

Е.Л. ТОВАЖНЯНСКАЯ, д.м.н., профессор кафедры неврологии Харьковского национального медицинского университета

Диабетическая периферическая полинейропатия: современные аспекты метаболической терапии

В последние годы в Украине и других странах мира наблюдается стремительный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), что дало основание определить ситуацию с СД как неинфекционную эпидемию.

По данным ВОЗ, распространенность СД за последние десятилетия выросла в 1,5-2 раза и колеблется в среднем от 1,2 до 13,3% с ежегодным приростом количества впервые выявленных случаев на 6-9%. По прогнозам, к 2025 г. в мире количество человек, страдающих СД, может составить 380 млн.

В настоящее время в Украине зарегистрировано более 1 млн больных СД (около 2% от всего населения). Однако эпидемиологические исследования показывают, что истинная распространенность СД в нашей стране может быть в 2-3 раза больше [1, 2].

Ежегодно во всем мире СД уносит около 4 млн жизней. При этом инвалидность и смертность больных СД обусловлены в первую очередь поздними осложнениями, тогда как от самого СД (диабетической комы) умирают не более 1-4% пациентов.

Первое место по встречаемости среди поздних осложнений СД занимает диабетическая нейропатия (ДН), развитие которой оказывает существенное влияние на качество жизни, трудоспособность и социальную активность больных, увеличивает общую смертность при СД в 2-3 раза. Многочисленными исследованиями показано, что уже при манифестации СД у 3-6% пациентов имеются определенные признаки ДН. Через 5 лет от начала заболевания они выявляются в среднем у 14% больных, через 10-15 лет – у 50%, через 25 лет – более чем в 65% случаев. При этом чем чувствительнее методы диагностики используются, тем выше показатель распространенности ДН [3-5].

Самой частой и грозной формой ДН является диабетическая периферическая нейропатия (ДПН), факторами риска развития которой выступают стаж заболевания, длительность периодов выраженной гипергликемии, наличие патологии микроциркуляции, курение, избыточный вес.

Терминология и классификация

Понятие ДПН включает наличие признаков и/или симптомов, свидетельствующих о поражении периферического отдела нервной системы у больных с СД после исключения других причин нейропатии (Международное руководство по амбулаторному ведению пациентов с диабетической периферической нейропатией, 1995). По данным многоцентровых контролируемых исследований DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) и UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) частота выявления ДПН при впервые диагностированном СД 1 типа составляет 1-2%, при впервые выявленном СД 2 типа – 14-20% [6]. Именно периферические формы ДН гораздо в большей степени, чем центральная нейропатия, угрожают качеству жизни больных и усугубляют течение СД. ДПН является одним из важнейших факторов риска развития синдрома диабетической стопы, который может привести к ампутации нижних конечностей; а также увеличивает риск травматизации с последующим формированием язвенно-некротических поражений нижних конечностей. Болевой синдром при ДПН значительно снижает качество жизни и состояние больных, особенно если сопровождается аллодинией (повышение боли в ответ на неболевые стимулы). Наличие кардинальной вегетативной нейропатии на 50% ухудшает прогноз в отношении продолжительности жизни больных СД.

Согласно современной классификации выделяют симметричные

полинейропатии (острую сенсорную, хроническую дистальную сенсомоторную, автономную) и фокальные/мультифокальные нейропатии (краниальные, торакоабдоминальные, мононейропатии конечностей, проксимальные нейропатии, или амиотрофии) [7, 8].

Патогенез и клиническая картина

Наиболее часто встречается дистальная (сенсорная или сенсомоторная) полинейропатия (ДПНП), возникающая у абсолютного большинства больных СД.

Основной причиной развития ДПН является длительная выраженная гипергликемия, в условиях которой запускается каскад патологических биохимических процессов. Активизация полиолового пути окисления глюкозы с накоплением сорбитола и фруктозы, истощением запасов миоинозитола и снижением активности тканевой Na^+ - K^+ -АТФазы приводят к повышению осмолярности цитоплазмы нейронов, задержке натрия и жидкости, отеку миелиновой оболочки, уменьшению количества глиальных клеток вокруг аксонов. Необратимое гликозилирование белков – включение углеводов в структуру белков сыворотки крови, клеточных мембран, коллагена, миелина – приводит к нарушению аксонального транспорта, аксональной атрофии и демиелинизации нейронов, повреждению стенок сосудов. Важными звеньями патогенеза ДПН являются: развитие оксидантного стресса, формирование микроангиопатий, подавление синтеза простаглицина, обладающего антиагрегантным и сосудорасширяющим действием, дефицит оксида азота, развитие дислипидемии, образование устойчивого комплекса – гемоглобин $\text{A}_{1\text{C}}$ (гликозилированный гемоглобин), обладающего низким сродством к кислороду, вследствие чего возникает тканевая гипоксия и нарушение эндоневрального кровотока. Дисгемическая гипоксия переключает энергетический метаболизм нервной ткани на малоэффективный анаэробный гликолиз, что приводит к снижению концентрации фосфокреатина, росту содержания лактата (продукта анаэробного окисления глюкозы), развитию кислородного и энергетического дефицита, дегенерации и гибели нейронов путем апоптоза [4, 8-11].

При гистологическом исследовании периферических нервов при СД обнаруживаются признаки мультифокальной дегенерации нейронов, появление очагов сегментарной демиелинизации и (или) аксональной дегенерации, дегенеративных изменений в клетках симпатических ганглиев.

Клинически ДПНП проявляется сочетанием сенсорных, вегетативных и моторных периферических синдромов и манифестирует в дистальных отделах ног, так как более длинные аксоны, идущие к нижним конечностям, сильнее подвержены нарушениям, вызванным СД. Первыми повреждаются тонкие нервные волокна (миелинизированные и немиелинизированные), что приводит к появлению болей и гипералгезии, нарушению болевой, температурной чувствительности и вегетативной иннервации [8, 11]. Вовлечение в патологический процесс толстых волокон сопровождается замедлением нервной проводимости, снижением или потерей тактильной, дискриминационной, вибрационной чувствительности, суставно-мышечного чувства, что в тяжелых случаях ведет к возникновению сенситивной атаксии. Двигательные нарушения, как правило, менее выражены, чем чувствительные, и проявляются снижением ахилловых и коленных рефлексов, атрофией и гипотонией мышц, формированием «отвисающей» или «когистой» стопы [9-11].

При постановке диагноза ДПНП необходимо учитывать жалобы больного, внешний вид конечностей, данные неврологического обследования с оценкой состояния различных видов чувствительности (болевой, температурной, тактильной, вибрационной, чувства давления, проприоцепции), моторной функции (исследование рефлекторной сферы и мышечной силы), данных электромиографии (снижение скорости проведения нервных импульсов), ЭКГ, парасимпатической и симпатической составляющих спектрального анализа при суточном мониторинге сердечного ритма [10, 11].

Для объективной оценки тяжести симптомов и степени неврологического дефицита, обусловленных ДН, необходимо использовать специальные шкалы. Шкала общего симптоматического счета (TSS, Total Symptom Score) применяется для количественной оценки выраженности в баллах 4 отдельных симптомов: стреляющей боли, жгучей боли, парестезии и онемения [12]. По шкале нейропатических симптомов (NSS, Neuropathy Symptomatic Score) определяется наличие таких симптомов нейропатии, как покалывание, жжение, онемение, боль, судороги, мышечная утомляемость; учитываются их локализация, время возникновения в течение суток, условия, при которых симптоматика уменьшается. Комбинированная шкала симптомов нейропатии нижних конечностей (NIS-LL, Neuropathy Impairment Score of Lower Limbs) используется для совокупной балльной оценки неврологического статуса с учетом нарушения чувствительности, рефлексов и мышечной силы [13, 14].

Важной составляющей диагностического комплекса является исследование вибрационной чувствительности, которое проводится с помощью градуированного камертона или биоэлектронметра, и тактильной чувствительности с помощью монофиламент. Следует помнить, что повышение порога вибрационной чувствительности является фактором риска развития синдрома диабетической стопы.

На основании проведенного опроса и обследования устанавливается стадия заболевания согласно классификации авторитетного американского невролога P.J. Dyck, которая основана на степени тяжести ДПН [15]:

N0 – симптомов и объективных признаков ДПН нет;

N1 – бессимптомная нейропатия: N1a – нет симптоматики, но есть нарушения по данным электромиографии, либо положительные автономные тесты; N1b – симптомов нет, но выявляются нарушения при неврологическом обследовании и по данным нейрофизиологических тестов;

N2 – симптомная нейропатия: N2a – наличие симптоматики и положительных неврологических тестов; N2b – N2a + признаки слабости сгибателей стопы (больной не может стоять на пятках);

N3 – нейропатия с нарушением трудоспособности.

Для подтверждения диагноза ДПНП используют электромиографию (ЭМГ) и исследование соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП). При ЭМГ выявляются удлинение латентных периодов потенциалов, снижение скорости проведения импульса по двигательным волокнам. Характерно, что чувствительные волокна (по данным ССВП) страдают в большей степени, чем двигательные.

Дифференциальную диагностику ДПНП необходимо проводить с рядом заболеваний и патологических состояний, сопровождающихся поражением периферических нервов, токсической (алкоголизм, интоксикации, в том числе лекарственными препаратами), дефицитной (недостаточность витаминов группы В, Е), инфекционной, генетической этиологии, другими эндокринопатиями (гипотиреоз), паранеопластическими синдромами, профессиональными заболеваниями (вибрационная болезнь) [4, 10].

Лечение

Лечение ДПН следует начинать сразу после постановки диагноза даже при отсутствии характерной симптоматики, что позволит сохранить нервные волокна, которые еще функционируют, и улучшить состояние поврежденных волокон. Основными направлениями профилактики развития ДПН являются компенсация СД, контроль артериального давления и липидного профиля, отказ от курения и злоупотребления алкоголем. В исследовании DCCT было показано, что жесткий контроль гликемии снижает риск развития ДН на 60% [6].

Важно отметить, что нормализация гликемии в течение длительного времени приводит лишь к задержке прогрессирования повреждения периферических нервов, но не способствует ликвидации ее проявлений, снижающих качество жизни пациентов. В таких случаях требуется проведение патогенетического и симптоматического лечения, основанного на мультифакторном патогенезе ДН.

Ключевыми направлениями в патогенетическом лечении ДПН являются нормализация метаболических процессов, уменьшение выраженности окислительного стресса, улучшение

Продолжение на стр. 12.

Е.Л. ТОВАЖНЯНСКАЯ, д.м.н., профессор кафедры неврологии
Харьковского национального медицинского университета

Диабетическая периферическая полинейропатия: современные аспекты метаболической терапии

Продолжение. Начало на стр. 11.

перфузии тканей и потребления глюкозы и кислорода, улучшение реологических свойств крови, восстановление энергетического потенциала клеток. Симптоматическая терапия предусматривает назначение препаратов с анальгетическим эффектом из классов трициклических антидепрессантов, ингибиторов обратного захвата серотонина, блокаторов ионных каналов, габапентина и других с целью подавления отдельных механизмов развития нейропатической боли. Эффективным является использование методов физиотерапевтического лечения.

Метаболическая терапия является рациональной составляющей лечения ДПН. С этой целью в последние годы в нашей стране и за рубежом наиболее широко используются препараты тиоктовой кислоты, витамины группы В, антиоксиданты и антигипоксанты, а также препараты, нормализующие энергетический баланс клеток.

Использование препаратов альфа-липовой (тиоктовой) кислоты в метаболической терапии ДПН обусловлено многообразием механизмов ее воздействия. Альфа-липовая кислота увеличивает захват глюкозы на периферии; стимулирует инсулинозависимое поглощение глюкозы и ее окисление; приводит к улучшению энергетического метаболизма мышечной ткани; увеличению продукции АТФ и трансмембранного транспорта ионов вследствие

усиливает эндотелийзависимую вазодилатацию и улучшает эндоневральный кровоток, поддерживает аксоноплазматический транспорт белков. Витамин В₆ активирует синтез миелиновой оболочки нервов и транспортных белков в осевых цилиндрах нервных волокон, проявляя нейротропный эффект. Витамин В₁₂ ускоряет регенерацию нервов, уменьшает высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамата), оказывает метаболическое действие [18, 19]. Результаты клинических исследований и опыт применения этих средств показывает, что максимальная эффективность витаминов В достигается при их комбинированном использовании в виде мультивитаминных комплексов [18-20].

Использование вазоактивных средств в лечении ДПН способствует нормализации эндоневрального кровотока за счет снижения агрегации форменных элементов крови, снижения ее вязкости, повышения способности эритроцитов к деформации и нормализации сосудистого тонуса.

В настоящее время в арсенал метаболической терапии ДПН прочно вошел современный высокоэффективный препарат Актовегин («Никомед», Австрия) — депротенинизированный гемодериват из крови молодых телят, хорошо зарекомендовавший себя в медицинской практике благодаря чрезвычайно разностороннему спектру его клинико-фармакологического воздействия.

сосудов. Нормализация эндотелиальной функции сопровождается высвобождением эндогенных вазодилаторов — простациклина и оксида азота, уровень которых у больных СД значительно снижен. В результате улучшается перфузия органов и тканей и снижается периферическое сосудистое сопротивление [21, 22]. Актовегин может применяться и для наружной терапии, что очень важно при синдроме диабетической стопы. При этом Актовегин в форме 20% геля очищает раневую поверхность без склеивания, проявляет гидрофильные свойства, уменьшает выраженность болевого синдрома, стимулирует грануляцию, имеет высокий осмотический потенциал.

Актовегин в клинических исследованиях

В ряде клинических исследований была подтверждена эффективность Актовегина при лечении неврологических и сосудистых осложнений СД [23]. В 2006-2009 гг. было проведено международное рандомизированное плацебо контролируемое исследование, включавшее 567 пациентов с СД 2 типа и клинической симптоматикой ДПНП, доказавшее высокую эффективность и безопасность Актовегина. В ходе терапии Актовегином по сравнению с плацебо отмечалось значительное достоверное улучшение оценки по шкале TSS, улучшение чувствительности по шкале NISS-LL, достоверное снижение порога вибрационной чувствительности, а также улучшение психического здоровья, оцененное по соответствующему разделу шкалы SF-36. Таким образом, терапия Актовегином в виде внутривенных инфузий с последующим переходом на пероральный прием через 160 дней уменьшала выраженность симптомов нейропатии, снижала порог вибрационной чувствительности, улучшала сенсорную функцию и качество жизни у пациентов с СД 2 типа и клиническими проявлениями ДПНП [92]. При этом препарат характеризовался

Предложенные схемы терапии были основаны на принципах доказательной медицины с учетом данных многоцентровых клинических исследований (табл.). Была показана достоверная эффективность препаратов альфа-липовой кислоты и Актовегина в качестве патогенетической терапии ДН, что объективизировалось достоверным улучшением оценки по шкалам TSS и NISS-LL. При этом только Актовегин показал достоверное улучшение показателя вибрационной чувствительности (по данным оценки порога вибрационной чувствительности).

Таким образом, представленные данные не только подтверждают целесообразность проведения патогенетической терапии ДПН, но и указывают клиницистам (эндокринологам, неврологам, терапевтам) на конкретные эффективные препараты метаболического действия для коррекции неврологических осложнений СД и улучшения качества жизни данного контингента больных.

Литература

- Тронько М.Д. і співавт. Епідеміологія цукрового діабету в Україні // Здоров'я України. — 2005. — № 18. — С. 15.
- Кузнецов С.Г. і соавт. Профілактика ускладнень сахарного діабета // Нові медичні технології. — 2005. — № 4. — С. 10-11.
- Балаболкин М.И. Диабетическая невропатия // Журнал неврологии и психиатрии. — 2000. — № 10. — С. 57-65.
- Галстян Г.Р. Хронические осложнения сахарного диабета: этиопатогенез, клиника, лечение // Русский медицинский журнал. — 2002. — № 27. — С. 1266-1269.
- Shaw J.E. et al. Epidemiology of Diabetic Neuropathy. In: Gries F.A. et al. (Eds.). Textbook of Diabetic neuropathy. Thieme, Stuttgart, New York. — 2003. — P. 64-82.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression on long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. — 1993. — N 70. — P. 1009-1018.
- Thomas P.K. Metabolic neuropathy // J.Roy Coll Phys Lond. — 1973. — N 7. — P. 154.
- Sima A.A.F. et al. Diabetic neuropathies // Diabetologia. — 1997. — Suppl. 40. — B74-B77.
- Галиева О.Р., Джанашия П.Х., Мирина Е.Ю. Лечение диабетической нейропатии // Международный неврологический журнал. — 2008. — № 1. — С. 77-81.
- Маньковский Б.Н. Диабетическая нейропатия: цели терапии и возможности достижения // Здоров'я України. — 2008. — № 22. — С. 28-29.
- Ziegler D. Diagnosis and Management of Diabetic Peripheral Neuropathy // Diabetic Medicine. — 1996. — N 13. — P. 34-38.
- Ziegler D., Hamfeld M., Ruchau K.J., Schutte K. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. (ALADIN study group). Diabetologia 1995; 38: 1425-1433.
- Young M.J., Boulton A.J.M., Macleod A.F. et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. Diabetologia, 1993; 36: 150-154.
- Dyck P.J., Davies et al. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. Neurology July 1997; 49: 229-239.
- Dyck P.J., Karnes J.L., O'Brien P.C. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity // Neurology. — 1992. — N 42. — P. 1164-1170.
- Ziegler D., Nowak H., Kempner P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // Diabetic Med. — 2004. — N 21. — P. 114-121.
- Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // Diabetes Care. — 2006. — N 29. — P. 2365-2370.
- Луцкий И.С., Лютикова Л.В., Луцкий Е.И. Витамины группы В в неврологической практике // Междунар. невролог. журн. — 2008. — № 2. — С. 89-93.
- Janka H.U., Rietzel S., Mehnert H. The influence of Neurobion on temperature sensibility in patients with diabetic polyneuropathy // Pharmakologie und Klinische Anwendung hochdosierter B-Vitamine. — Darmstadt, 1991. — P. 87-97.
- Мамчур В.И., Дронов С.Н., Жилук В.И. Клинико-фармакологические аспекты применения комплексов витаминов группы В в терапии вертеброгенных болевых синдромов // Здоров'я України. — 2009. — № 9. — С. 60-61.
- Аметов А.С., Далаева Е.Е., Строчков И.А. и соавт. Актовегин в лечении заболеваний центральной и периферической нервной системы // Рус. мед. журн. — 2007. — Т. 15, № 24. — С. 1824-1827.
- Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Нейрометаболическая терапия больных с заболеваниями нервной системы: возможности применения Актовегина // Здоров'я України. — 2009. — № 1-2. — С. 22-23.
- Jensen W., Beck E. Treatment of the diabetic polyneuropathy. A controlled double blind study // Med Welt. — 1987. — N 38. — P. 838-841.
- Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al. Treatment of Symptomatic Polyneuropathy with Actovegin in type 2 Diabetic Patients // Diabetes Care; published ahead of print, May 26, 2009, doi: 10.2337/dc08-2256.

Таблица. Варианты патогенетической терапии ДПНП (данные плацебо контролируемых исследований, представленные на конгрессе EASD, г. Стокгольм, 20-24 сентября 2010 г.)

Препарат/исследование	Длительность, дозировка и количество пациентов	Оцениваемые показатели	Публикации
Тиоктовая кислота/NATHAN	4 года, 600 мг per os, n=460	NISS	Ziegler et al. Diabetologia 2007 50, Suppl 1: 63
Тиоктовая кислота/SYDNEY	5 нед, 600-1800 мг per os, n=181	TSS, NISS	Ziegler et al. Diabetes Care 2006 29: 2365-2370
Тиоктовая кислота/Метаанализ	3-4 нед, 600 мг в/в, n=1258	TSS, NISS	Ziegler et al. Diabetic Med 2004 21: 114-120
Актовегин	24 нед, в/в и per os, n=567	TSS, VPT	Ziegler et al. Diabetes Care 2009 32: 1479-1484

активации митохондриальных окислительных процессов; оказывает антиоксидантный эффект; способствует утилизации лактата с образованием пирувата; оптимизирует липидный обмен. В ряде международных рандомизированных плацебо контролируемых исследований (ALADIN I, II, III, SYDNEY-2, NATHAN-1) была подтверждена эффективность использования препаратов тиоктовой кислоты в лечении и профилактике поздних осложнений СД (достоверное улучшение показателей по шкалам TSS и NIS-LL) [9, 10, 16, 17].

В комплексной терапии ДПН широко используются витамины В₁, В₆, В₁₂, что обусловлено их полимодальным нейротропным действием, анальгетическим эффектом, способностью ускорять регенерацию нервов, улучшать состояние метаболизма и энергообмен нейронов, выработку медиаторов, передачу возбуждения в нервной системе и др. Так, витамин В₁ устраняет ацидоз, подавляет процессы перекисного окисления липидов,

Основное действие Актовегина заключается в повышении внутриклеточного транспорта и утилизации глюкозы и кислорода клетками разных органов и систем, активации процессов аэробного и анаэробного окисления, что способствует стабилизации энергетического потенциала клеток [21, 22]. Доказано инсулиноподобное действие Актовегина. Препарат стимулирует транспорт глюкозы внутрь клетки, не влияя при этом на рецепторы инсулина, что важно при наличии инсулинорезистентности у пациента. Актовегин также обладает антигипоксическим эффектом за счет активации ряда ферментов окислительного фосфорилирования, в первую очередь пируватдегидрогеназы, и является мощным прямым антиоксидантом, увеличивая активность ключевого фермента антиоксидантной системы — супероксиддисмутазы. Вазотропное и реологическое действие Актовегина реализуется за счет активации ангиогенеза и капиллярного кровотока, улучшения метаболизма и энергообмена в эндотелии

оптимальным профилем безопасности и минимальным спектром побочных эффектов.

Результаты данного исследования послужили основанием для включения Актовегина в схему лечения ДПН, предложенную в докладе лекции профессора Dan Ziegler (г. Дюссельдорф, Германия) на 46-м конгрессе Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD), который состоялся в г. Стокгольме (Швеция) 20-24 сентября 2010 г.

В докладе Dan Ziegler остановился на ключевых моментах проблемы ДПНП: эпидемиологии, факторах риска, механизмах патогенеза, клинической синдромологии и патоморфологических нарушениях в периферических нервах, а также основных составляющих алгоритма диагностики данного осложнения СД. Особое внимание лектором было уделено терапевтическим подходам, учитывая высокое медико-социальное значение проблемы ДПНП во всем мире и сложности при ее лечении.