

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ: ОТ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ К ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

И. Тириков,
ведущий невролог Иркутской областной клинической больницы
E-mail: ivtirikov83@rambler.ru

ВОЗ определяет ситуацию с сахарным диабетом (СД) как эпидемию неинфекционного заболевания. В настоящее время в мире насчитывается 130 млн больных СД и каждые 25 лет их число удваивается. В статье обсуждается проблема диабетической полинейропатии у больных СД типа 2 (СД2). Обследованы 130 пациентов с СД2 без признаков полинейропатии. При наблюдении в течение 3 лет у 47% больных развилась полинейропатия. Проведен дискриминантный анализ, выявлены прогностически значимые факторы риска, выведена формула прогноза развития заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, диабетическая полинейропатия, факторы риска, прогноз, Мильгамма композитум.

Сахарный диабет (СД) становится наиболее серьезной угрозой для здоровья населения во всем мире. Ситуация с СД определена ВОЗ как эпидемия неинфекционного заболевания. В настоящее время в мире насчитывается 130 млн больных СД, каждые 25 лет их число удваивается, и таким образом к 2025 г. численность больных достигнет 300 млн человек. В РФ насчитывается около 8 млн больных СД, и их число прогрессивно растет [6].

По медико-социальной значимости СД занимает 3-е место среди других заболеваний, так как с каждым годом возрастают трудовые потери и экономический ущерб вследствие заболеваемости, инвалидности и смертности населения, расходов государства и общества на лечение заболевания и его осложнений [4, 7]. СД – независимый фактор риска (ФР) развития атеросклероза, являющегося причиной почти 1/2 смертей. В 86% случаев СД становится причиной развития слепоты, в 30% случаев – хронической почечной недостаточности. СД обуславливает 50% всех нетравматических ампутаций конечностей, которые производят в мире [3]. В структуре эндокринных заболеваний на долю СД приходится 60–70% [1]. Доля больных СД типа 2 (СД2) составляет около 85–90% всех больных СД, темпы увеличения распространенности СД2 выше, чем СД1 [2].

Почти у 1/2 больных диагноз СД ставится через 7–12 лет после истинного начала заболевания. У 10–30% пациентов с СД2 одновременно с постановкой диагноза выявляются микро- и макрососудистые осложнения, являющиеся основной причиной высокой инвалидизации больных, среди которых значительную часть составляют лица трудоспособного возраста [5]. Высокая инвалидность и летальность больных СД2 обусловлена более частым, чем при СД1, развитием неврологического осложнения – диабетической периферической нейропатии (ДПН) и ее исхода – синдрома диабетической

стопы, который без должного контроля может привести к ампутации конечности [10].

Кроме того, поражение периферической нервной системы может быть предиктором самого СД2 и развиваться за долго до момента его первичной диагностики. Признано, что частота развития ДПН связана с длительностью СД, уровнем и значительными колебаниями гликированного гемоглобина (HbA1c), дислипидемией, высоким индексом массы тела (ИМТ), альбуминурией, гипертензией и курением [9]. Факторами высокого риска развития микроваскулярных осложнений являются гипергликемия и длительность СД2, но следует учитывать и другие модифицируемые ФР, такие, как артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия и курение [8]. По данным Eurodiab IDDM Complication Study (2001), ФР развития ДПН были: пожилой возраст, значительная длительность СД, высокий уровень HbA1c, избыточная масса тела, наличие пролиферативной диабетической ретинопатии, высокий уровень липопротеидов низкой плотности, наличие кардиоваскулярной патологии. Были найдены и новые ассоциации, включая повышенное диастолическое АД, наличие умеренного кетоацидоза, повышение уровня триглицеридов, наличие микроальбуминурии (Seattle Prospective Diabetic Foot Study, 1996).

Только при ранней диагностике и своевременном лечении ДПН можно уменьшить частоту ампутаций у рассматриваемой категории больных, однако пока в повседневной практике врача первичного звена ДПН чаще диагностируется на поздних стадиях развития патологического процесса, когда эффективность терапии низка. Выделению больных группы риска по ДПН уделяется мало внимания.

Мы поставили перед собой задачу выявить прогностически значимые ФР развития ДПН и разработать модель прогнозирования заболевания.

Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 130 пациентов с СД2 в возрасте от 32 до 86 лет (в среднем – 54,7±7,4 года) – 71 (54,6%) женщина и 59 (45,4%) мужчин; средняя длительность диабета у больных составила 6,5±3,2 года.

130 пациентов с впервые выявленным СД2 без проявлений ДПН наблюдались в течение 3 лет, из них у 61 (47,0%) в дальнейшем развилась ДПН. Из исследования исключали пациентов, злоупотребляющих алкоголем, и лиц с нейропатией любого другого генеза.

Больные прошли клиническое неврологическое обследование, в том числе – определение порога вибрационной чувствительности (ПВЧ) с помощью камертона С128 на тыльной стороне концевой фаланги большого пальца обеих ног и медиальных лодыжках. Момент ощущения прекращения вибрации контактного стержня расценивался как ПВЧ (исследование проводили трижды, и за ПВЧ принимали усредненную величину). Порог болевой чувствительности (ПБЧ) определяли с помощью иглы с острым и тупым концами в 3 стандартных точках ног: в середине большеберцовой кости с фронтальной стороны ноги, под медиальной лодыжкой и на подошвенной поверхности концевой фаланги I пальца. ПБЧ определяли как усредненный результат 3-кратного тестирования. Тактильную чувствительность оценивали с помощью монофиламента. Исследование проводили на подошвенной поверхности стопы в области концевой фаланги I пальца и в проекции 1 и 5-й головок плюсневых костей справа и слева. Прикасались дважды к 1 точке, причем одно из прикосновений было ложным. Тактильная чувствительность считалась сохранной, если пациент ощу-

шал прикосновения во всех точках. Мышечно-суставную чувствительность оценивали в положении больного лежа, совершая нерезкие сгибательные и разгибательные движения большого пальца стопы. Тест также повторяли трижды, результат считался положительным при 1 ошибке. Глубокие рефлексы (коленный, ахиллов) определяли билатерально с помощью неврологического молоточка, применяли следующие градации (в баллах): 0 – нормальный, 1 – сниженный, 2 – отсутствует. Количественный анализ жалоб осуществляли по Общей шкале неврологических симптомов (TSS), при этом оценивали: «стреляющие» боли, жжение, онемение, парестезии (низкая интенсивность <4,88 балла, умеренная – 4,88–9,76 балла, высокая – 9,76–14,64 балла).

По Шкале неврологических расстройств (NDS) оценивали ПВЧ, температурную, болевую чувствительность (БЧ) и рефлекс ахиллова сухожилия. Выраженность болевого синдрома определяли по Визуальной аналоговой шкале – ВАШ (боль низкой интенсивности – 1–3 балла, умеренной – 4–6 баллов, высокой – 7–10 баллов).

С помощью лабораторных методов диагностики исследовали уровень глюкозы в крови, гликемический профиль, тест толерантности к глюкозе, HbA1c, липидограмму. Всем пациентам проводили дуплексное сканирование артерий ног, а также консультации кардиолога, окулиста, эндокринолога.

Оценивались следующие ФР: пол, возраст, длительность и тяжесть СД, АГ, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела, ИБС, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), выраженность атеросклероза сосудов нижних конечностей.

Работу проводили с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Excel, Statistica.6. Проведен дискриминантный анализ ФР.

По нашим данным, у 61 (47,0%) человека с СД2 при наблюдении в течение 3 лет возникла ДПН разной степени выраженности; 32 (52,4%) пациента были пожилого возраста, 59 (98,7%) – с тяжелым и среднетяжелым течением СД2, 50 (81,9%) – с АГ, 40 (65,6%) – с гиперхолестеринемией, у 49 (80,3%) наблюдалось декомпенсированное течение СД2, 28 (45,9%) имели родственников с СД, у 49 (80,3%) была избыточная масса тела, у 22 (36%) – ИБС, у 53 (86,9%) – признаки стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей по результатам дуплексного сканирования; все пациенты страдали сердечной недостаточностью разной степени выраженности.

В группе пациентов без ДПН 27 (39,1%) были пожилого возраста, 17 (26,1%) – со среднетяжелым течением СД2; лиц с тяжелым течением СД2 в этой группе не было; у 22 (31,8%) была АГ, у 23 (33,3%) – гиперхолестеринемия, у 19 (27,5%) – декомпенсированное течение СД2; 22 (31,8%) имели родственников с СД, у 22 (31,8%) определена избыточная масса тела, у 14 (20,2%) – ИБС, у 3 (4,3%) отмечались признаки стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей по результатам дуплексного сканирования, 4 (5,8%) имели сердечную недостаточность I степени.

При проведении дискриминантного анализа данной выборки выявлены прогностически значимые ФР развития

ДПН: ХСН, декомпенсация СД, его тяжелое течение, АГ, избыточная масса тела по индексу Кетле (ИМТ), наличие родственников с СД.

Данным ФР присвоены градации ($a_{1...6}$) и числовые значения:

- a_1 – ХСН (1 – ХСН I стадии; 2 – II стадии; 3 – III стадии);
- a_2 – HbA1c (1 – до 6,5%; 2 – 6,6–7,5%; 3 >7,5%);
- a_3 – тяжесть СД (1 – легкая степень; 2 – средняя; 3 – СД тяжелой степени);
- a_4 – АГ (1 – отсутствует, 2 – есть);
- a_5 – ИМТ >29 кг/м² (1 – отсутствует, 2 – есть);
- a_6 – наследственная отягощенность по СД (1 – отсутствует, 2 – есть).

На основании дискриминантного анализа определена прогностическая ценность ФР и выведены линейные дискриминантные уравнения:

$$F_1 = -8,39 - 0,13 \cdot a_1 + 6,17 \cdot a_2 + 5,97 \cdot a_3 + 1,48 \cdot a_4 + 1,82 \cdot a_5 + 1,95 \cdot a_6,$$

$$F_2 = -42,47 + 8,6 \cdot a_1 + 16,5 \cdot a_2 + 8,46 \cdot a_3 + 4,7 \cdot a_4 + 4,36 \cdot a_5 + 4,06 \cdot a_6.$$

Для решения задачи прогнозирования развития ДПН у пациента с СД2 необходимо провести клиническое и лабораторное обследование, выявить ФР, определить градацию каждого ФР, затем в дискриминантных уравнениях F_1 и F_2 суммировать константу и произведения градаций ФР на их дискриминантные коэффициенты. В результате получим 2 оценочные функции: F_1 и F_2 соответственно для пациентов с СД2 без полинейропатии и с полинейропатией. Прогностическое заключение принимается по функции с большим значением. Если $F_2 \geq F_1$, пациенту угрожает развитие ДПН, что позволяет обоснованно назначать более интенсивные профилактические мероприятия; при $F_1 \geq F_2$ пациент не попадает в группу повышенного риска развития ДПН. Точность прогноза – 83,3%.

Таким образом, применение предлагаемого способа прогнозирования риска развития ДПН у больных с СД2 позволит повысить эффективность и целенаправленность профилактических и лечебных мероприятий в группах пациентов с высоким риском развития ДПН.

ЛЕЧЕНИЕ ДПН

Для достижения компенсации необходим комплексный подход к терапии с учетом всех звеньев патогенеза. Основные направления лечения:

- нормализация обмена глюкозы;
- нормализация липидного обмена;
- блокирование образования конечных продуктов гликозилирования;
- коррекция нарушений микроциркуляции;
- восстановление нормального вне- и внутриклеточного электролитного состава;
- улучшение гемодинамики с целью компенсации нарушенного кровообращения и адекватного обеспечения тканей энергетическими субстратами и кислородом в связи с недостаточной оксигенацией нейронов.

Нейротропные витамины группы В применяются при лечении ДПН в течение нескольких десятилетий. Механизм действия бенфотиамина при ДПН связан прежде всего со способностью препарата тормозить избыточный синтез конечных продуктов гликозилирования, что ослабляет токсический эффект хронической гипергликемии. Снижая гликозилирование белков, бенфотиамин и его активный

Мильгамма композитум

сохраняет нервные волокна



Защищает нервную ткань и сосуды от конечных продуктов гликирования¹



Улучшает скорость проведения нервного импульса²



Восстанавливает все виды чувствительности²



1. Hans-Peter Hammes et al., Nature Medicine, 2003 (3);294-299

2. Stracke et al., A Benfotiamine-Vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes 1996, 104 (1996):311-316

метаболит – тиамин пиродифосфат – блокируют прогрессирующее полинейропатию у больных СД.

Поскольку при ДПН снижена концентрация тиамин, восстановление его уровня должно привести к улучшению энергетического метаболизма нервной ткани. Открытие бенфотиамина ознаменовало собой «новую эру» в лечении ДПН. Бенфотиамин в 10 раз лучше всасывается в желудочно-кишечном тракте, чем его водорастворимая форма – тиамин, и в значительных концентрациях обнаруживается в периферической нервной ткани. Применение бенфотиамина в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании привело к улучшению показателей вибрационной чувствительности (ВЧ) и скорости прохождения нервного импульса по малоберцовому нерву. В работе J. Schmidt (2002) показано, что прием бенфотиамина у 1154 больных симптоматической полинейропатией привел к достоверному снижению клинической симптоматики у 2/3 больных. При этом отмечалась явная зависимость эффекта от дозы: двукратный прием в день перорально по 150 мг бенфотиамина дал значительно лучшие результаты, чем однократный прием 150 мг в день. Повышение активности транскетолазы (аутогенного фермента, обезвреживающего продукты ускоренного гликозилирования) в 400 раз на фоне приема бенфотиамина отмечено в исследовании Н. Hammes и соавт. (2003). Сказанное позволяет считать бенфотиамин важным элементом патогенетической терапии ДПН.

Другой важный нейротропный фактор – пиридоксин, активный метаболит которого пиридоксамин может напрямую блокировать избыточное образование конечных продуктов гликозилирования на этапе «позднего гликозилирования» [11].

Мильгамма композитум является препаратом, изученным лучше других представителей нейротропных комплексов [12]. Так, в одном из исследований участвовали 32 пациента (13 мужчин, 19 женщин) с СД1 и СД2, которым были назначены Мильгамма и Мильгамма композитум по стандартной схеме: инъекции №10 внутримышечно, далее Мильгамма композитум по 1 драже 3 раза в сутки в течение 6 нед. Средний возраст больных – $59,5 \pm 3,1$ года, стаж ДПН – $5,9 \pm 1,3$ года. Все пациенты имели хроническую дистальную ДПН (Total Symptoms Score) $>7,5$ балла, индекс NDS (Neuropathy Disability Score) >5 . У больных были исключены асимметричная форма полинейропатии и признаки макроангиопатии нижних конечностей. В течение 3 мес до назначения препарата Мильгамма больные не принимали препараты для лечения ДПН. Контрольную группу составили 10 больных СД1 и СД2 с ДПН, не получавших в период исследования какого-либо лечения. Обследование проводилось до назначения препарата Мильгамма и через 3 и 6 нед непрерывной терапии. Интенсивность болевого синдрома определяли по модифицированной шкале McGill на обеих нижних конечностях и оценивали в баллах от 0 до 20, ВЧ – с помощью градуированного камертона Riedel Seifert на верхушке I пальца каждой ноги 3-кратно, при этом учитывался усредненный показатель 3 измерений. У наблюдаемых больных парестезии и дизестезии отмечены в 93% случаев, боли в нижних конечностях в покое – в 100% случаев, выраженность боли до начала лечения у всех обследованных составила $12,3 \pm 0,26$ балла по ВАШ. ВЧ была снижена у всех обследованных и составила в среднем $3,42 \pm 0,16$. Уровни ВЧ и ВЧ в контрольной группе не имели достоверных отличий от таковых в группе больных, принимавших в дальнейшем препараты Мильгамма и Мильгамма композитум.

За 6 нед наблюдения выраженность болевого синдрома по сравнению с таковой в контрольной группе значительно уменьшилась, составив по ВАШ $8,3 \pm 1,25$ балла через 3 нед и $6,0 \pm 0,85$ балла – через 6 нед от начала лечения ($p < 0,001$).

Таким образом, нейротропная терапия Мильгаммой композитум способствует улучшению периферической чувствительности за счет своего патогенетического воздействия. Курс терапии составляет по 1 драже 3 раза в день в течение 6–8 нед. В дальнейшем рекомендуется назначать повторные курсы препарата Мильгамма композитум 2 раза в год с целью ускорения реабилитации пациентов и предотвращения развития синдрома диабетической стопы.

Литература

1. Антонова К.В. Роль инсулиновой терапии в компенсации сахарного диабета // Рус. мед. журн. – 2007; 27: 72–8.
2. Асфандиярова Н.С. О гетерогенности сахарного диабета // Тер. арх. – 1999; 12: 49–52.
3. Бокарев И.Н., Беликов Б.К., Шубина О.И. Сахарный диабет. Рук-во для врачей. – М., 2006; 8–14.
4. Гуламов А.А. Организационная модель оказания консультативной помощи больным сахарным диабетом // Рус. мед. журн. – 2005; 3: 3–6.
5. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. Эпидемиология инсулиннезависимого сахарного диабета // Проблемы эндокринологии. – 1998; 3: 45–9.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Рук-во для врачей. – М., 2003; 269–78.
7. Дроздова Е.А. Эпидемиология сахарного диабета и основные направления совершенствования диабетологической помощи населению на региональном уровне / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Хабаровск, 2007; 24 с.
8. Киричкова Г.А. Оптимизация ранней диагностики диабетической полинейропатии у больных с сахарным диабетом 1 типа / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, – 2009; 24 с.
9. Сидоров П.И. Роль неблагоприятных социально-психологических факторов в возникновении и течении сахарного диабета // Тер. арх. – 2001; 1: 68–70.
10. Dyck P. et al. Approaches to improve epidemiologic studies of diabetic neuropathy: insights from the Roster Diabetic Neuropathy Study // Diabetes. – 1997; 46: 5–8.
11. Metz T., Alderson N., Thorpe S. et al. Pyridoxamine, an inhibitor of advanced glycation and lipoxidation reactions: a novel therapy for treatment of diabetic complications // Arch. Biochem. Biophys. – 2003; 419: 41–9.
12. Хасанова Э.Р. Возможности нейропротекторной терапии в лечении диабетической нейропатии // Эффективность фармакотер. в эндокринологии. – 2011; 3.

DIABETIC POLYNEUROPATHY: FROM PREDICTION OF THE RISK OF ITS DEVELOPMENT TO PATHOGENETIC TREATMENT

I. Tirikov

Irkutsk Regional Clinical Hospital

The WHO defines the diabetes mellitus (DM) situation as the epidemic of a noncommunicable disease. There are currently 130 million people with DM worldwide and their number can double every 25 years. The paper discusses the problem of diabetic polyneuropathy in patients with type 2 DM (T2DM). One hundred and thirty T2DM patients without signs of polyneuropathy were examined. 47% of the patients developed polyneuropathy at 3-year follow-up. Prognostically important risk factors were identified by discriminant analysis; a prognostic formula was derived for the disease.

Key words: type 2 diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, risk factors, prognosis, Milgamma compozitum.