

Современные подходы к лечению диабетической нейропатии — от теории к практике

20-21 ноября 2015 года в г. Львове прошел I симпозиум Центральной Европы по неврологии, нейрохирургии и психиатрии «Карпаты», в рамках которого были представлены доклады ведущих отечественных и зарубежных специалистов. Учитывая частое вовлечение нервной системы при других нозологиях и патологических состояниях, работа симпозиума была построена по междисциплинарному принципу. Большое внимание было уделено вопросам диагностики и лечения диабетической нейропатии (ДН) как одного из наиболее частых и наиболее тяжелых осложнений сахарного диабета (СД). Ведущие отечественные диabetологи рассказали об особенностях поражения нервной системы на фоне неконтролируемой гликемии и акцентировали внимание участников конференции на современных возможностях профилактики и патогенетической терапии данного осложнения.



Главный специалист МЗ Украины по эндокринологии, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии

последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский посвятил свой доклад актуальности проблемы ДН и современным принципам ее лечения.

Одним из частых и хорошо изученных осложнений диабета является периферическая нейропатия, которую, в свою очередь, разделяют на вегетативную и соматическую. Имея выраженные клинические проявления, диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) издавна привлекала внимание врачей. Другое дело центральная нейропатия. Отсутствие яркой клинической манифестации и ее медленно прогрессирующее течение способствовали формированию ложного убеждения о том, что гипергликемия при СД не оказывает непосредственного влияния на нейроны головного мозга. Ситуация несколько прояснилась в 1965 г., когда датские ученые Reske-Nielsen и соавт. изучили морфологические особенности головного мозга при аутопсии пациентов, длительно болеющих СД 1 типа и умерших от почечной недостаточности. Исследователи отметили наличие выраженной диффузной дегенерации серого и белого вещества, псевдокальциноза, фиброза оболочек головного мозга и ангиопатий. К сожалению, полученные данные не нашли тогда должного отображения в клинической практике.

Современные методы нейровизуализации позволяют выявить трофические и очаговые изменения головного мозга у лиц с диабетом. В частности, это уменьшение объема головного мозга и гиперинтенсивность белого вещества. Электрофизиологические исследования свидетельствуют об изменениях биоэлектрической активности головного мозга со стороны зрительных, слуховых и соматосенсорных вызванных потенциалов, о чем свидетельствует прежде всего увеличение латентности их основных компонентов.

Клинически негативное влияние диабета на головной мозг проявляется в виде когнитивных расстройств (деменция), депрессии, острого и хронического нарушения мозгового кровообращения, частота выявления которых у больных СД значительно превышает соответствующие показатели в общей популяции. В частности, по данным

литературы, у лиц с диабетом отмечается повышение риска развития деменции в 1,6 раза и болезни Альцгеймера в 1,2-2,87 раза.

Конечно, когнитивная дисфункция наиболее выражена у больных пожилого и старческого возраста, хотя эти изменения могут затрагивать пациентов всех возрастных групп. На проблему когнитивного дефицита у больных СД врачи довольно редко обращают внимание в связи с относительно небольшой тяжестью данных нарушений и медленным их прогрессированием. Кроме того, достаточно трудно отличить снижение когнитивной функции, обусловленное диабетом, от ее естественного возрастного снижения.

Степень когнитивных нарушений следует обязательно учитывать при выборе индивидуализированной терапии СД. Например, пациенту с выраженными когнитивными нарушениями не стоит назначать один или несколько сахароснижающих препаратов, требующих приема 3-4 раза в день. Понятно, что такой пациент попросту будет пропускать прием препарата, что приведет к ухудшению контроля заболевания. Оптимально, чтобы препарат или их комбинация принимались один раз в сутки.

Актуальной и нерешенной проблемой у пациентов с СД является депрессия. Согласно эпидемиологическим данным примерно у трети больных диабетом выявляют симптомы депрессии, а у каждого десятого пациента имеют место большие эпизоды депрессии.

Следует отметить, что диабет и депрессия оказывают взаимоотягощающее действие.

Достоверно известно, что такие факторы, как сам факт манифестации диабета, развитие его поздних осложнений (снижение зрения, периферическая нейропатия, почечная недостаточность), постоянно низкий гликемический контроль, потребность в инсулинотерапии при СД 2 типа, частые гипогликемии, способствуют развитию депрессии. Также выделяют не связанные с диабетом факторы риска развития депрессии — женский пол, отсутствие социальной поддержки, низкий социально-экономический статус, молодой или пожилой возраст, проблемы с физическим здоровьем, критические события в жизни. С другой стороны, сопутствующая депрессия у пациентов с диабетом ассоциируется с ухудшением гликемического контроля, повышением риска развития осложнений диабета и смертности.

Негативное влияние депрессии на углеводный обмен обусловлено повышением активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы

и симпатической нервной системы, недостаточным вниманием больного к своему здоровью, ухудшением приверженности пациентов к лечению, снижением физической активности, нарушениями пищевого поведения с эпизодами переедания и др. С другой стороны, адекватное лечение депрессии (фармакотерапия, когнитивно-поведенческая терапия) способствует значительному улучшению контроля диабета.

Не только диабет повышает риск депрессии, но и наоборот — депрессия способствует развитию диабета. В большом метаанализе Mezuk и соавт. (2008), включившем 42 исследования, было показано повышение риска развития СД 2 типа у лиц с депрессией на 60%. Сходные результаты были получены в трех когортных исследованиях с участием пациентов, принимающих антидепрессанты. Использование препаратов данной группы ассоциировалось с повышенным риском развития СД 2 типа, с учетом поправки на возраст, в среднем на 68% (A. Pan et al., 2012).

Следует отметить, что течение депрессии у больных СД 2 типа имеет определенные особенности. Это и более высокая частота рецидивов, большая продолжительность эпизодов депрессии, резистентность к стандартным методам терапии, а следовательно, и повышение стоимости лечения. Кроме того, у больных с СД и депрессией отмечается значительное повышение смертности по сравнению с изолированным течением каждого из данных заболеваний.

В настоящее время известно о тесной связи между депрессией и когнитивными нарушениями у больных СД. В одной из ветвей исследования ACCORD (ACCORD — MIND) с участием почти 3 тыс. пациентов с СД 2 типа депрессия ассоциировалась с выраженным снижением когнитивных функций во всех терапевтических группах и во всех оцениваемых подгруппах. И хотя тонкие механизмы пока неизвестны, данный факт должны учитывать клиницисты в своей практике.

Еще одним проявлением негативного влияния СД на головной мозг являются острые и хронические нарушения мозгового кровообращения. Доказано, что диабет — независимый и мощный предиктор развития транзиторных ишемических атак и ишемического мозгового инсульта. Согласно данным литературы риск развития инсульта у больных диабетом в 2-4 раза выше по сравнению с общей популяцией. Эта разница достигается в основном за счет повышенного распространения ишемических инсультов, тогда как частота геморрагических инсультов практически не отличается от таковой в общей популяции.

В результате соотношение частоты ишемического и геморрагического инсульта в когорте больных СД составляет 11:1 по сравнению с 5:1 в общей популяции (M.E. Roehmboldt, 1983).

СД наряду с артериальной гипертензией считается основным фактором риска развития лакунарных инфарктов головного мозга (менее 15 мм в диаметре), которые имеют преимущественно бессимптомное течение. Частое развитие лакунарных «немых» инфарктов головного мозга может приводить к возрастанию риска развития деменции у больных диабетом.

Инсульты у лиц с СД имеют более тяжелое течение с развитием более выраженного неврологического дефицита, чаще рецидивируют и имеют неблагоприятный прогноз. Смертность больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения и СД (как на госпитальном этапе, так и в отдаленные сроки) в 2-5 раз выше, чем у пациентов с инсультом без диабета.

Классическим и наиболее частым осложнением СД считается периферическая нейропатия, которая встречается примерно у 50% больных. Диабетическая периферическая нейропатия не только сопровождается болевым синдромом, но и приводит к развитию неврологического дефицита (снижение тактильной, болевой, температурной, вибрационной чувствительности). Проблема в том, что выраженность боли и неврологического дефицита могут существенно отличаться. Например, у пациентов с выраженным болевым синдромом неврологический дефицит может быть совсем незначительным, и вовсе не редкостью, когда практически при полном отсутствии боли имеет место тяжелый неврологический дефицит. Именно у таких пациентов, которые не предъявляют жалобы на боль, врачи часто не диагностируют нейропатию, не проводят с ними соответствующего обучения. В то же время снижение температурной и (или) болевой чувствительности повышает риск термических ожогов и механических травм (порезов, потертостей), которых пациент часто не замечает, но которые в последующем инфицируются, приводят к развитию язв, формированию синдрома диабетической стопы, что нередко заканчивается ампутацией. Обусловленная неврологическим дефицитом атаксия и слабость мышц повышает риск падений и возникновения переломов, черепно-мозговых травм. Неврологический дефицит лежит в основе развития стопы Шарко (диабетической остеоартропатии). Таким образом, ДН существенно снижает качество жизни больных и повышает смертность.

Еще одной разновидностью поражения периферической нервной системы при диабете является автономная (вегетативная) нейропатия. Она может проявляться в виде кардиальной, гастроинтестинальной, урогенитальной, респираторной и других клинических форм. Для кардиальной ДН характерна фиксированная частота

сердечных сокращений и тахикардия покоя, ортостатическая гипотензия, гастроинтестинальная – гастропарез, диарея, урогенитальной – эректильная дисфункция.

В настоящее время выделяют возможную, вероятную, подтвержденную и субклиническую ДПН. О возможной ДН принято говорить в том случае, когда имеют место жалобы или характерные признаки неврологического дефицита, вероятной – симптомы и признаки, подтвержденной – симптомы и электрофизиологические изменения, субклинической – только электрофизиологические изменения. В клинической практике чаще приходится ставить диагноз возможной или вероятной ДПН, поскольку нейрофизиологические методы исследования применяются достаточно редко. Важно помнить, что ДН является диагнозом исключения, то есть требует исключения других возможных причин поражения нервной системы.

Следует отметить, что у многих пациентов ДПН долгое время протекает бессимптомно. Приблизительно половина больных диабетом диагностируют нейропатию, из которых у половины встречается ее безболезненная форма. В случае проведения электрофизиологического исследования ДН выявляют почти у всех лиц с диабетом. Для раннего выявления и лечения ДН необходим ее своевременный скрининг. Первый скрининг на выявление ДН рекомендуют проводить всем больным СД 1 типа через 5 лет после выявления заболевания, а при СД 2 типа – сразу после установления диагноза, а затем ежегодно. Скрининг включает определение различных видов чувствительности, сухожильных рефлексов, осмотр стоп пациента.

Риск развития ДПН можно снизить за счет хорошего контроля гликемии. Однако необходимо учитывать, что развитие нейропатии обусловлено не только гипергликемией, но и так называемыми кардиоваскулярными факторами риска, к которым относятся дислипидемия, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, курение. То есть для профилактики развития ДН необходимо комплексное влияние на все перечисленные факторы риска. Большую роль в профилактике ДПН играет отказ от курения и потребления алкоголя.

Гипергликемия приводит к повреждению оболочки нерва посредством целого ряда механизмов, включающих активацию полиолового и гексоаминового пути метаболизма глюкозы с накоплением сорбитола и развитием внутриклеточного отека, активацию протеинкиназы С, избыточное образование конечных продуктов неэнзиматического гликозилирования, оксидантный стресс. Это приводит к нарушению нейротрофики и невралного кровотока, атрофии/дегенерации аксонов, демиелинизации и дегенерации нервных волокон, нейрональному апоптозу.

В развитии нейропатии, как и у любого осложнения диабета, выделяют так называемую точку невозврата, что на морфологическом уровне проявляется развитием практически не поддающихся обратному развитию структурных изменений. Это значит, что лечение ДН должно быть начато как можно раньше и как можно активнее – пока нарушения не приняли необратимый характер.

Лечение ДН можно разделить на коррекцию неврологического дефицита

и купирование болевого синдрома. Терапия болевого синдрома является исключительно симптоматической и не оказывает никакого влияния на естественное течение нейропатии. В качестве симптоматического лечения рекомендованы анальгетики, антиконвульсанты (габапентин, прегабалин), трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина (дулоксетин), опиаты, топические средства (капсаицин). Монотерапия препаратами из этих групп способна уменьшить на 50% выраженность болевого синдрома приблизительно у половины пациентов. Поскольку нельзя точно предугадать, какой именно из препаратов окажется эффективным, может потребоваться их тщательный подбор на основании оценки эффективности лечения, а при необходимости – назначение комбинированной терапии.

Патогенетическая терапия проводится с целью остановки прогрессирования нейропатии, причем в некоторых случаях удается достичь даже регресса неврологической симптоматики. Важным звеном патогенетического лечения является коррекция гликемии, однако в случае длительно существующей нейропатии компенсация диабета уже не может повлиять на морфологические изменения в нервных волокнах. На сегодняшний день выделяют всего три препарата, оказывающих патогенетическое действие на ДН: α -липовая кислота, Актовегин и бенфотиамин.

Говоря об Актовегине, необходимо прежде всего отметить его мультимодальные нейропротекторные и метаболические эффекты, способствующие нормализации основных звеньев метаболической дисфункции при СД и предотвращающие прогрессирование ДПН. Множество клинических и экспериментальных исследований продемонстрировали, что Актовегин обладает инсулиноподобным действием, повышая утилизацию глюкозы, улучшает усвоение кислорода и уменьшает гипоксию, нормализует энергетический метаболизм и повышает уровень АТФ, обладает антиоксидантным эффектом (M. Elmlinger, 2011).

Кроме того, препарат восстанавливает утраченную функцию нервных волокон. В частности, было показано, что Актовегин увеличивает скорость нервной проводимости и восстанавливает сниженную плотность внутриэпидермальных нервных волокон (A. Dieckmann et al., 2012).

Полученные экспериментальные данные послужили основанием для проведения группой исследователей во главе с D. Ziegler (2009) многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах по изучению эффективности и безопасности Актовегина у больных СД 2 типа и с клиническими проявлениями нейропатии. Пациенты получали плацебо либо Актовегин в дозе 2000 мг внутривенно (20 инфузий) с последующим переходом на пероральный прием по 600 мг 3 раза в день в течение шести месяцев. Оценивали влияние терапии на симптомы (общий балл по шкале TSS) и динамику вибрационной чувствительности. В конце исследования было отмечено снижение среднего показателя шкалы TSS на 5,5 балла. Положительное влияние прослеживалось в отношении всех составляющих данной шкалы – стреляющая боль, жгучая

боль, парестезии, онемение. Кроме того, имело место выраженное (на 3,5 балла) и достоверное снижение порога вибрационной чувствительности. Много это или мало? Известно, что порог вибрационной чувствительности является важным прогностическим фактором риска развития диабетических язв стопы. По данным эпидемиологических исследований было установлено, что снижение порога вибрационной чувствительности на 1 балл уменьшает риск язв стопы в среднем на 6,9% (A. Boulton) и 5,6% (D. Ziegler).

Среди вторичных точек было отмечено значительное улучшение ментальных функций у пациентов, принимавших Актовегин. Препарат хорошо переносился и продемонстрировал сопоставимый с плацебо профиль безопасности.

На заседании европейской группы экспертов по ДПН, проходившем в г. Дубай (2011), было сделано заключение, что только Актовегин и альфа-липоевая кислота оказывают клинически значимое влияние на течение ДПН. Поскольку Актовегин и альфа-липоевая кислота имеют различные механизмы действия, целесообразно их сочетанное применение. В настоящее время эти препараты включены в отечественный протокол по лечению СД.

Положительное влияние Актовегина на нервную ткань открывает новые перспективы терапии когнитивных нарушений. После недавно завершившегося исследования ARTEMIDA сегодня мы располагаем достоверными данными об эффективности Актовегина в отношении профилактики и лечения деменции у пациентов, перенесших инсульт.



Кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 Днепропетровской медицинской академии Наталья Олеговна Перцева представила клинический случай СД, осложнившегося развитием диабетической полинейропатии.

Пациентка 59 лет, домохозяйка, болеет СД 2 типа на протяжении 7 лет. В качестве сахароснижающей терапии принимает метформин XR в дозе 2000 мг/сут и препарат сульфонилмочевины. В течение 10 лет страдает артериальной гипертензией, для лечения которой принимает диуретик и ингибитор АПФ.

При росте 160 см масса тела пациентки составляет 82 кг, а индекс массы тела – 32 кг/м² (то есть имеет место ожирение). Пациентка курит по полпачки сигарет в день. В течение последнего года предъявляет жалобы на апатию, онемение и жгучие боли в ногах. Боли усиливаются в ночное время и мешают засыпанию. Интенсивность боли пациентка оценивает в 6 баллов по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Со слов пациентки, она часто обжигает ладони и пальцы во время приготовления пищи, поскольку не чувствует прикосновений горячего.

На момент обследования уровень HbA_{1c} составляет 8,9%, что свидетельствует о неудовлетворительной компенсации диабета, АД – 150/90 мм рт. ст., общий холестерин – 5,9 ммоль/л,

липопротеиды низкой плотности – 3,1 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности – 0,64 ммоль/л, триглицериды – 4,5 ммоль/л, микроальбуминурия – 20 мг/сут. При проведении фундоскопии офтальмологом была диагностирована диабетическая непролиферативная ретинопатия. Учитывая длительность диабета и перечисленные факторы риска, у пациентки следует заподозрить наличие ДН и провести скрининг на ее выявление.

При анализе симптомов по шкале TSS были отмечены жалобы на прострелы в области голени и стоп (2 балла), жжение (2 балла), парестезии (1 балл), онемение (1 балл).

Докладчик напомнила, что важным этапом исследования пациента с ДПН является осмотр стоп. При осмотре исследуют суставы стоп и ладоней, их деформацию (как один из признаков ДПН), обращают внимание на такие симптомы, как покраснение кожи, ее сухость, шелушение. Особого внимания заслуживают сухость либо повышенная потливость, мозоли, натоптыши, участки воспаления и язвы.

Определение вибрационной чувствительности проводили с помощью градуированного камертона, тактильной чувствительности – монофиламентом, температурной чувствительности – инструментом Тип-Терм, болевой чувствительности – тупой иглой (Нейропен), судомоторной функции – тестом Нейропад. Кроме того, оценивали сухожильные рефлексы, общий показатель неврологического дефицита по шкале NIS-LL, который составил 21 балл (то есть выраженная форма ДН).

После проведенного обследования пациентке был установлен диагноз: СД 2 типа, средней степени тяжести, некомпенсированный. Диабетическая непролиферативная ретинопатия. Диабетическая периферическая нейропатия, тяжелая форма. Артериальная гипертензия II ст., 2 ст., гипертрофия левого желудочка, риск 4, СН0.

Больной была проведена медицинская обработка зон гиперкератоза стоп как важного фактора риска развития синдрома диабетической стопы. Необходимо учитывать, что часто под зоной гиперкератоза может располагаться язва стопы.

Пациентке была рекомендована интенсификация сахароснижающей и антигипертензивной терапии, отказ от курения, анальгетики для контроля боли и патогенетическая терапия ДН. Поскольку двойная сахароснижающая терапия не обеспечивает удовлетворительной компенсации диабета, необходимо добавить третий сахароснижающий препарат из другого класса либо инсулин.

С целью патогенетической терапии ДПН рекомендованы Актовегин и альфа-липоевая кислота. Актовегин был назначен по общепринятой схеме – сначала внутривенно в дозе 2000 мг (20 инфузий) с переходом на пероральный прием препарата по 600 мг 3 раза в сутки.

Очень важно обучать пациентов регулярному тщательному осмотру стоп и уходу за ними с целью раннего выявления и лечения синдрома диабетической стопы, проводить психологическую поддержку.

Подготовил Вячеслав Килимчук
UA/AVG/0216/0014