

От диабетической нейропатии до диабетической стопы: как не пропустить развитие осложнений

Диабетическая нейропатия (ДН) является одним из наиболее частых осложнений сахарного диабета (СД). ДН представляет собой важную медико-социальную проблему, поскольку часто сопровождается выраженной болью, шаткостью при ходьбе, падениями, нарушениями сна, снижением физической активности и т. д., оказывая существенное негативное влияние на функциональную активность и качество жизни пациентов. Кроме того, ДН является значимым фактором риска развития язвенного дефекта стопы и ее ампутации. Однако, несмотря на высокую распространенность ДН, врачи все еще плохо диагностируют данное состояние. Нередко диагноз ДН устанавливают после развития язвенного дефекта стопы.



Традиционно проблеме ДН уделяют мало внимания на крупных научных форумах. Не стал исключением и V Национальный конгресс «Человек и лекарство – Украина», в рамках которого доктор медицинских наук, профессор Ирина Владимировна Гурьева (Федеральное бюро медико-социальной экспертизы Российской медицинской академии последипломного образования, г. Москва, РФ) представила современные принципы диагностики и терапии ДН.

– Под термином «диабетическая 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 ДН 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 полинейропатий в общей популяции составляет в среднем 7,4%, в то время как среди лиц с повышенной концентрацией глюкозы натощак – 11,3%, с нарушенной толерантностью к глюкозе – 13%, среди пациентов с СД – 28%. Следует обратить внимание на очень высокие показатели частоты нейропатической боли у пациентов с СД и предиабетом (13,3 и 8,7% соответственно). Хроническая нейропатическая боль сопровождается депрессией, нарушениями сна, снижением качества жизни и часто ассоциируется с инвалидностью.

Наиболее распространенной формой ДН является дистальная симметричная полинейропатия (ДСПН), на долю которой приходится более 50% всех случаев поражения периферической нервной системы при СД. Среди клинических проявлений ДСПН выделяют субъективные (онемение, боль (ноющая, жгучая, стреляющая), «ползание мурашек», гиперестезия/аллодиния) и объективные (снижение чувствительности (температурной, болевой, вибрационной, давления), суставно-мышечного чувства, 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. Известно, что у 50% пожилых пациентов с диабетом и около 30% молодых пациентов с диабетом встречаются деформации стопы, при которых 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. Если кровоснабжение стопы не нарушено, язвенный дефект может существовать достаточно длительное время. На этой стадии язва стопы хорошо поддается консервативному лечению. В случае нарушения кровотока в магистральных артериях стопы отмечаются инфицирование

окружающих тканей и их гибель, что существенно увеличивает риск ампутации и летального исхода.

Нередко диабетическая полинейропатия (ДПН) сопровождается поражением толстых нервных волокон и снижением проприоцептивной чувствительности, что клинически проявляется нарушениями баланса и равновесия. У таких пациентов происходит нарушение походки, что приводит к частым падениям и повышенному риску переломов.

Важной задачей профилактики терминальных осложнений ДН является ее своевременная диагностика, адекватное лечение, направленное на предотвращение прогрессирования нейропатии, и профилактика поражений стопы. К сожалению, несмотря на частоту встречаемости и типичные клинические проявления, уровень диагностики ДПН является неудовлетворительным. Как эндокринологи, так и врачи общей практики часто не диагностируют наличие ДПН, особенно на ранних стадиях, или допускают ошибки в оценке ее степени тяжести.

Показатели реальной выявляемости ДПН были получены в международном исследовании GOAL A_{1c} (Glycemic Optimization with Algorithms and Labs At Point of Care), в котором приняли участие 7892 больных СД 2 типа и несколько сотен врачей (эндокринологи и другие специалисты). Результаты исследования продемонстрировали, что при наличии тяжелой нейропатии правильный диагноз был поставлен эндокринологами в 74% случаев и другими врачами в 64% случаев. При нейропатии легкой степени правильный диагноз ставился лишь в 36 и 31% случаев соответственно (W.H. Nerman, L. Kennedy, 2005).

Основанием для постановки диагноза ДПН является наличие симптомов нейропатии, неврологический дефицит, нарушение электрофизиологических параметров функции нерва. Характерные симптомы нейропатии (боль, жжение, онемение, парестезии) и неврологический дефицит (нарушения вибрационной, температурной, тактильной чувствительности, рефлексов, мышечная слабость) могут быть легко диагностированы эндокринологом, неврологом, подиатром, терапевтом. Оценка функции нерва определяется специалистом при электромиографическом исследовании на основании показателей снижения проводимости по сенсорным и моторным нервным волокнам.

Оценку вибрационной чувствительности проводят с помощью камертона с частотой 128 Гц, который устанавливают на костные выступы нижних конечностей. Исследования проводят на обеих стопах в стандартных точках: верхушка I пальца стопы, медиальная поверхность I плюснефалангового сустава, медиальная лодыжка. В норме вибрация камертона ощущается не менее 10 с.

Стандартным методом оценки тактильной чувствительности в настоящее время является применение монофиламента. Чаще всего используют монофиламент, сгибающийся при действии веса в 10 г.

Болевую чувствительность следует проверять с помощью одноразовых игл, что минимизирует риск инфицирования в месте укола.

Определить нарушение температурной чувствительности можно с помощью прикосновения к стопе пациента холодным предметом. Для более точной оценки порога температурной чувствительности применя-

ют специальные устройства с регулировкой температуры.

В последнее время начинают внедряться такие инновационные методы диагностики ДПН, как мониторингирование кожной температуры и выявление нарушений потоотделения кожи. Для мониторинга кожной температуры применяется специальный термометр, которым пациент должен самостоятельно ежедневно определять температуру кожи на обеих стопах. Если разница температур между левой и правой стопой составляет более 2 градусов, с большой вероятностью можно прогнозировать развитие воспаления и язвенного дефекта стопы. В то же время своевременная коррекция терапии у таких пациентов может предотвратить развитие язвы, что было убедительно продемонстрировано в работе D.G. Armstrong и соавт. (2007). В данном исследовании пациенты с СД 2 типа (n=225) были разделены на 2 группы: стандартной терапии и мониторинга кожной температуры. Пациентам из группы мониторинга местной температуры при разнице в температуре стоп более 2 градусов проводили соответствующую коррекцию терапии. За 18 мес исследования язвы возникли у 12% пациентов из группы стандартной терапии и лишь у 4,5% пациентов из группы термометрии.

На сегодняшний день измерение кожной температуры на обеих ногах самим пациентом специалистами позиционируют как стандарт профилактики образования язв и инфекционного поражения на стопе с нарушенной чувствительностью.

Для раннего обнаружения автономной ДН может быть использован нейроиндикатор в виде специального пластыря. Метод основан на изменении способности особого соединения кобальта изменять окраску с синего цвета на розовый при контакте с кожной поверхностью. При наличии нарушения со стороны тонких нервных волокон, иннервирующих потовые железы, цвет пластыря не меняется. Коэффициент чувствительности и специфичности данного метода превышает 80%.

Согласно последним международным рекомендациям (S. Tesfaya et al., 2010) в зависимости от возможности проведения электромиографического исследования выделяют следующие клинические стадии типичной ДПН:

- возможная ДПН – наличие симптомов или признаков;
- вероятная ДПН – наличие как и симптомов, так и признаков;
- подтвержденная ДПН – изменение электрофизиологических параметров (снижение скорости проведения по нерву) и признаков или симптомов; если скорость проведения в норме, подтверждение патологии тонких волокон проводят с помощью оценки интраэпидермальной плотности нервных волокон (класс доказательств I);
- субклиническая ДПН – изменение электрофизиологических параметров без признаков или симптомов.

Известно, что длительное течение СД, а также неудовлетворительная компенсация углеводного обмена повышают риск развития и тяжесть клинических проявлений ДПН. Насколько эффективен интенсивный контроль гликемии в предотвращении ДПН? Ответ на этот вопрос дает исследование DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), которое проводилось

с 1982 по 1993 год и было посвящено изучению влияния различных режимов лечения пациентов с СД 1 типа на частоту и степень тяжести поздних осложнений заболевания. Исходно ДПН была диагностирована у 7% пациентов группы интенсивной терапии и у 5% пациентов группы стандартного лечения. По окончании исследования ДПН имела место у 8% пациентов группы интенсивной терапии и у 17% пациентов группы стандартного лечения. В исследовании EDIC продолжали наблюдение за пациентами, участвовавшими в исследовании DCCT. Оказалось, что даже через 15 лет после завершения интенсивного контроля гликемии разница в группах по частоте ДПН продолжала оставаться достоверной (25 и 34% соответственно), что свидетельствует о персистирующем эффекте предшествующей интенсивной терапии – «метаболической памяти». Кроме того, полученные результаты свидетельствуют о целесообразности более раннего начала интенсивного контроля гликемии.

В то же время жесткий контроль гликемии не следует считать единственным эффективным методом профилактики ДПН, поскольку достичь хороших показателей компенсации СД достаточно сложно, а иногда и невозможно. 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, глициральдегид-3-фосфат). Катализаторами этих реакций служат ферменты (альдозаза и глициральдегидфосфатдегидрогеназа), 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 окислительного стресса и образования большого количества свободных радикалов. Это приводит к увеличению количества промежуточных продуктов гликолиза, вследствие чего включаются альтернативные пути метаболизма глюкозы: активация полиолового и гексозаминового путей, протеинкиназы С и неферментных процессов гликозилирования. Активация перечисленных путей метаболизма глюкозы сопровождается увеличением содержания таких веществ, как сорбитол, диацилглицерол, конечных продуктов гликозилирования (КПГ). Накопление сорбитола в нейронах подавляет синтез одного из важных компонентов миелина – миоинозитола – и снижает активность Na⁺/K⁺-АТФазы, в результате чего снижается скорость проведения нервного импульса.

Увеличение содержания КПГ в клетке, в частности метилглиоксала, приводит к изменению транскрипции генов, структуры белков внеклеточного матрикса (включая митохондриальные белки) и нарушению функции клетки. Эти изменения являются стойкими и лежат в основе так называемой метаболической памяти.

Следует сказать, что резервный пентозофосфатный путь утилизации глюкозы у больных СД малоэффективен из-за функциональной недостаточности фермента транскетолазы. Это связано, прежде всего, с низким содержанием в цитозоле клетки его кофермента – тиамин.

Из вышесказанного следует, что мы имеем возможность усилить метаболизм глюкозы за счет нескольких механизмов. С одной стороны, прием средств с антиоксидантными свойствами (препараты тиоктовой кислоты)

дає можливість знизити вираженість антиоксидантного стресса і збільшити активність ферментів гліколізу в мітохондріях, що приведе до посилення гліколізу; з другої – застосування препаратів тiamіна дозволить відновити активність пентозофосфатного шляху метаболізму глюкози.

Тіамин є водорозчинним сполученням, всмоктування якого в шлунково-кишковому тракті обмежується можливостями активного транспорту. В цілому всмоктується близько 10% от прийнятої внутрішньої дози, тоді як решта 90% тiamіна руйнується під впливом тiamінази. Внаслідок низької біодоступності пероральне застосування тiamіна навіть у великих дозах є недостатньо ефективним. Крім того, тiamин погано проникає через мембрану нейронів, в результаті його концентрація в нейронах є дуже низькою. Жиророзчинні похідні тiamіна, зокрема бенфотіамин, позбавлені перелічених недоліків.

Відомими представниками лікарських засобів на основі бенфотіаміна є препарати Бенфогамма® 300 (300 мг бенфотіаміна) і Мильгамма® (бенфотіаміна 100 мг і піридоксина 100 мг). Ефективність препаратів бенфотіаміна була продемонстрована в великій кількості досліджень. Так, в дослідженні, проведеному на нашій кафедрі під керівництвом професора А.С. Аметова (2004), порівнювали динаміку концентрації тiamіна в плазмі та еритроцитах при використанні таблетованої Мильгамми та водорозчинних препаратів вітамінів В₁ і В₆ для ін'єкційного застосування. Уже на 2-й день терапії концентрація тiamіна в плазмі крові та еритроцитах пацієнтів, отримуваних Мильгамму, була достовірно вище такої у учасників групи порівняння. Ця різниця продовжувала збільшуватися впродовж всього періоду дослідження (42 дні терапії). В групі пацієнтів, отримуваних водорозчинними препаратами вітамінів групи В в ін'єкційній формі, концентрація тiamіна зростала тільки в перші 2 дні терапії, а в наступному продовжувала залишатися на стабільно низькому рівні.

В дослідженні L. Jihong та співавт. (1999) вперше були отримані дані, що демонструють ефективність бенфотіаміна (600 мг) в інгібуванні внутрішньоклітинного утворення КПП. На протязі 4 тижнів терапії бенфотіаміном внутрішньоклітинна концентрація похідних метилгліоксалу та інших КПП зменшилася більш ніж в 3 рази порівняно з відповідним показателем в групі контролю.

Важливим властивістю бенфотіаміна є його здатність зменшувати вираженість постпрандіальної мікросудової дисфункції у хворих діабетом, пов'язаною з підвищенням рівня глікемії та ліпідемії після прийому їжі. Постпрандіальна дисфункція проявляється звуженням судів мікроциркуляторного русла та порушенням трофіки клітин. В дослідженні A. Stirban та співавт. (2005) було показано, що бенфотіамин в дозі 1050 мг, приймаєму впродовж 3 днів, перешкоджає зниженню реактивної гіперемії у хворих діабетом після прийому їжі з великою кількістю КПП. Крім цього, прийом бенфотіаміна призводив до менш значущого зниження рівня адипонектину в відповідь на прийом їжі, багатий КПП, порівняно з відповідним показателем у пацієнтів контрольної групи.

Було проведено ряд рандомізованих контрольованих досліджень, в яких оцінювали вплив бенфотіаміна на перебіг ДПН та алкогольної нейропатії. Ці дослідження продемонстрували, що прийом бенфотіаміна в дозі 300-400 мг/сут як в монотерапії, так і в комбінації з іншими нейротропними вітамінами впродовж більш ніж 2 тижнів призводить до зниження порога вібраційної чутливості, збільшення швидкості проведення по нерву, збільшення м'язової сили.

В подвійному слепому плацебо контрольованому дослідженні BENDIP

(Benfotiamine in diabetic polyneuropathy) вивчали дозозалежний ефект бенфотіаміна у пацієнтів з ДСПН. Учасників дослідження рандомізували на три групи: бенфотіамин 600 мг/сут, бенфотіамин 300 мг/сут і плацебо. Через 6 тижнів терапії в групах хворих, отримуваних бенфотіаміном, відбулося достовірне зменшення вираженості неврологічних симптомів полінейропатії за шкалою NSS порівняно з такою в групі контролю. Зокрема було більш вираженим в групі бенфотіаміна 600 мг/сут.

Слід зауважити, що в Україні в початку цього року з'явився препарат Бенфогамма® 300, одна таблетка якого містить 300 мг бенфотіаміна. Бенфогамма® 300 доступна українським лікарям та пацієнтам у упаковках № 30 та № 60. Основними зареєстрованими показаннями до застосування цього препарату є лікування полінейропатії та кардіоваскулярних порушень (викликані

дефіцитом вітаміну В₁); недостатнє або погане харчування (наприклад, бери-бери), парентеральне харчування впродовж тривалого періоду часу, «нульова» дієта, гемодіаліз, порушення всмоктування поживних речовин; недостатнє вітаміну В₁, що не усувається шляхом зміни харчування; хронічний алкоголізм (алкогольна кардіомиопатія, енцефалопатія Верніке, синдром Корсакова).

В останні роки велику увагу приділяють вивченню КПП, з якими пов'язують ефект метаболічної пам'яті. КПП можуть утворюватися в організмі ендогенно при наявності гіперглікемії та поступати екзогенно з їжею. Найбільш високим є вміст КПП в таких продуктах, як сливочне та рослинне масло, майонез, сир, смажений мигдаль, куряче м'ясо. Кількість КПП зростає після високотемпературної обробки

їжі. Таким чином, ми маємо можливість обмежити ендогенне утворення КПП за рахунок контролю глікемії та їх екзогенне надходження за рахунок правильного харчування. Було показано, що корекція харчування дозволяє знизити надходження КПП в організм практично вдвоє (H. Vlassara, 2007).

Таким чином, у хворих СД, крім контролю глікемії, необхідно контролювати утворення та надходження КПП, що сприяє метаболічній пам'яті, прогресуванню хронічних судинних ускладнень починаючи з найраніших стадій захворювання. З цією метою рекомендується застосування інгібіторів утворення КПП (бенфотіаміна) та антиоксидантів (тіоктової кислоти). Дане напрямлення є перспективним і потребує подальшого вивчення.

Підготував Вячеслав Килимчук

37

Рецептурний лікарський препарат. Інформація для лікарів.
Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.



Вироблено в
НІМЕЧЧИНІ!



Знижує прогресування діабетичних ускладнень.^{2, 3, 5}

Блокує чотири метаболічні шляхи, що призводять до гіперглікемічного ушкодження.^{7, 8}

Запобігає AGE-індукованій мікро- і макросудинній ендотеліальній дисфункції.²

У 5 разів краща біодоступність допомагає знизити дефіцит вітаміну В₁.⁴

1 таблетка на добу



Увага! Довгоочікувана **НОВИНКА!**

БЕНФОГАМА® (бенфотіамин 300 мг)

Патогенетична терапія ускладнень цукрового діабету

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

2. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RC. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* (2008) 116: 600-605.
3. Haupt E, Ledermann H, Kopcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy: a three-week randomized, controlled pilot study (BENDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther* 43:71-77, 2005. 4. Schreeb KH, Freudenthaler S, Vormfelde SV, Gundersen-Flynn U, Gleiter CH. Comparative bioavailability of two vitamin B1 preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate (Letter). *Eur J Clin Pharmacol* 52:319-320, 1997. 5. Pan Xiaoli et al. Powerful beneficial effects of benfotiamine on cognitive impairment and B-amyloid deposition in amyloid precursor protein/presenilin-1 transgenic mice. *Brain J of Neuro*. 2010; 133: 1342-1351. 7. Bemone Elena, Balzano Elena, Solimine Carmela, Ape U Alessandro, and Porta Massimo. Regulation of intracellular Glucose and Polyol Pathway by Thiamine and Benfotiamine in Vascular Cells Cultured in High Glucose. *J Bio. Chem*. 281(14): 9307-9313, 2006. 8. Hammes HP, Du X, Edelstein D, Taguchi T, Matsumura T, Ju Q, Lin J, Bierhaus A, Nawroth P, Hainak D, Neumaier M, Bergfeld R, Giordano I, Brownlee M. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med* 9:294-299, 2003.