

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Л. Шаронова¹, кандидат медицинских наук,
О. Косарева¹, кандидат медицинских наук,
А. Вербовой¹, доктор медицинских наук, профессор,
Д. Шаронова²

¹Самарский государственный медицинский университет

²Дорожная клиническая больница на ст. Самара

ОАО «РЖД», Самара

E-mail: kosareva1974@gmail.com

Представлены данные о распространенности, патогенезе, клинических особенностях, диагностике и лечении наиболее распространенной формы диабетической нейропатии – дистальной симметричной сенсомоторной полинейропатии.

Ключевые слова: эндокринология, сахарный диабет, полинейропатия, диагностика, лечение.

Численность больных сахарным диабетом (СД) во всех странах мира увеличивается и к 2035 г. превысит 592 млн человек [1]. В настоящее время в России зарегистрировано >4,04 млн больных СД, а по оценкам Международной диабетической федерации (IDF) реальное их число с учетом недиагностированных случаев – 12,7 млн. Согласно данным Российского государственного регистра больных СД, текущая распространенность СД типа 2 (СД2) в России – около 7%, по данным IDF – 9,7%. В мире, по ее сведениям, распространенность СД2 – 8,3%, общее число больных СД в мире достигает 415 млн, в России – 10,9–12,0 млн [2].

Последствия СД, такие как нефропатия, ретинопатия, поражения микро- и макрососудистого русла, являются основными причинами инвалидизации и смерти больных. Диабетическая нейропатия (ДН) наряду с поражением сосудов является ведущей причиной поражения нижних конечностей у больных СД, ведет к снижению трудоспособности и качества жизни пациентов. В России почти у 22 тыс. человек ежегодно проводятся ампутации стоп или более высокие ампутации нижних конечностей в результате осложнений, связанных с СД.

Однозначных данных о распространенности ДН нет. В зависимости от методов и критериев диагностики, применяемых для ее выявления, ее частота варьирует от 8 до 90%, составляя в среднем 30–50%, а при применении электрофизиологических методов исследования для выявления субклинических форм может составить 90–100% [3, 4]. Частота развития ДН у пациентов с СД типа 1 и СД2 почти одинакова, однако, учитывая, что СД2 часто имеет латентное течение, ДН у таких пациентов выявляется уже в момент манифестации заболевания. Отмечено, что около 5% больных обращаются к врачу именно с симптомами ДН еще до постановки диагноза СД [2].

Безусловно, частота выявления ДН зависит от длительности СД и успешности его лечения. В то же время прямая зависимость между тяжелым течением СД и развитием осложнений устанавливается не всегда. Согласно теории «метаболической памяти», ранние нарушения метаболизма и хроническое воспаление в сосудистой стенке даже при дальнейшем хорошем

контроле СД могут способствовать развитию и прогрессированию осложнений, в том числе и ДН.

Существует несколько классификаций ДН [2, 5, 6]. Приводим клиническую классификацию:

- **генерализованные симметричные:**
 - сенсомоторная (дистальная, хроническая);
 - сенсорная (острая);
 - гипергликемическая;
- **автономные (вегетативные):**
 - сердечно-сосудистая;
 - желудочно-кишечная;
 - мочеполовая;
 - нарушение потоотделения;
 - нарушение регуляции сужения зрачка;
 - автономная аферентная;
- **фокальные и мультифокальные нейропатии:**
 - краниальная;
 - пояснично-грудная радикулонейропатия;
 - проксимальная ДН;
 - фокальные тоннельные нейропатии;
 - проксимальная моторная нейропатия (амиотрофия);
- **хроническая воспалительная демиелинизирующая нейропатия.**

Наиболее распространенная форма ДН – дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия (ДПН), характеризующаяся наличием признаков и (или) симптомов, свидетельствующих о поражении периферического отдела нервной системы у лиц с СД при исключении других причин нейропатии.

Факторами риска развития и прогрессирования ДПН являются гипергликемия, длительное существование СД, дислипидемия, артериальная гипертензия, наличие у пациента других осложнений СД, пожилой возраст и вредные привычки (курение, алкоголь).

Основная роль в патогенезе ДПН принадлежит хронической гипергликемии, которая является пусковым моментом биохимических реакций, приводящих к разрушению и гибели нервного волокна. Выделяют 2 основные теории патогенеза ДПН – метаболическую и сосудистую. К метаболическим изменениям относят активацию полиолового пути окисления глюкозы, оксидативный стресс, нарушение образования фактора роста нерва, неферментативное гликирование компонентов клеточных мембран, дефицит миоинозитола. Сосудистая теория: нарушение кровоснабжения нервного волокна сопровождается снижением образования оксида азота, эндоневральной гипоксией в результате снижения гибкости эритроцитов и изменений реологии крови с развитием эндоневрального отека [2].

Клинические проявления полинейропатии зависят от стадии развития процесса. Выделяют следующие стадии [2, 3, 6]:

- I – доклиническую;
- II – стадию клинических проявлений: острая болевая; хроническая болевая; безболевая с полной или частичной потерей чувствительности;
- III – стадию осложнений.

При субклинической стадии нейропатии симптомы и признаки, характерные для ДПН, могут не выявляться. Эта стадия может быть диагностирована только с помощью специфических нейрофизиологических методов (электромиография – ЭМГ, электронная термометрия).

Для клинической стадии ДПН характерно возникновение сначала сенсорных нарушений в дистальных отделах – пальцы, стопы – с последующим распространением на голени.

Выделяют так называемые позитивные и негативные симптомы ДПН. Позитивная симптоматика больше характерна для ранних периодов клинической стадии: боль, парестезия, дизестезия, усиливающиеся ночью. Такие симптомы могут отмечаться у до 25% пациентов с ДПН; их связывают с появлением очаговой демиелинизации и образованием зон гипервозбудимости. Нарушение чувствительности при ДПН всегда преобладает над двигательными нарушениями, что связано с преимущественным поражением тонких миелинизированных волокон. С прогрессированием ДПН поражение постепенно симметрично перемещается на более высокий уровень – на голени, иногда – на кисти рук. Появляется типичное для ДПН снижение чувствительности по типу «носка – перчатки». На данном этапе начинают преобладать негативные симптомы, характерные уже для поздней, тяжелой клинической стадии – онемение, зябкость, слабость, утрата устойчивости при ходьбе. Нарушаются все виды чувствительности: болевая, тактильная, температурная, вибрационная, проприоцептивная. В дальнейшем прогрессирующее нарушение функций нервных волокон приводит к развитию слабости мышц нижних конечностей, их гипо- и атрофии. Следствием атрофии внутренних мышц стопы является опущение ее свода и формирование плоской стопы, нейропатических деформаций пальцев (так называемая стопа риска). В зонах риска такой стопы могут развиваться нейропатические язвы, диабетическая нейроостеоартропатия, асептическая деструкция костей стопы (стопа Шарко) – эти проявления характеризуют стадию осложнений ДПН. При всех указанных состояниях высок риск ампутаций с последующей инвалидизацией пациентов [6, 7].

Ранняя диагностика ДПН необходима для назначения своевременных лечебно-профилактических мероприятий и включает в себя оценку симптомов и клиническое неврологическое обследование с применением количественных сенсорных тестов, биомеханических методов и ЭМГ.

При анализе опросников следует помнить, что не всегда жалобы пациента объективно отражают тяжесть ДПН. Для объективной оценки ее симптомов применяют стандартные методики определения порога всех видов чувствительности и исследование рефлексов, для определения степени тяжести ДПН проводится количественная оценка по шкалам NISLL, TSS, NDS. Количественная оценка чувствительности позволяет контролировать интенсивность подачи стимула и определить порог болевой, температурной и вибрационной чувствительности в параметрических единицах. Такие исследования дают возможность оценить состояние разных видов чувствительности на субклинических стадиях, что важно для ранней диагностики ДПН. С целью ранней диагностики ДПН с поражением немиелинизированных волокон может применяться конфокальная микроскопия роговицы [3].

Наиболее объективную информацию о состоянии крупных миелинизированных нервных волокон можно получить с помощью ЭМГ. В исследовании DCST показано, что в группе больных, находящихся под интенсивным наблюдением, значительное снижение скорости распространения возбуждения выявлено лишь у 16,5% больных, а в группе с традиционным лечением – более чем у 40%, что подтверждает роль гипергликемии в развитии нейропатии [3, 7].

Для диагностики атипичных форм ДПН и оценки эффективности патогенетической терапии может применяться биопсия икроножного нерва. Метод биопсии кожи высокочувствителен даже у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и лиц без признаков поражений нервной системы

по данным нейромиографии или количественной оценки. С его помощью удастся получить морфологическую картину, которая количественно отражает состояние иннервации кожи мелкими нервными волокнами. Единственный метод, позволяющий оценить состояние мелких немиелинизированных волокон, — конфокальная микроскопия роговицы, которая полностью отражает степень нарушения периферической нервной системы.

Нормализация углеводного обмена, как показали исследования DCCT и UKPDS, играет значимую роль, но не предотвращает развития и прогрессирования ДПН у больных СД [8].

Не вызывает сомнения то, что наряду с нормализацией углеводного обмена и коррекцией дислипидемии [2, 3, 9] необходима патогенетическая и симптоматическая терапия ДПН.

Патогенетическая терапия основана на уменьшении выраженности оксидативного стресса с помощью антиоксидантов и снижении концентрации промежуточных продуктов гексозоаминового пути утилизации глюкозы путем активации фермента транскетолазы, которая направляет их в пентозно-эритрозный шунт. Активность этого фермента, который является конституциональным и у человека не имеет полиморфизма, зависит только от содержания в организме тиамин.

α -Липоевая (тиоктовая) кислота (АЛК) — мощный естественный жирорастворимый антиоксидант. Ее способность действовать в качестве ловушки свободных радикалов многократно подтверждена в экспериментальных и клинических исследованиях.

В исследованиях ALADIN, ALADIN III, SYDNEY I и NATHAN II у пациентов, которым вводили внутривенно 600 мг АЛК в течение 3 нед, выявлено достоверное, более чем на 50%, улучшение симптоматики — и позитивной, и негативной, что подтверждено также результатами электрофизиологических исследований. Улучшение по шкале TSS наблюдалось в течение 1 мес после 3-недельного курса инъекций АЛК с сохранением эффекта до 6 мес [13, 14].

Изучались и таблетированные формы препарата АЛК. Данные об эффективной дозе таблетированных препаратов АЛК противоречивы. В исследовании DEKAN установлено, что эффективная доза АЛК — 800 мг/сут; в исследовании ORPIL на фоне дозы 1800 мг достоверно в большей степени уменьшались баллы по шкале TSS. В ряде других исследований показано, что применение АЛК в дозе 600 мг/сут внутривенно или перорально в течение срока от 3 нед до 6 мес значительно уменьшает главные симптомы ДПН. Оптимальным считается назначение в начале лечения внутривенного введения АЛК в дозе 600 мг/сут в течение 3 нед с последующим приемом 600 мг/сут препарата в виде таблеток в течение 1–2 мес [3].

Другой важный момент в патогенетической терапии ДПН — воздействие на активность транскетолазы, которая зависит от концентрации тиамин. Все гипотезы о возможности влияния тиамин на метаболические нарушения вследствие гипергликемии были подтверждены Н. Наммес и соавт. (2003), которые установили влияние тиамин на активность транскетолазы, предотвращающей поражение сосудов сетчатки. У пациентов с СД внутримышечно применяется водорастворимый тиамин (гидрохлорид, нитрат, дисульфид), а также жирорастворимый тиамин (бенфотиамин) в виде таблеток. Внутримышечное введение водорастворимого тиамин (100 мг) в комбинации с другими витаминами группы В (пиридоксин — 100 мг, цианокобаламин — 1000 мкг) в виде комбинированных препаратов используется на начальном

этапе лечения ДПН, когда необходимо быстро получить эффект. Для длительного и профилактического лечения, как показали исследования BEDIP и BENDIP, целесообразно использовать комбинацию витаминов В₁ и бенфотиамин — жирорастворимой формы тиамин, которая характеризуется наибольшими биодоступностью, способностью проникать в клетку и соответственно активностью [11, 12].

Болевой синдром часто становится причиной обращения пациентов с ДПН к врачу. Согласно европейским рекомендациям, препаратами 1-й линии для лечения невропатической боли являются антиконвульсанты, антидепрессанты и местные анестетики [15]. Нестероидные противовоспалительные препараты не используются для лечения невропатической боли в связи с их неэффективностью. Благодаря исследованию EPIC значительно увеличилось число больных, которым было назначено лечение препаратами 1-й линии.

Трициклические антидепрессанты (ТЦА) принадлежат к числу одних из первых препаратов, оказавшихся эффективными в лечении пациентов с болевым синдромом [3]. Правда, они дают ряд побочных эффектов, в связи с чем их применение имеет определенные ограничения [15]. Эффективность применения ТЦА при лечении болевой формы ДПН показана в ряде рандомизированных плацебоконтролируемых исследований. В России применяют amitriptилин, имипрамин, клонипрамин.

Для лечения болевого синдрома при ДПН используют также антиконвульсанты — прегабалин [3, 16, 17], габапентин. Прегабалин — аналог гамма-аминомасляной кислоты ((5)-3-(аминометил)-5-метилгексановая кислота). Механизм действия прегабалина основан на способности связываться с α_2 -дельта-субъединицами потенциалзависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе, необратимо замещая (3Н)-габапентин. В ответ происходят снижение входа кальция в пресинаптический нейрон и уменьшение высвобождения главных медиаторов боли (глутамата, норадреналина и субстанции Р) перевозбужденными нейронами, что в итоге приводит к ликвидации болевого синдрома.

Суточная доза прегабалина — от 150 до 600 мг/сут в 2 приема. Препарат принимают независимо от приема пищи. При лечении диабетической полинейропатической боли стартовая доза составляет 150 мг/сут. При необходимости дозу можно увеличить через 7 дней до максимальной (600 мг/сут). Если необходимо прекратить прием препарата, дозу снижают постепенно. Прием прегабалина можно сочетать с приемом антидепрессантов, витамина В₁₂.

Согласно результатам анализа более 10 рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований эффективности прегабалина при болевой ДПН и постгерпетической невралгии, улучшение качества жизни больных при лечении прегабалином связано как с уменьшением болевого синдрома, так и с анксиолитическим действием препарата. Изменение показателей боли отмечалось с первых дней терапии и продолжалось на протяжении всего исследования. Уменьшение боли на $\geq 50\%$ по сравнению с исходными данными отмечалось у 50% пациентов, получавших прегабалин, в отличие от 20% пациентов, получавших плацебо. Европейские и мировые рекомендации по лечению невропатической боли относят прегабалин к 1-й линии терапии [18, 19].

Местные анестетики (кремы, гели и пластыри с 5% содержанием лидокаина или препараты на основе экстрактов жгучего перца — капсаицина) в ряде исследований продемонстрировали свою эффективность при лечении болевой формы ДПН [3].

Таким образом, терапия ДПН носит комплексный характер: направлена на компенсацию углеводного обмена, является патогенетической и симптоматической и улучшает качество жизни пациентов с СД.

Литература

1. Сахарный диабет 2: от теории к практике. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой / М.: Медицинское информационное агентство, 2016; с. 576.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клиническая рекомендация. 7-й вып. / М.: ООО «УП ПРИНТ», 2015; с. 168.
3. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии: Учебное пособие. Изд. 3-е, доп. и переработ. / М.: Медицинское информационное агентство, 2016; с. 720.
4. Строков И.А., Мельниченко Г.А., Альбекова Ж.С. и др. Распространенность и факторы риска развития диабетической полиневропатии у стационарных больных сахарным диабетом 1-го типа // Нервно-мышечные болезни. – 2012; 1: 25–31.
5. Вербовой А.Ф. Сосудистые осложнения сахарного диабета // Терапевт. – 2013; 3: 86–91.
6. Бадалян О.Л., Савенков А.А. Полинейропатия: клиника, классификация, терапия // Фарматека. – 2015; 5: 67–71.
7. Вербовой А.Ф., Скудаева Е.С., Шаронова Л.А. и др. Поздние осложнения сахарного диабета, диагностика и лечение. Учебно-методическое пособие / Самара: ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», 2012; с. 60.
8. Мельникова О.Г. Британское проспективное исследование сахарного диабета (UKPDS) – результаты 30-летнего наблюдения больных сахарным диабетом 2-го типа // Сахарный диабет. – 2008; 4: 91–2.
9. Аметов А.С., Лысенко М.А. Перспективы лечения диабетической нейропатии – фокус на фенофибраты // Сахарный диабет. – 2011; 2: 70–3.
10. Строков И.А. Эффективность альфа-липоевой кислоты при диабетической полиневропатии // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2013; 3: 33–8.
11. Аметов А.С., Карпова Е.В. Роль мильгаммы композитум в лечении диабетической полинейропатии // Рус. мед. журн. – 2011; 18 (23): 1437–40.
12. Бирюкова Е.В., Данилова Т.Б. Фармакотерапия диабетической невропатии: что еще, кроме контроля гликемии? // Фарматека. – 2013; 16: 58–63.
13. Мкртумян А.М., Подачина С.В., Доскина Е.В. и др. Эффективное лечение диабетической полинейропатии комплексным препаратом Кокарнит // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. – 2015; 5 (43): 44–8.
14. Ших Е., Кукес В., Питунина Н. Кокарнит: анальгетический потенциал в лечении диабетической полинейропатии // Врач. – 2014; 4: 20–6.
15. Косарев В.В., Бабанов С.А., Вербовой А.Ф. Справочник клинического фармаколога / Ростов-на-Дону: Феникс, 2011; с. 476.
16. Satoh J., Yagihashi S. et al. Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: a 14 week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Diabet. Med. – 2011; 28 (1): 109–16.
17. Храмылин В.Н., Андреева В.Л., Демидова И.Ю. Комбинированная терапия болевой диабетической полинейропатии: результаты пилотного исследования // Фарматека. – 2014; 16: 48–53.
18. Bril V., England J., Franklin G. et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy // Neurology. – 2011; 76 (20): 1758–65.
19. Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision // Eur. J. Neurol. – 2010; 17 (9): 1113–88.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DIABETIC POLYNEUROPATHY

L. Sharonova¹, Candidate of Medical Sciences; **O. Kosareva**¹, Candidate of Medical Sciences; Professor **A. Verbovoy**¹, MD; **D. Sharonova**²

¹Samara State Medical University

²Children' Clinical Hospital at the Samara Station, OAO «RZhD», Samara

The paper gives data on the prevalence, pathogenesis, clinical features, diagnosis, and treatment of the most common form of diabetic neuropathy – distal symmetric sensorimotor polyneuropathy.

Key words: endocrinology, diabetes mellitus, polyneuropathy, diagnosis, treatment.