

А.С. АМЕТОВ, д.м.н., профессор, Н.А. ЧЕРНИКОВА, к.м.н.
Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Статья представляет собой обзор распространенности, механизмов развития, диагностики и лечения диабетической полинейропатии как осложнения сахарного диабета. В статье представлены патогенетические аспекты терапии диабетической полинейропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, оксидативный стресс, гипергликемия, α-липоевая кислота.

A.S. AMETOV, MD, PROF., N.A. CHERNIKOVA, PhD in Medicine
Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

CURRENT ASPECTS OF TREATMENT OF DIABETIC POLYNEUROPATHY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

This article provides an overview of the prevalence diabetic polyneuropathy, mechanisms of its development and timely diagnosis and treatment of this complication of diabetes. The article presents the pathogenesis aspects of therapy diabetic polyneuropathy

Keywords: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, oxidative stress, hyperglycemia, α-lipoic acid.

Одним из наиболее частых осложнений сахарного диабета (СД) является диабетическая полинейропатия, приводящая к снижению качества жизни и инвалидизации больных [1]. При длительности сахарного диабета более 20 лет диабетическая полинейропатия развивается более чем у 50% пациентов [9]. Распространенность данного осложнения среди пациентов с СД колеблется от 28 до 60% и зависит от исследуемой выборки и методов диагностики [5]. Установлено, что ведущим фактором патогенеза сосудистых осложнений диабета является хроническая гипергликемия [5]. Гипергликемия, или прямая глюкозотоксичность, – пусковой механизм, активирующий фермент протеинкиназу С (ПК-С). Последний в норме регулирует сосудистую проницаемость, процессы пролиферации клеток, синтез веществ базальной мембраной сосудов, активность тканевых факторов роста. Гиперактивация ПК-С повышает тонус сосудистой стенки, агрегацию форменных элементов крови, вызывает активацию тканевых факторов роста, утолщает базальную мембрану сосудов. Токсические эффекты высоких концентраций глюкозы способствуют образованию кетоальдегидов свободных радикалов, что при повышенной скорости их образования приводит к развитию окислительного или метаболического стресса [1, 2]. При окислительном стрессе нарушается баланс в организме между прооксидантами и компонентами системы антиоксидантной защиты, что сопровождается дефицитом инсулина и/или инсулинорезистентностью различной степени выраженности. В основе подобных изменений лежат следующие процессы [9]:

- снижение активности антиоксидантной системы, представленной глутатионом, глутатионпероксидазой, каталазой, супероксиддисмутазой, витаминами К, Е, С, α-липоевой кислотой и др. (таурин, каротин, мочевиная кислота и коэнзим Q10);

- повышенное образование реактивных оксидантов за счет окисления углеводов, углеводно-белковых комплексов, а также жирных кислот, возникающих в результате аутоокисления;

- нарушение ферментов полиолового обмена глюкозы, митохондриального окисления, обмена простагландинов и лейкотриенов;

- нарушение концентрации или обмена ионов некоторых металлов.

Недостаточная активность антиоксидантных ферментов при СД определяется генетическими факторами, что доказано изучением полиморфизма генов таких ферментов антиоксидантной системы организма, как каталаза (при диабетической ретинопатии) и супероксиддисмутазы (при диабетической полинейропатии) [1]. Ишемия, гипоксия и псевдогипоксия тканей, наблюдаемые при СД, являются дополнительными факторами, повышающими образование реактивных оксидантов в различных органах и тканях. Свободно-радикальное окисление липидов сопровождается многими жизненно важными процессами в организме: от регуляции активности внутриклеточных ферментов до регуляции сердечно-сосудистой системы, внешнего дыхания, нервной регуляции сократительной функции желудка, капилляров, скорости апоптоза и экспрессии различных генов, ответственных за синтез белков, необходимых для нормальных физиологических процессов, а также участвующих в патологических изменениях структур тканей и органов. Поступление глюкозы в головной мозг, эндотелий сосудов, хрусталик, сетчатку, клетки клубочков почек является инсулинонезависимым процессом. При гипергликемии содержание глюкозы в этих тканях резко повышается, что способствует активации внутриклеточного фермента – альдозоредуктазы. Последняя катализирует превращение глюкозы в сорбитол, преобразующийся во фруктозу под влиянием сорбитолдегидрогеназы.

Накопление в клетках сорбитола и фруктозы повышает осмолярность цитоплазмы клеток, что ведет к их отеку и деструкции. Все эти патологические процессы способствуют развитию диабетических осложнений, одним из лидеров которых является диабетическая нейропатия [9].

Диабетическая нейропатия (ДН) является следствием распространенного поражения нейронов и их отростков в центральной и периферической нервной системе. Прогрессирующая гибель нейронов часто необратима в силу нарушения процессов регенерации при СД. К факторам риска развития диабетической полинейропатии исследование DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) относит: длительность заболевания, степень гипергликемии, возраст пациента, мужской пол, высокий рост. Исследования DCCT и UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) показали, что имеется четкая корреляция между гипергликемией и диабетическими осложнениями. Частота поражений нервной системы при СД коррелирует с длительностью и степенью тяжести заболевания, возрастом больных. 60–70% пациентов имеют различной тяжести поражения нервной системы, включающие в себя:

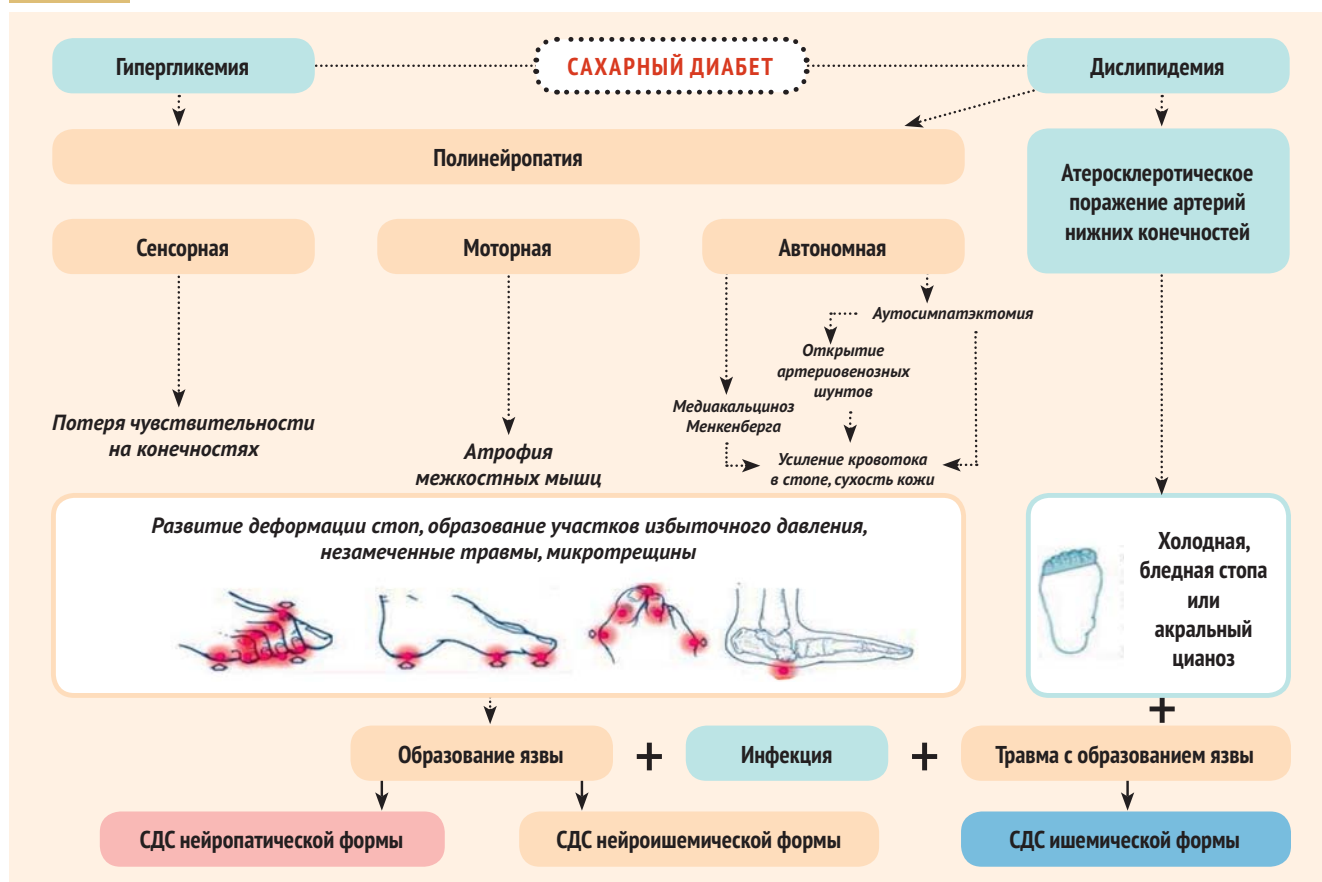
- нарушения тактильной и болевой чувствительности нижних и верхних конечностей;
- замедленную эвакуацию пищи из желудка;
- карпальный туннельный синдром и др.

В мире существуют различные градации диабетической нейропатии, в частности, в данной статье хочется привести

классификацию, предложенную Р.К. Thomas, J.D. Ward, D.A. Greene, согласно которой выделяют сенсомоторную (симметричную, фокальную и полифокальную нейропатию) и автономную нейропатию. На рисунке представлена схема развития диабетической нейропатии и синдрома диабетической стопы (СДС) у пациентов с сахарным диабетом.

Симметричная, преимущественно сенсорная (или сенсомоторная) дистальная полинейропатия (ДПНП) – наиболее часто встречающаяся форма поздних неврологических осложнений СД. Возникает у абсолютного большинства больных, как правило, через 5 лет от дебюта СД, у 30–50 % проявляется в клинически выраженной форме, у остальных имеются субклинические нарушения (по данным электромиографии (ЭМГ), соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП)). В типичных случаях ДПНП симптомы нарушения чувствительности сочетаются с умеренной слабостью в мышцах дистальных отделов конечностей и признаками вегетативной дисфункции. Больных беспокоят боли, онемение, парестезии, зябкость, которые локализуются в пальцах стоп, распространяясь на их подошвенную, затем тыльную поверхность, нижнюю треть голени, позже – на кисти рук. Наблюдается симметричное нарушение болевой, температурной, тактильной и глубокой чувствительности в зоне «носок» и «перчаток», в тяжелых случаях поражаются периферические нервы туловища, что проявляется гипестезией кожи груди и живота. Снижаются, а затем угасают ахилловы рефлексы, нередко выявляются

Рисунок. Схема развития диабетической полинейропатии и синдрома диабетической стопы у пациентов с сахарным диабетом



признаки ишемической нейропатии конечных ветвей большеберцового или малоберцового нервов – атрофия мышц, формирование «отвисающей» или «когтистой» стопы.

Диагностическими критериями диабетической полинейропатии, разработанными P.B. Dyck, P.J. Dyck, в 1999 г. являются:

1. Клинические симптомы: боль, жжение, онемение, парестезии.
2. Неврологический дефицит (негативная нейропатическая симптоматика).
3. Нарушения всех видов чувствительности.
4. Снижение или отсутствие ахиллова и коленного рефлексов.
5. Электромиография: амплитуда, латенция, скорость проведения возбуждения при стимуляции соматических нервов.
6. Электрокардиография: R-R – интервалы в покое, при глубоком дыхании, ортостатической пробе.

Для диагностики диабетической полинейропатии также используют специально разработанные шкалы. По шкале TSS (Total Symptom Score) анализу подвергают следующие симптомы (*табл.*): боль, жжение, парестезии, онемение. При этом оценка жалоб проводится только в течение последних 24 ч. Боль должна быть только острой (стреляющая, дергающая, «как удар электрическим током», пронзающая), кроме того, оцениваются чувство жжения, онемения, парестезии. Больной сам решает, как ответить на вопрос об интенсивности сенсорного симптома. Также самостоятельно пациент оценивает частоту сенсорных ощущений.

Широко используют в клинической практике шкалу NIS-LL, по которой оценивают мышечную силу, рефлекс, чувствительность.

Мышечную силу:

1. Сгибание бедра.
2. Разгибание бедра.
3. Сгибание колена.
4. Разгибание колена.
5. Сгибание голеностопного сустава.
6. Разгибание голеностопного сустава.
7. Разгибание пальцев стопы.
8. Сгибание пальцев стопы.

Рефлексы:

9. Коленный.
10. Ахиллов.

Таблица. Шкала Total Symptom Score

Ощущение	Нет	Тяжесть			Частота			Реальный балл
		Слабая	Средняя	Сильная	Редко	Часто	Постоянно	
Режущая боль	0	1	2	3	0	0,33	0,66	
Жжение	0	1	2	3	0	0,33	0,66	
Парестезии	0	1	2	3	0	0,33	0,66	
Онемение	0	1	2	3	0	0,33	0,66	
Общий балл								

Чувствительность (большой палец: терминальная фаланга):

11. Тактильная.
12. Болевая.
13. Вибрационная.
14. Мышечно-суставное чувство.

Анализируют сумму баллов, полученную при исследовании симптомов с двух сторон (правая сторона + левая сторона = сумма).

Мышечную силу оценивают в позиции больного сидя (при сомнениях в оценке – лежа) следующим образом:

- 0 баллов – норма;
- 1 балл – снижение силы на 25%;
- 2 балла – снижение силы на 50%;
- 3 балла – снижение силы на 75% (3,25 – движение с развитием усилия, 3,5 – движение без развития усилия, 3,75 – сокращение мышц без движения);
- 4 балла – паралич.

Коленные рефлексы оценивают сидя (при сомнениях в оценке – с применением приема Ендрассика), ахилловы рефлексы – в позиции больного стоя на коленях на стуле (при сомнениях – в положении лежа на животе):

- 0 баллов – норма;
- 1 балл – снижение;
- 2 балла – отсутствие.

Чувствительность исследуют на 1 фаланге большого пальца стопы при закрытых глазах больного с помощью специальных инструментов:

- 0 баллов – норма;
- 1 балл – снижение чувствительности;
- 2 балла – отсутствие чувствительности.

Есть характерные возрастные изменения (P.J. Dyck, P.K. Thomas, 1999), которые необходимо учитывать при оценке состояния больного по шкале NIS-LL:

1. Пациенты должны быть способны ходить на носках и пятках до 75 лет.
2. Невозможность встать из положения на корточках с 60 лет не считается нарушением.
3. В возрасте 50–69 лет снижение ахиллова рефлекса считается нормой, а его отсутствие оценивается 1 баллом. С 70 лет отсутствие рефлекса считается нормой.
4. До 50 лет норма вибрационной чувствительности – 7 баллов, после – 6 баллов.

Из методов функциональной диагностики наиболее информативны ЭНМГ и исследование ССВП.

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Компенсация сахарного диабета

Гипергликемия запускает каскад сосудистых и метаболических нарушений, вызывающих развитие поздних осложнений СД, в т. ч. и диабетической полиневропатии.

В связи с этим главной задачей является достижение целевых значений гликемии. Многолетние исследования показали, что адекватная и своевременная терапия СД с поддержанием целевого уровня гликемии значительно снижает вероятность полиневропатии [4, 5]. Частота развития данного осложнения выше у пациентов, не достигших

целевых параметров гликемии, по сравнению с пациентами с целевыми параметрами. Вместе с тем и при компенсированном углеводном обмене у части больных развивалась диабетическая полинейропатия. Это указывает на то, что даже незначительные и кратковременные колебания сахара крови могут приводить к развитию данной патологии, и подчеркивает необходимость дополнительной терапии диабетической полинейропатии, в т. ч. и профилактической.

Патогенетическая терапия диабетической полинейропатии

В последние годы среди механизмов развития поздних сосудистых осложнений диабета особое значение придается окислительному стрессу [5, 6]. Окислительный стресс и активирование процессов перекисного окисления липидов, в т. ч. и в липопротеидах низкой плотности, сопровождается ингибированием синтеза эндотелиального оксида азота (NO) и активацией ядерного фактора (NF- κ B), инициирующего выделение субстанций, которые ухудшают кровоток, например эндотелина-1 [4, 5]. В настоящее время роль оксидантного стресса в развитии диабетической полинейропатии считается одной из ведущих. Логичным поэтому является применение препаратов, обладающих антиоксидантным действием. Ликвидация окислительного стресса у больных сахарным диабетом и применение антиоксидантов сопровождается повышением уровня NO в сыворотке крови, снижением степени выраженности клинических симптомов, обусловленных дисфункцией эндотелия. Именно поэтому одним из основных направлений лечения диабетической полинейропатии является назначение антиоксидантов – витаминов С, Е, А, липоевой кислоты. Альфа-липоевая или тиоктовая кислота в течение нескольких десятилетий используется для лечения диабетической нейропатии. Эффективность препарата доказана в ходе многочисленных крупномасштабных исследований – ALADIN, DECAN, ALADIN II, ALADIN III [6, 7]. Положительное влияние препарата на метаболизм осуществляется посредством нескольких механизмов: ингибирование образования продуктов конечного гликозилирования, улучшение эндоневрального кровотока, восстановление пула других антиоксидантов в организме [5, 6]. Тиоктовая кислота занимает важное место в повышении энергетической продукции клеток, участвуя в митохондриальной цепи переноса электронов (восполняет дефицит НАДН [6, 7]).

Тиоктовая кислота (при внутривенном назначении) является единственным средством патогенетической терапии с подтвержденной эффективностью в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях и метаанализе (уровень рекомендаций А) [1]. Кроме этого, в РФ тиоктовая кислота входит в стандарт оказания медицинской помощи лечения диабетической полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом.

Терапия альфа-липоевой кислотой не только способствует регрессу клинической симптоматики, но и улучшает объективные показатели функции периферической нервной системы [9]. При пероральной терапии диабетической полинейропатии используются разные схемы и режимы назначения тиоктовой кислоты. В большинстве

случаев пероральная суточная доза составляет 600–1 200 мг с максимальным повышением до 1 800 мг. Эффективность проводимой терапии зависит не только от исходного уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), но и от степени сенсорного дефицита [3, 4, 7]. Наиболее эффективен прием альфа-липоевой кислоты у пациентов без выраженного сенсорного дефицита, тяжелой полинейропатии, у пациентов с компенсированным или субкомпенсированным углеводным обменом. При лечении тяжелых полинейропатий лечение тиоктовой кислотой должно осуществляться на длительной основе.

Таким образом, применение тиоктовой кислоты (Берлитион®) эффективно в лечении пациентов с диабетической полинейропатией и должно быть индивидуализировано в зависимости от выраженности клинической симптоматики и тяжести диабетической полинейропатии. Лечебный эффект наиболее выражен при сочетанном внутривенном курсе терапии с последующим пероральным приемом препарата.

В лечении диабетической полинейропатии допускаются комбинации и с другими препаратами, такими как бенфотиамин, актовегин, половыми стероидами, витамином D, адьювантными анальгетиками [6].

Терапию витаминами группы В напрямую нельзя отнести к патогенетической терапии, поскольку не показано снижение содержания витаминов этой группы при СД в крови или тканях ни в эксперименте, ни у больных СД, но при этом они усиливают нейротрофическую защиту нерва и способность нерва к регенерации. Кроме того, доказана их клиническая эффективность при лечении болей при диабетической полинейропатии, и они широко используются с этой целью в некоторых странах, включая Россию, Германию и Японию. Проведено несколько рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективности бенфотиамина или его комбинаций с витаминами В6 и В12, показавших достоверное уменьшение болей и парестезии, снижение порога вибрационной чувствительности и улучшение ЭМГ-показателей функционального состояния нерва [8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Диабетология. М., 2000.
2. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Основы патогенеза и терапии. М., 2003: 69-73
3. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Суркова Е.В. Обучение больных сахарным диабетом. М., 1999, с. 72-81
4. Балаболкин М.И., Креминская В.М., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами α -липоевой кислоты. *Проблемы эндокринологии*, 2005, 51(3): 22-32.
5. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: руководство для врачей. М.: Медицина, 2005.
6. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau K et al. The ALADIN III Study Group. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3 week multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 1999, 22: 1296-1301.
7. Reljanovic M, Reichel G, Lobisch M et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II) Alfa-lipoic acid in diabetic neuropathy. *Free Radical Research*, 1999, 31: 171-179.
8. Kondo H, Binder MJ, Kolhouse JF, Smythe WR, Podell ER, Allen RH. Presence and formation of cobalamin analogues in multivitamin-mineral pills. *J Clin Invest*, 1982 Oct, 70(4): 889-98.
9. Boulton AJM, Malik RA. Diabetic neuropathy. *Med Clin N Am*, 1998, 82: 909-29.

