

Перспективы диабетической нейропатии: обновленный обзор диагностических критериев и вариантов лечения

Диабетическая сенсорная полинейропатия (ДСПН) является наиболее серьезным осложнением сахарного диабета (СД), а также предиктором кардиоваскулярной заболеваемости и смертности пациентов. Ранняя диагностика ДСПН остается сложной, а сама проблема – недооцененной, что отчасти может быть связано как с различной квалификацией врачей, так и с вариативностью самих диагностических критериев. Поэтому своевременное выявление и адекватная патогенетическая терапия могут существенно повлиять на развитие нейропатии и улучшить качество жизни пациентов. В этой парадигме авторами обзора детально представлены данные о современных диагностических и терапевтических подходах к ДСПН, которые фокусируются на необходимости применения средств патогенетической терапии.

Введение

ДСПН определяется как симметричная сенсомоторная дистальная полинейропатия с преимущественным поражением аксонов нервных волокон, уязвимость которых коррелирует с их длиной. ДСПН развивается у 30-50% больных СД, а у 10-20% пациентов сопровождается тяжелой нейропатической болью, которая существенно ухудшает качество их жизни (Zegler D. et al., 2014). Развитие этого осложнения связано с микрососудистыми нарушениями в результате хронической гипергликемии и других метаболических расстройств: накопления полиола и конечных продуктов гликирования, а также нарушения липидного обмена (Dyck P.J. et al., 2011). Другим важным фактором в развитии ДСПН служит окислительный стресс и повышенное образование активных форм кислорода в сочетании с уменьшенным антиоксидантным потенциалом митохондрий (Zegler D. et al., 2015).

Несмотря на распространенность и тяжелые клинические последствия, ДСПН все еще недооценивается как пациентами, так и врачами (Zegler D. et al., 2015). До недавнего времени различные методы диагностики часто вызвали вопросы (Herman W.H., Kennedy L., 2005), в то время как анальгетическая фармакотерапия при болезненной нейропатии использовалась недостаточно. Так, в кросс-секционном исследовании, в котором приняли участие 350 пациентов с диабетом, у 16,2% была выявлена болевая форма ДСПН: при этом 12,5% пациентов никогда не сообщали о боли своим врачам, а 39,3% никогда не получали обезболивающей терапии (Daousi C. et al., 2006). А во II фазе клинического исследования Fremantle Diabetes было установлено, что пациенты (особенно пожилого возраста) зачастую даже не знали о наличии у них полинейропатии. В рамках данного исследования о проблемах с ногами были опрошены пациенты с СД 2 типа: хотя почти 60% из них считали, что проблем с ногами нет, у 68% опрошенных была выявлена периферическая сенсорная нейропатия, которая никогда не диагностировалась, несмотря на то что ранее большинству пациентов был произведен хотя бы один осмотр ног соответствующим специалистом (Baba M. et al., 2014). Аналогичные результаты были получены в Германии в ходе исследования PROTECT в рамках общенациональной образовательной инициативы, в которой приняли участие более тысячи человек с диабетом и без него. В целом из двух третей пациентов с недиагностированной нейропатией такую имеют более половины (Zegler D. et al., 2015).

Диагностические критерии ДСПН

Надежным и объективным количественным показателем ДСПН является тестирование нервной проводимости (nerve conduction, NC). С помощью этого метода могут быть оценены такие признаки ДСПН, как потеря аксонов, их дегенерация или регенерация, а в некоторых случаях – демиелинизация. NC-тестирование может использоваться для измерения скорости моторной и сенсорной проводимости, амплитуды, дистальной латентности и F-волны. Согласно протоколам, опубликованным Американской академией неврологии (AAN) вместе с Американской ассоциацией нервно-мышечной и электрофизиологической медицины (AANEM) и Американской академией физической медицины и реабилитации,

этот метод должен включать в себя исследование малоберцовых, большеберцовых, локтевых и медианных чувствительных и двигательных нервов (England J.D. et al., 2005). Для полинейропатии минимальный NC-критерий определяется как аномалия в двух изолированных нервах (≥ 99 -го или ≤ 1 -го процентиля), один из которых должен быть икроножным (Dyck P.J. et al., 2011).

Следует отметить, что подтверждение ДСПН невозможно без исследования нервной проводимости, при этом на всех этапах NC-тестирования профессионализм и точность измерений является одним из наиболее важных факторов получения корректных результатов. В прошлом недооценка серьезности проблемы ДСПН была связана, в том числе, и с недостаточно корректными и точными измерениями нервной проводимости. На сегодняшний день комплексная оценка тяжести ДСПН базируется на суммарных показателях нейрофизиологических тестов, симптомов и признаков, а также полученных путем опроса показателей ежедневной активности и качества жизни пациентов (Apfel S.C. et al., 2001; Tesfaye S. et al., 2010).

В свою очередь J.D. England и соавт. (2005) отмечают, что хотя NC-тестирование можно считать золотым стандартом диагностики ДСПН, в рутинной клинической практике эта процедура проявляет некоторые недостатки: требует специальных устройств и обучения персонала, занимает много времени, не имеет консенсусного подхода относительно диагностических критериев ДСПН.

В 2011 году P.J. Dyck и соавт. разработали единый подход к оценке степени тяжести ДСПН на основе показателей NC-тестирования:

- стадия 0 – отсутствие нарушений нервной проводимости;
- стадия 1a – наличие нарушений нервной проводимости без признаков или симптомов ДСПН;
- стадия 1b – наличие нарушений нервной проводимости, как на стадии 1a + неврологические расстройства, выявленных при осмотре, но без признаков ДСПН;
- стадия 2a – наличие нарушений нервной проводимости + симптомы и признаки ДСПН;
- стадия 2b – нарушения нервной проводимости, как на стадии 1a, с симптомами нейропатии (или без них) + выраженная слабость тыльных сгибателей стопы.

В настоящее время в качестве альтернативы NC-тестированию используются несколько методов определения сенсорной проводимости с помощью физической стимуляции, которые также могут помочь в ранней диагностике ДСПН: исследование вибрационной чувствительности с применением камертона на частоте 128 Гц (Dyck P.J. et al., 2000), тактильной – с помощью монофиламента Semmens-Weinstein (Cheng W.Y. et al., 1999), болевой – с помощью булавочного укола (Zegler D. et al., 2005) и температурной – с помощью соответствующих аппаратных методик, которые хоть и не отнимают много времени и просты в использовании, но все же требуют определенных навыков как со стороны врача, так и со стороны пациента.

Минимизировать субъективные факторы может количественное сенсорное тестирование (Quantitative sensory testing, QST) с применением стандартной стимуляции и автоматическим сравнением полученных результатов с нормативными значениями. QST позволяет проводить измерения

разных пороговых значений сенсорной проводимости (температурная, вибрационная, болевая чувствительность), а также судомоторной функции. Однако и данный метод зависит от опыта врача, а также от особенностей и привычек пациента (возраст, пол, ожирение, курение, употребление алкоголя).

Следует добавить, что определение порогов вибрационной чувствительности особенно полезно для выявления субклинической нейропатии и хорошо коррелирует с определением порога восприятия (current perception threshold, CPT) при частоте 2000 Гц и с порогом температурной чувствительности при низкочастотной стимуляции 5 Гц (Boulton A.J. et al., 2004; Masson E.A. et al., 1989).

Минимальные диагностические критерии ДСПН

В 2010 году S. Tesfaye и соавт. предложили клиническую классификацию ДСПН, учитывающую совокупность наличия нейропатических признаков и/или симптомов с данными NC-тестирования:

- Возможная ДСПН: наличие симптомов или признаков нейропатии – снижение чувствительности, положительные сенсорные нейропатические симптомы (ощущение жжения, покалывания, онемения или боли, в основном в пальцах ног и стопах, преимущественно в ночное время). При этом могут присутствовать признаки нейропатии (симметричное снижение дистальной нервной проводимости, выраженное снижение или отсутствие ахиллова рефлекса).
- Вероятная ДСПН: наличие симптомов сенсорной нейропатии (как при возможной ДСПН) в комбинации с симметричным снижением дистальной нервной проводимости и ахиллова рефлекса (или его отсутствием).
- Подтвержденная ДСПН: наличие хотя бы одного симптома или признака нейропатии + нарушения нервной проводимости по данным NC-тестирования. При этом отсутствие нарушений при NC-тестировании является показанием к исследованию проводимости мелких нервных волокон (SFN-тестирование).

В целом NC-тестирование служит надежным методом определения признаков и выраженности ДСПН, однако не измеряет проводимость мелких нервных волокон (small nerve fibres, SNF). Поражение этих волокон является самым ранним признаком нейропатии даже в отсутствие симптомов ДСПН и играет ключевую роль в патогенезе язв стопы (Dobretsov M. et al., 2007; Tesfaye S. et al., 2010). Доступная для определения SNF-проводимости биопсия икроножного нерва сегодня практически не используется из-за ее инвазивности. Согласно руководству Европейской федерации неврологических сообществ (EFNS) минимально инвазивным, надежным и эффективным методом выявления патологии мелких нервных волокон является пункционная биопсия кожи с количественной оценкой плотности интраэпидермальных нервных волокон (intraepidermal nerve fibers, IENF) в дистальных отделах нижних конечностей. У пациентов с болевой формой ДСПН, а также с нормальными показателями NC-тестирования при безболевой форме наблюдается значительное снижение IENF, что позволяет верифицировать раннее развитие нейропатии и дает возможность назначить адекватную терапию (Sorensen L. et al., 2006). Примечательно, что на плотность IENF влияет модификация образа жизни: было доказано, что

у пациентов с СД или риском развития диабета комбинация диеты и физических упражнений в течение года приводит к значительному увеличению плотности IENF (Smith A.G. et al., 2006).

Новым неинвазивным методом ранней диагностики нейропатии является конфокальная микроскопия роговицы, при этом повреждение нервных волокон роговицы на ранних стадиях ДСПН хорошо коррелирует с другими показателями нарушений дистальной нервной проводимости (Hertz P. et al., 2011).

Для скрининга ДСПН, используемого в рутинной врачебной практике, в свое время также был разработан целый ряд систем оценки симптомов и признаков нейропатии. Так, модифицированная Шкала неврологических расстройств (Neuropathy Disability Score, NDS) включает исследование вибрационной (с помощью камертона с частотой 128 Гц), температурной и болевой (булавочный укол) чувствительности, а также ахиллова рефлекса (Meijer J.W. et al., 2002; Abbott C.A. et al., 1998). Мичиганский скрининговый инструмент для нейропатии (The Michigan Neuropathy Screening Instrument, MNSI) содержит опросник, учитывающий нейропатические симптомы, оценку восприятия вибрации, ахиллов рефлекс и осмотр ног, тогда как Мичиганская шкала оценки диабетической нейропатии (The Michigan Diabetic Neuropathy Score, MDNS) предусматривает также определение тактильной чувствительности с помощью монофиламента, булавочного укола, сухожильных рефлексов и мышечной силы верхних и нижних конечностей (Feldman E.L. et al., 1994). Все эти и другие системы оценки, включая шкалу TCSS (Toronto Clinical Scoring System), разработанную V. Bril и соавт. (2002) для скрининга ДСПН, способствуют стандартизации и повышают точность диагностики при сочетании результатов отдельных обследований.

Помимо этого высокой чувствительностью (80%) и специфичностью (90%) в идентификации болевой формы ДСПН обладает Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4)-опросник (Spallone V. et al., 2012). Измерение интенсивности нейропатической боли и оценка ее влияния на качество жизни проводятся с помощью Beck Pain Inventory (BPI)-опросника (Naanpaa M. et al., 2011).

Следует также отметить, что аномальная потливость тоже считается ранним признаком ДСПН. Например, исследование с участием 30 больных СД и 64 здоровых людей выявило корреляцию между плотностью нервных волокон потовых желез, симптомами нейропатии и нарушениями судомоторики у пациентов с диабетом (Gibbons C.H. et al., 2009).

Таким образом, в настоящее время международные руководства практикуют разные подходы для скрининга ДСПН.

Варианты лечения ДСПН

Для лечения диабетической нейропатии в рутинной клинической практике приняты две основные концепции: симптоматическая и патогенетическая. Очевидно, что симптоматическая терапия предусматривает ослабление проявлений ДСПН и улучшение качества жизни пациентов. Однако этот вариант лечения, хотя он наиболее часто рекомендуется различными руководствами, не влияет на патофизиологические процессы и не препятствует прогрессированию нейропатии (Varkonyi T. et al., 2013). В этой концепции наиболее важными препаратами первой линии являются α - δ -лиганды (габапентин, прегабалин), которые снижают центральную гиперчувствительность, ответственную за возникновение нейропатической боли, трициклические антидепрессанты (TCAs), а также ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (SNRIs). Для купирования симптомов ДСПН из всех SNRIs наиболее часто используется дулоксетин, обладающий сильным

