонений от нормальных значений QTc получено не было. В процессе 16-недельного наблюдения отмечено уменьшение скорректированного интервала QTc на 7,1 % vs 2,4 % в контрольной группе ( $p > 0,1$ ).

При проведении активной ортостатической пробы в первой группе пациентов отмечалось меньшее снижение показателей САД и ДАД (различия между группами не достоверны).

При анализе результатов пробы на вегетативную реактивность получены следующие данные: исходно в обеих группах больных преобладали пациенты с нормальной и гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью. Через 16 недель терапии в основной группе у 35 % пациентов регистрировалась нормальная вегетативная реактивность, у 24 % — асимпатикотоническая и у 41 % — гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность. В группе контроля к концу исследования стал преобладать гиперсимпатикотонический тип вегетативной реактивности (50,7 %), доля пациентов с нормальным типом снизилась на 3,7 %, а с асимпатическим — увеличилась на 7 %. Это объясняется нарастанием симпатического влияния на фоне сохраняющихся расстройств вегетативного тонуса у пациентов контрольной группы.

Выявлено благоприятное влияние милдроната на метаболические показатели, характеризующие углеводный и липидный обмен. Отмечено достоверное снижение уровня ТГ крови у пациентов, получающих милдронат — на 33 % ( $p < 0,05$ ). В обеих группах больных и СД 2-го типа с АКН к 16-й неделе исследования отмечено снижение уровня ОХС, более выраженное в 1-й группе пациентов — на 28 % ( $p < 0,1$ ), тогда как во 2-й группе ОХС снизился лишь на 5 % ( $p > 0,1$ ). Различия между группами было статистически значимым ( $p < 0,05$ ). Гиполипидемическое действие милдроната можно объяснить его способностью снижать уровень липопероксидов в крови [4]. Влияние милдроната на уровень триглицеридов крови особенно важно для больных сахарным диабетом, так как при СД, наряду с повышением концентрации жирных кислот в крови, резко возрастает содержание в миокарде триглицеридов.

К 16-й неделе исследования выявлено снижение гликозилированного гемоглобина у пациентов, получающих милдронат (на 12 %,  $p < 0,1$ ), по сравнению с таковым в контрольной группе (на 3 %,  $p > 0,1$ ). Различия между группами статистически достоверны ( $p < 0,05$ ). Одной из причин выявленных изменений может быть влияние милдроната

на биосинтез карнитина, который влияет на выраженность инсулинорезистентности [14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, добавление кардиопротектора милдроната к базисной терапии пациентов ХСН и СД 2-го типа с АКН статистически значимо влияет на вегетативные проявления автономной кардиальной нейропатии, что сопровождается улучшением клинического состояния: уменьшением ФК ХСН, повышением толерантности к физической нагрузке.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арборишвили Г. Н., Орлова Я. А., Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — № 4 (4), прил. — С. 361
2. Бабунц И. В. Азбука анализа variability сердечного ритма / И. В. Бабунц, Э. М. Мириджанян, Ю. А. Машаех. — Ставрополь: Принтмастер, 2002. — 112 с
3. Балаболкин М. И. Диабетическая нейропатия. — М., 2003. — 109 с.
4. Гордеев И. Г., Лучинкина Е. Е., Люсов В. А. // Рос. кардиологический журнал. — 2009. — № 1 (75). — С. 31—37.
5. Дедов И. И. // Сердечная недостаточность. — 2003. — № 1. — С. 12—15.
6. Методические рекомендации по анализу variability сердечного ритма при использовании различных эхокардиографических систем (анализ «коротких» записей) / Под ред. Р. М. Баевского / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов Л. В., Чирейкин и др. — М., 2001. — 48 с
7. Сергиенко И. В., Малахов В. В., Наумов В. Г. // Атмосфера. Кардиология. Практические рекомендации. — 2005. — № 2. — С. 43—45.
8. Соколов Е. И. Диабетическое сердце. — М.: Медицина, 2002. — 415 с.
9. Стаценко М. Е., Старкова Г. В., Говоруха О. А. и др. // Рос. кардиол. журн. — 2005. — № 6. — Р. 62—66.
10. Стаценко М. Е., Беленкова С. В., Спорова О. Е., Шилина Н. Н. // Клиническая медицина. — 2007. — № 7. — С. 39—42.
11. Стаценко М. Е., Полетаева Л. В., Туркина С. В. и др. // Клиническая медицина. — 2008. — № 9. — С. 67—71.
12. Aaron I., Vinik, M. D., Dan Ziegler, M. D., et al. // Circulation. — 2007. — № 115. — С. 387—397.
13. Carley A. N., Severson D. L. // Biochim Biophys Acta. — 2005. — № 1734. — Р. 112—126.
14. Rajasekar, Panchamoorthy Anuradha, Carani Venkatraman // Exp Diabetes Res. — 2007.
15. Ziegler D., Schatz Y., Conrad F., et al. // Diab. Care. — 1997. — № 20 (3). — Р. 369—373.