

Периферическая диабетическая нейропатия: особенности диагностики и лечения на разных стадиях процесса

По материалам II Международного симпозиума YaltaNeuroSummit «Современные аспекты практической неврологии» (16-18 сентября 2010 г.)

Диабетическая нейропатия является самым распространенным хроническим осложнением сахарного диабета (СД) 1 и 2 типа. Первым при диабете страдает периферический отдел нервной системы, именно с периферической полинейропатией у данной категории пациентов чаще всего сталкиваются неврологи. Доктор медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова Ольга Евгеньевна Зиновьева представила патогенетическое обоснование подходов к профилактике и лечению периферической нейропатии на фоне СД.

— Чаще всего нейропатия является сомато-неврологической проблемой, в 80% случаев на этапе сбора анамнеза и объективного обследования удается выявить соматическую патологию, послужившую ее причиной. В этиологической структуре нейропатий около трети приходится на диабетическую полинейропатию, еще одна треть — на алкогольные нейропатии, около 14% составляют аутоиммунные нейропатические синдромы — хронические и острые воспалительные демиелинизирующие нейропатии, наследственные моторно-сенсорные нейропатии. В 20% случаев этиологический фактор остается неизвестным, несмотря на применение самых современных диагностических методов. Это ситуации, когда мы лишены возможности проводить этиологическое лечение, а ограничены только патогенетическим и симптоматическим.

Выделение клинических стадий нейропатии хотя и условно, но важно для практики, поскольку в зависимости от стадии различается интенсивность и длительность лечения. По международной классификации выделяют субклиническую (асимптомную) стадию нейропатии, когда при классическом неврологическом осмотре характерные симптомы нейропатии не выявляются и только инструментальные методы, в частности электромиография, позволяют выявить начальные функциональные нарушения, а в большинстве случаев также определить ведущий патогенетический механизм повреждения нервных волокон. Следующие стадии характеризуются клиническими проявлениями нейропатии в виде нарушений чувствительности и двигательных расстройств. На второй стадии, как правило, преобладают нарушения чувствительности (дистальная симметричная сенсорная нейропатия), а на третьей наблюдается выраженный сенсорный дефект с присоединением двигательных нарушений, которые постепенно распространяются от дистальных к проксимальным отделам конечностей. Как правило, именно на третьей стадии пациенты впервые обращаются к врачу.

Для диабетической полинейропатии (ДПН) характерен клинико-анатомический полиморфизм поражений периферических нервов. В ряде случаев затруднительно дифференцировать полинейропатию с диффузным поражением периферических нервов дистальных отделов конечностей от далеко зашедшей множественной мононейропатии. Помочь в этом призвана классификация, которую предложил один из ведущих нейродиабетологов мира Питер Джеймс Дик (P.J. Dyck) из клиники Мейо в США. В соответствии с его классификацией дистальная симметричная полинейропатия определяется как самая частая (не менее 50%) клиническая форма ДПН. При этой форме ДПН диффузно страдают все нервные волокна, входящие в состав периферических нервов. Проксимальная моторная нейропатия встречается намного реже у пациентов с СД 2 типа. Для нее характерно избирательное поражение двигательных волокон. Асимметричные нейропатии включают краниальные, множественные моторные нейропатии, плексопатии. Наконец, существуют смешанные формы нейропатии, например, когда у пациента одновременно

наблюдается дистальная симметричная полинейропатия и поражение какого-либо из черепных нервов.

Особая малоизученная патология нервной системы у больных СД — автономная диабетическая нейропатия. К сожалению, этот диагноз на субклинической стадии ставится очень редко, хотя это одна из частых причин смерти больных. Условно автономную диабетическую нейропатию можно классифицировать в зависимости от преимущественного нарушения вегетативной иннервации того или иного органа или системы: сердечно-сосудистой, желудочно-кишечного тракта, урогенитальной, и на этом основании строить тактику лечения.

Подходы к лечению ДПН основаны на современных представлениях о патогенетических механизмах развития этого осложнения. На сегодня выделяют 4 основных фактора повреждения нервных волокон при СД:

- полидефицитное состояние (дефицит нейротропных витаминов);
 - оксидативный стресс;
 - эндоневральная гипоксия, в основе которой лежит дисфункция эндотелия микрососудов;
 - иммунные нарушения: первичные и возникающие на фоне развившейся ДПН.
- Для ДПН существует хорошо обоснованное этиотропное лечение, которое заключается в контроле гликемии. Патогенетические методы лечения направлены на активацию фермента транскеталязы, защиту нервных волокон от оксидантного стресса и коррекцию эндоневральной гипоксии. Симптоматическое лечение — это купирование нейропатической боли и стимуляция регенерации нервов.

В многочисленных многоцентровых исследованиях показано, что длительное поддержание нормогликемии достоверно замедляет развитие ДПН, то есть существует реальная возможность предотвращать это осложнение, особенно у больных СД 1 типа. К сожалению, в случае СД 2 типа роль контроля гликемии в профилактике ДПН не столь очевидна. Одной этиотропной терапии у этих пациентов недостаточно для предотвращения диабетогенного поражения нервной системы, то есть они нуждаются в патогенетическом лечении.

Поскольку ДПН является полидефицитным состоянием (дефицит нейротропных витаминов группы В, фолиевой кислоты), не вызывает сомнений целесообразность заместительной терапии витаминными препаратами. Второй важнейший механизм повреждения нервов при СД — оксидативный стресс — требует применения альфа-липоевой кислоты как средства с доказанными положительными метаболическими эффектами, наиболее изученного у пациентов с ДПН. Третья группа средств патогенетической терапии — это вазоактивные препараты и антиагреганты, которые улучшают реологические свойства крови и устраняют фактор гипоксии нервов за счет прямого влияния на vasa nervorum.

Нейротропные витамины группы В применяются в неврологической практике уже в течение многих десятилетий. Прицельное их изучение выявило помимо известных нейротропных эффектов другие полезные свойства, имеющие свои точки

приложения в патогенезе ДПН. Например, витамин В₁ (тиамин) способен блокировать гликирование белков и активировать фермент транскеталязу. Хорошо известно, что при ДПН страдает функциональная активность транскеталязы, хотя концентрация этого фермента в плазме крови может оставаться нормальной. Тиамин активирует транскеталязу, что способствует включению резервного пентозофосфатного пути метаболизма глюкозы, и предотвращает накопление конечных продуктов гликирования, активацию протеинкиназы С, патологических полиолового и глюкозаминного путей, приводящих к накоплению сорбитола.

Более высокой активностью обладает жирорастворимая форма тиамина — бенфотиамин, который хорошо проникает через гемато-невральный барьер и уже в теле нейрона трансформируется в активную форму — тиаминдифосфат. Его биодоступность в несколько раз выше, чем у водорастворимого тиамина.

Как известно, СД 1 и 2 типа — это заболевания с разным патогенезом, однако в наших исследованиях показано универсальное нейрозащитное действие бенфотиамина у пациентов с ДПН на фоне обоих типов диабета. В частности, было установлено, что при СД 1 типа бенфотиамин подавляет образование антител к основному белку миелина, а при СД 2 типа с преимущественно ишемическим механизмом повреждения нервов бенфотиамин подавляет образование конечных продуктов гликирования и улучшает функцию эндотелия сосудов, предотвращая развитие ишемии нервных стволов. Сегодня в лечении пациентов с ДПН успешно применяются комбинированные препараты витаминов группы В. В первую очередь хотелось бы отметить препарат Мильгамма (Вераг Фарма ГмбХ и Ко.КГ), который содержит терапевтические дозы бенфотиамина (100 мг) и пиридоксина (100 мг). Двойные слепые плацебо-контролируемые исследования подтвердили клиническую эффективность бенфотиамина у пациентов с диабетической нейропатией. При этом в широко известном исследовании BENDIP и в ряде других исследований российских ученых отмечено, что в первую очередь при лечении бенфотиамином купировался нейропатический болевой синдром, во вторую — улучшалась вибрационная чувствительность, что свидетельствует о быстром восстановлении проводимости по толстым миелинизированным нервным волокнам. В одном из исследований, проведенном совместно американскими и корейскими авторами, была показана патогенетическая целесообразность сочетанного применения бенфотиамина и альфа-липоевой кислоты. Комбинация этих средств позволяет одновременно воздействовать на два ведущих механизма развития ДПН. Как известно неврологам, альфа-липоевая кислота является мощным антиоксидантом с выраженным нейропротекторным действием. Препарат Тиогамма производства «Вераг Фарма ГмбХ и Ко.КГ» представлен в разных лекарственных формах: растворах для парентерального введения (флаконы, ампулы) и таблетках, что позволяет применять

ступенчатый подход к лечению пациентов с тяжелой нейропатией — от парентерального до перорального введения. Одна таблетка Тиогаммы содержит оптимальную разовую дозу альфа-липоевой кислоты — 600 мг, которая была установлена в многочисленных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (ALADIN I, II, III, DEKAN, ORPIL). Исследование DEKAN хотелось бы выделить особо. Оно было посвящено лечению автономной диабетической нейропатии, в частности ее сердечно-сосудистой формы, а таких работ в мире выполнено еще очень мало. В исследовании DEKAN на фоне применения альфа-липоевой кислоты достоверно улучшались показатели вариабельности сердечного ритма, что косвенно свидетельствует о положительном влиянии терапии на вегетативную иннервацию сердца.

Особо остро в лечении ДПН стоит проблема эффективного купирования нейропатической боли. ДПН, как и алкогольная нейропатия, относится к нейропатиям с высокой интенсивностью болевого компонента. Ввиду изначальной неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов в качестве симптоматической терапии при болевой форме ДПН все чаще используются адъювантные анальгетики, в частности антиконвульсант второго поколения габапентин — Габагамма. Терапевтический диапазон доз этого препарата достаточно широк — от 300 до 3600 мг/сут. По опыту работы нашей клиники, хорошо выраженный анальгетический эффект достигается при приеме Габагаммы в суточных дозах 900-1200 мг. В большинстве случаев рекомендуется титровать дозу габапентина в течение недели, но на практике, как правило, достаточно 3-4 дней для достижения дозы 900 мг.

На нашей кафедре разработана схема комплексного лечения пациентов с ДПН, которая включает все вышеперечисленные средства патогенетической и симптоматической терапии: бенфотиамин, альфа-липоевую кислоту и габапентин. Тактика лечения определяется стадией нейропатии. Если удастся диагностировать ДПН в субклинической стадии, то можно ограничиться пероральным приемом препаратов Тиогамма и Мильгамма. В случаях далеко зашедшего поражения периферических нервов с выраженным функциональным дефектом мы начинаем лечение с внутривенного введения препарата Тиогамма в сочетании с внутримышечными инъекциями Мильгаммы, а в дальнейшем назначаем Тиогамму и Мильгамму перорально курсом не менее 3 мес.

Еще раз хотелось бы подчеркнуть важность выявления ДПН в субклинической стадии. Специальные исследования показали, что субклинические поражения периферической нервной системы являются обратимыми. Эндокринологом необходимо направлять всех пациентов с впервые выявленным СД на консультацию к неврологам, которые должны приложить все усилия для проведения у этих больных скринингового электромиографического исследования. Электромиография на ранних стадиях нейропатии позволяет выявить функциональные нарушения проводимости и возбудимости нервных волокон, которые могут полностью регрессировать при условии своевременного начатой патогенетической терапии, тогда как в развернутых стадиях нам удастся лишь приостановить прогрессирование нейропатии.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

