

Диабетическая периферическая нейропатия: принципы диагностики и лечения

Диабетическая нейропатия – клинически значимое осложнение сахарного диабета (СД). Одной из наиболее распространенных ее форм является диабетическая периферическая нейропатия (ДПН), которая ведет к поражению периферических нервов. ДПН представляет собой важную медико-социальную проблему, поскольку часто сопровождается выраженной болью, шаткостью при ходьбе, падениями, нарушениями сна, снижением физической активности и т. д., что оказывает существенное негативное влияние на функциональную активность и качество жизни пациентов. Кроме того, ДПН является значимым фактором риска развития язвенного дефекта стопы и ее ампутации.

О современных подходах к ведению пациентов с ДПН мы попросили рассказать доцента кафедры диabetологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), кандидата медицинских наук Светлану Викторовну Болгарскую.

– Под термином «диабетическая периферическая нейропатия» подразумевают субъективные и/или объективные признаки поражения периферической нервной системы у больных СД при отсутствии других причин повреждения периферических нервов. Частота развития указанной патологии зависит от длительности существования гипергликемии.

Нередко ДПН является первым клиническим проявлением СД 2 типа, а у некоторых пациентов может возникать даже на стадии предиабета. По данным D. Ziegler и соавт. (2008), распространенность ДПН среди лиц с повышенной концентрацией глюкозы натощак составляет 11,3%, с нарушенной толерантностью к глюкозе – 13%, среди пациентов с СД – 28%. К сожалению, ситуация в нашей стране в этом плане значительно хуже. По данным исследования START, 70% больных СД имеют тяжелые проявления нейропатии.

Среди клинических проявлений ДПН выделяют субъективные (онемение, боль (ноющая, жгучая, стреляющая), «ползание мурашек», гиперестезия/аллодиния) и объективные (снижение чувствительности (температурной, болевой, вибрационной, давления), суставно-мышечное чувство, коленных и/или ахилловых рефлексов, гипотрофия и слабость дистальных мышц) признаки. Парадокс нейропатии состоит в том, что на фоне хронических болевых симптомов нередко отсутствует болевая чувствительность и утрачивается защитная функция боли. Почти у 50% пожилых пациентов с диабетом, имеющих деформации стопы, определенные ее участки могут испытывать повышенное механическое давление и часто травмируются, но пациент не чувствует этих повреждений. Поэтому сочетание деформации с нарушением чувствительности достаточно быстро приводит к развитию язвенного дефекта стопы.

Важной задачей профилактики терминальных осложнений ДПН является ее своевременная диагностика, адекватное лечение, направленное на предотвращение прогрессирования нейропатии, и профилактика поражений стопы.

К сожалению, у нас, в силу ряда причин, ДПН у большинства пациентов диагностируют очень поздно. В принципе это неудивительно, если учесть длительное бессимптомное течение этого осложнения. Ведь жалобы на боль и парестезии пациенты начинают предъявлять преимущественно уже на более поздних стадиях заболевания.

Таким образом, рассчитывать на своевременное выявление ДПН на основании жалоб больных не приходится – необходим активный скрининг указанного осложнения. У пациентов с СД 1 типа его рекомендуется проводить через 5 лет после манифестации заболевания, а вот при СД 2 типа – сразу после установления диагноза. В последующем скрининговые исследования проводятся ежегодно.

Ранние стадии ДПН можно выявить с помощью рутинной оценки на наличие неврологического дефицита, то есть исследуя разные виды чувствительности (болевая, тактильная, вибрационная и др.), силу мышц и рефлексы.

Наиболее ранним и характерным проявлением ДПН является снижение порога вибрационной чувствительности. Ее оценивают с помощью градуированного камертона с частотой 128 Гц, который устанавливают на костные выступы нижних конечностей. Исследования выполняют на обеих стопах в стандартных точках: верхушка I пальца стопы, медиальная поверхность I плюснефалангового сустава, медиальная лодыжка.

В норме вибрация камертона ощущается в течение не менее 10 с.

Оценку тактильной чувствительности осуществляют с применением монофиламента. Чаще всего используют монофиламент, сгибающийся при действии веса в 10 г. Монофиламент располагают перпендикулярно исследуемому участку и надавливают до момента сгибания нейлонового волоска в течение 2 с. Прикосновение проводят не менее двух раз в каждой точке, причем одно из прикосновений должно быть ложным. Тактильная чувствительность считается сохраненной, если пациент ощущает 2 из 3 прикосновений. При проведении исследования следует избегать зон гиперкератоза и изъязвлений. Снижение тактильной чувствительности выявляется на поздних стадиях ДН и свидетельствует о довольно значимых расстройствах.

Болевую чувствительность следует проверять с помощью одноразовых игл. Определить нарушение температурной чувствительности можно с помощью прикосновения к стопе пациента холодным предметом. Для более точной оценки порога температурной чувствительности применяют специальные устройства с регулировкой температуры.

В то же время следует признать, что эти методы оценки достаточно субъективны. Большой объективностью и высокой чувствительностью характеризуются электрофизиологические методы (оценка нервной проводимости, электромиография), однако они не являются широкодоступными и поэтому не могут быть использованы для массового скрининга. К тому же они предназначены для выявления нарушения функции только крупных миелинизированных нервных волокон, в то время как первыми при ДН повреждаются именно мелкие волокна.

Во время проведения клинического обследования рекомендуется оценивать степень тяжести как имеющейся симптоматики, так и неврологического дефицита. Разнообразие клинических проявлений ДПН способствовало разработке специальных шкал и опросников, которые используются для объективизации качественных и количественных характеристик и динамической оценки эффективности проводимой терапии. Из них наиболее распространены:

- общая шкала неврологических симптомов (Total Symptoms Score, TSS) – оценивает степень выраженности симптомов ДН (интенсивность и частота парестезии, онемения, жгучей боли);

- шкала невропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score, NDS) – оценка изменений сухожильных рефлексов, нарушения болевой, тактильной, температурной, вибрационной чувствительности;

- шкала невропатического симптоматического счета (Neuropathy Symptomatic Score, NSS) – определяет наличие невропатических симптомов (покалывание, жжение, онемение, ноющая боль, судороги, гиперестезия с учетом их локализации и времени возникновения в течение дня).

В выявлении ДПН очень важен тщательный сбор анамнеза. Пациента обязательно следует расспросить о любых необычных или неприятных явлениях, например «непереносимости постельного белья» или синдроме «беспокойных ног», которые будут указывать на пока еще не явно заметные пациенту парестезии. Пристальное внимание должно быть обращено также на симптомы нарушения вегетативных функций, которые на первый взгляд могут казаться не связанными с СД: частые диарея или запор, сухость кожи или гипергидроз, приливы крови к лицу, половая дисфункция и др. Важно помнить, что и симптомы вегетативной дисфункции часто имеют умеренную выраженность, поэтому пациенты не всегда придают им значение и сообщают о них самостоятельно.



С.В. Болгарская

Безусловно, краеугольным камнем профилактики развития и прогрессирования всех хронических осложнений СД является контроль гликемии. Однако этого недостаточно.

Патогенез ДН сложный, многофакторный и связан в первую очередь с длительно существующей гипергликемией. Именно последняя запускает целый каскад патологических изменений, а именно:

- активацию полиолового пути обмена глюкозы с накоплением сорбитола;
- оксидативный стресс;
- активацию неэнзиматического гликозилирования белков;
- нарушение продукции различных нейротрофических и ростовых факторов;
- нарушение обмена эссенциальных жирных кислот;
- эндоневральную микроангиопатию.

Контроль гликемии – не единственный эффективный метод профилактики и лечения ДПН. Даже в случае достижения хорошей компенсации осложнения могут прогрессировать, что может быть обусловлено феноменом метаболической памяти. Чтобы понять, каким образом уменьшить выраженность повреждающего действия гипергликемии, следует более подробно рассмотреть, посредством каких патогенетических механизмов это действие реализуется.

В норме метаболизм глюкозы в клетке до образования 1,3-дифосфоглицерата осуществляется путем гликолиза через ряд промежуточных продуктов гликолиза (глюкозо-6-фосфат, фруктозо-6-фосфат, глицеральдегид-3-фосфат). Катализаторами этих реакций служат ферменты (альдолаза и глицеральдегид-фосфатдегидрогеназа), которые находятся в цитозоле клетки и мембранах митохондрий. В условиях гипергликемии, с одной стороны, повышается внутриклеточная концентрация глюкозы, а с другой – происходит ингибирование ферментов гликолиза в митохондриях вследствие оксидативного стресса и образования большого количества свободных радикалов. Это активирует альтернативные пути метаболизма глюкозы: полиолового и гексозаминового, протеинкиназы С и неферментных процессов гликозилирования, что сопровождается увеличением содержания таких веществ, как сорбитол, диацилглицерол, конечных продуктов гликозилирования. Накопление сорбитола в нейронах подавляет синтез одного из важных компонентов миелина – миоинозитола – и снижает активность Na⁺/Ca⁺-АТФазы, в результате чего снижается скорость проведения нервного импульса.

Увеличение содержания конечных продуктов гликозилирования приводит к изменению транскрипции генов, структуры белков внеклеточного матрикса (включая митохондриальные белки) и нарушению функций клетки. Эти изменения являются стойкими и лежат в основе так называемой метаболической памяти.

В то же время в организме человека существует еще один запасной и безопасный путь утилизации избытка глюкозы – пентозофосфатный шунт, способный подавлять указанные патологические пути обмена глюкозы. Необходимым условием включения пентозофосфатного шунта является высокая активность транскетолазы. К сожалению, резервный пентозофосфатный путь утилизации глюкозы у больных СД малоэффективен из-за функциональной недостаточности фермента транскетолазы, обусловленной прежде всего низким содержанием в цитозоле клетки его кофермента – тиамин (витамина В₁).

Ситуацию можно корректировать приемом препаратов тиамин в адекватных дозах. Водорастворимые препараты тиамин не способны обеспечить его достаточную концентрацию в крови и тканях из-за низкой биодоступности (<10% от принятой дозы).

Кроме того, тиамин отличается плохой проникаемостью через мембрану нейронов, в результате он присутствует в нейронах в очень низкой концентрации. В то же время липофильный синтетический аналог тиамин — бенфотиамин лишен всех этих недостатков. Показано, что при назначении бенфотиамин максимальной концентрации тиамин в крови в 6-7 раз выше, чем при приеме эквивалентной дозы водорастворимого тиамин.

Эффективность бенфотиамин в лечении ДПН была продемонстрирована многими исследованиями.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании BEDIP (Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy) было показано, что лечение бенфотиамином в дозе 400 мг/сут в течение 3 нед приводит к достоверному уменьшению субъективных симптомов диабетической нейропатии, в первую очередь боли.

В более масштабном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании BENDIP (Benfotiamine in diabetic polyneuropathy) бенфотиамин применяли в дозах 300 и 600 мг курсом 6 нед. Обе дозы препарата обеспечили значительное улучшение показателей по шкалам TSS (интенсивность неврологических симптомов) и NSS (неврологические симптомы и расстройства) по сравнению с плацебо, хотя оно было более выраженным в группе пациентов, принимавших бенфотиамин в дозе 600 мг, и коррелировало с продолжительностью терапии. Лечение одинаково хорошо переносилось пациентами обеих групп.

Stracke и соавт. (1996) показали, что на фоне терапии бенфотиамином увеличивается скорость проведения нервного импульса.

Высокую эффективность демонстрирует комбинация тиамин с витамином В₆ (пиридоксин) и В₁₂ (кобаламин), называемых также нейротропными витаминами. Так, пиридоксин поддерживает синтез транспортных белков и обладает антиоксидантным эффектом, кобаламин способствует нормальному синтезу миелина.

В исследовании Ledermann и соавт. (1989) уже после 3 нед терапии бенфотиамином 320 мг/сут (в сочетании с витаминами В₆ и В₁₂) не только существенно уменьшилась выраженность симптомов диабетической полинейропатии, но и достоверно улучшилась вибрационная чувствительность.

В эффективности бенфотиамин при диабетической нейропатии мы смогли убедиться на результатах клинического наблюдения, проведенного на базе ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» (г. Киев). В исследовании изучалась клиническая эффективность различных схем лечения нейропатических расстройств у больных диабетом с повышенной массой тела или ожирением.

Участники исследования были рандомизированы на 2 группы, сопоставимые по возрасту и полу: основную (n=415) и контрольную (n=89). В обеих группах пациентов с СД были применены следующие схемы лечения — препарат Мильгамма ампулы («Верваг Фарма», Германия) внутримышечно в течение 10 дней без дальнейшего приема бенфотиамин (контрольная группа) и с последующим приемом препарата Бенфогамма («Верваг Фарма», Германия) 300 мг/сут в течение месяца (основная группа).

Исследование продемонстрировало, что по завершении курса терапии у пациентов основной группы показатель TSS был выше такового в контрольной группе на 54,9% (t=6,1; p<0,001), а показатель NSD — выше такового в контрольной группе на 48,4% (t=5,9; p<0,001). Таким образом, методика лечения пациентов основной группы исследования оказалась более эффективной, хотя следует отметить, что положительные результаты зафиксированы в обеих группах.

Более детальный анализ показал, что в основной группе у 16 пациентов с легкой формой полинейропатии выраженность симптомов уменьшилась (n=13) или осталась без изменений (n=3). Из 262 больных с тяжелой формой полинейропатии 102 пациента остались в этой же группе, 134 — перешли в группу умеренной нейропатии, а 3 — в группу легкой нейропатии. В группе пациентов с умеренной нейропатией после лечения осталось 134 пациента, 26 пациентов перешли в группу с легкой формой. То есть положительные сдвиги наблюдаются у 42,4% (n=176) пациентов основной группы (p<0,001).

На основе полученных результатов в каждой группе пациентов было сформировано по 2 подгруппы, характерным признаком которых было отсутствие/наличие выраженной полинейропатии. Отметим, что после лечения доля больных с выраженной полинейропатией в основной группе снизилась на 33,0% (t=10,3; p<0,001), в контрольной — на 14,6% (t=2,2; p<0,05).

Расчеты показали, что под влиянием комбинированной терапии препаратами Мильгамма ампулы и Бенфогамма вероятность наличия выраженной полинейропатии у больных основной группы составляет 0,43 (ДИ 0,35-0,51; p<0,001), контрольной группы — 0,57 (ДИ 0,34-0,95; p<0,05). Установлено, что используемая методика приводит к улучшению состояния больных в основной и контрольной группах исследования на 57,9 и 43,3% соответственно. То есть риск наличия выраженной полинейропатии у пациентов основной группы под влиянием выбранной схемы лечения ниже на 33,6% такового у пациентов контрольной группы (p<0,05).

У пациентов основной группы исследования до лечения вероятность развития выраженной полинейропатии при избыточной массе тела (ИМТ) и ожирении оказалась на 66,8% выше, чем при наличии нормальной массы тела (ОР=1,668; ДИ 1,06-2,64; p=0,03). У пациентов после лечения таких закономерностей выявлено не было (ОР=0,8925; ДИ 0,48-1,68; p=0,72).

Таким образом, исследование продемонстрировало достоверное преимущество терапии бенфотиамином по сравнению с методикой лечения в контрольной группе. Это проявлялось более значимым смещением средних показателей TSS и NSD (на 48,4-54,9%; p<0,001) после лечения по сравнению с результатами у пациентов контрольной группы. Особенно выраженное снижение неврологического

дефицита отмечалось у пациентов с исходно тяжелой нейропатией. Так, после лечения доля больных с выраженной полинейропатией в основной группе снизилась на 33,0% (t=10,3; p<0,001), в контрольной — на 14,6% (t=2,2; p<0,05). При ИМТ и ожирении вероятность развития выраженной полинейропатии была выше на 66,8%, чем при нормальной массе тела. Это свидетельствует о важной роли коррекции веса в профилактике и терапии данного осложнения.

Подготовил Вячеслав Килимчук



Врачи, принимавшие участие в клиническом наблюдении:

Вербовская Анна Сергеевна, г. Киев
 Степаненко Наталья Николаевна, г. Чернигов
 Савчук Юрий Васильевич, г. Черкассы
 Ромейко Дмитрий Иосифович, г. Одесса
 Тутуров Сергей Степанович, г. Никополь
 Маметьев Александр Александрович, г. Никополь
 Неделев Александр Иванович, г. Николаев
 Цыпко Владимир Иванович, г. Днепр
 Евсюкова Наталья Петровна, г. Ирпень
 Литвиненко Игорь Владимирович, г. Кривой Рог
 Северин Оксана Владимировна, г. Винница



БЕНФОГАМА® 300

ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ^{1,2}





**МІНІМАЛЬНИЙ КУРС
ТЕРАПІЇ — 30 ДНІВ^{3,4}**

1. P. Kempler Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy, 2002. 2. Подачина С.В. «От классической терапии диабетической нейропатии к решению проблемы гипергликемической памяти» ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Эндокринология №1/2012. 3. Вейн А.М. «Лечение диабетической полинейропатии препаратом Мильгамма» // Журнал неврологии и психиатрии. 1998. №9. С. 30-32. 4. Строков И.А. «Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний»/РМЖ №11 от 12.05.2009.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату БЕНФОГАМА®. Фармакотерапевтична група. Прості препарати вітаміну В. Код АТХ А11Д А03. Склад: 1 таблетка містить бенфотіаміну 300 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Показання. Лікування полінейропатії та кардіоваскулярних порушень, спричинених дефіцитом вітаміну В. Клінічно підтверджена недостатність вітаміну В, або незбалансоване харчування (наприклад, бери-бери), парентеральне живлення упродовж тривалого періоду часу, «нульова» дієта, гемодіаліз, порушення всмоктування поживних речовин, підвищена потреба у вітаміні В, (наприклад, у період вагітності або годування груддю). Хронічний алкоголізм (алкогольна кардіоміопатія, енцефалопатія Верніке, синдром Корсакова). Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Прийом протипоказаний при алергічних реакціях на вітаміни В. Спосіб застосування та дози. Застосовувати внутрішньо, таблетку приймати цілою, запиваючи достатньою кількістю рідини. Для лікування недостатності вітаміну В, приймають по 1 таблетці на добу. При лікуванні полінейропатії рекомендована доза становить 1 таблетку на добу протягом 3 тижнів. Подальше лікування лікар призначає відповідно до отриманого терапевтичного ефекту. Побічні реакції. Частота виникнення побічних реакцій: дуже часто (> 1/10), часто (> 1/100, <1/10), нечасто (> 1/1000, <1/100), рідко (> 1/10000, <1/1000), дуже рідко (<1/10000), включаючи окремі повідомлення. З боку імунної системи: дуже рідко — реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, алергічні реакції (кропив'янка, екзантема); свербіж, почервоніння. З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, біль у животі, діарея, інгібі запаморочення, головний біль, тахікардія. Р.п. МОЗ України № UA/11334/01/01. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для працівників охорони здоров'я. Перед використанням препаратів обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування.



Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмБХ і Ко. КГ», Німеччина: 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62,
 e-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
 www.woerwagpharma.kiev.ua