

ОБОЗРЕНИЕ

УДК 616.833-02:616.379-008.64]:061.3(100)«2012»

ПО МАТЕРИАЛАМ XXII МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ ПО ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ «НЕЙРОДИАБ» (27—30 СЕНТЯБРЯ 2012 Г., ДРЕЗДЕН, ГЕРМАНИЯ)

27—30 сентября 2012 г. в Дрездене проходила ежегодная международная конференция, посвященная проблеме диабетической полиневропатии (ДПН) «NEURODIAB». Обсуждались вопросы патогенеза этого заболевания, его клинического полиморфизма, современные методы диагностики, позволяющие выявить ДПН на ранних стадиях, а также новые подходы к лечению.

Получены данные о роли метилглиоксала в развитии болевой ДПН. Метилглиоксаль (пировиноградный альдегид) является продуктом гликолиза и образует внутриклеточные токсичные продукты. Показано, что концентрация метилглиоксала в плазме выше 600 нМ позволяет дифференцировать болевые и безболевые формы ДПН. Метилглиоксаль вызывает деполяризацию чувствительных нейронов и изменения функции вольтажзависимых Na-каналов, что приводит к повышению возбудимости ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга. В эксперименте на мышцах введение метилглиоксала вызывало снижение скорости распространения возбуждения (СРВ) по сенсорным волокнам периферических нервов, а также температурную и механическую аллодинию. Получены данные о взаимосвязи между аллодинией и увеличением мозгового кровотока в отделах головного мозга, участвующих в проведении болевых импульсов (A. Viehhaus и соавт.).

В развитии и поддержании невропатической боли участвует микроглия спинного мозга с привлечением ферментов, цитокинов, хемокинов, нейротрофических факторов и рецепторов, которые влияют на возбудимость нейронов. V. Netwon и соавт. провели исследование, направленное на изучение возможных изменений состава микроглии спинного мозга крыс при наличии или отсутствии механической и термической гипервозбудимости ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга со стрептозотоцининдуцированным диабетом. Крысы получали габапентин для уменьшения проявлений гиперчувствительности чувствительных нейронов, локализованных в задних рогах спинного мозга. В обеих группах достоверных различий в составе микроглии не получено, однако показано, что назначение габапентина приводит к нормализации соотношения цитокинов, в том числе L-селектина, уровень которого был повышен на 55% у крыс со стрептозотоцининдуцированным диабетом.

ДПН имеет широкий спектр клинических проявлений: от мононевропатий и множественных мононевропатий до генерализованных сенсорно-моторных полиневропатий. Наиболее распространенной формой является хорошо известная дистальная сим-

метричная сенсорно-моторная ДПН с преимущественным вовлечением сенсорных волокон.

К ДПН с преимущественно двигательными расстройствами относятся: диабетическая пояснично-крестцовая радикулоплексопатия (РПН) и диабетическая цервикальная РПН. Показано, что обе формы начинаются подостро как болевые мононевропатии с постепенным вовлечением зон, иннервируемых соседними нервными стволами, и развитием парезов. Для диабетической пояснично-крестцовой РПН («диабетической амиотрофии») характерны преимущественно проксимальная асимметричная мышечная слабость, а также, в меньшей степени, вовлечение сенсорных и вегетативных нервных волокон. Диабетическая пояснично-крестцовая РПН сопровождается снижением массы тела. Она преимущественно встречается у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Обычно в течение года на фоне лечения происходит полное выздоровление. При внутривенном введении метилпреднизолона наблюдалось уменьшение болевого синдрома и расстройств чувствительности, но значимого регресса двигательных нарушений не отмечалось. В основе развития цервикальной и пояснично-крестцовой РПН лежит ишемия нервных тканей вследствие аутоиммунного микровакулита (P. Dusk и соавт.).

Существуют и безболевые, преимущественно двигательные, формы ДПН, которые напоминают по клиническим признакам хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию (ХВДП). Однако, согласно результатам комплексного клинического, электрофизиологического и морфологического исследований, эти формы ДПН следует считать вариантом диабетической РПН, а не ХВДП, так как при электронейромиографическом (ЭНМГ) исследовании преобладают признаки аксонального поражения и выявляются легкие признаки демиелинизации, не удовлетворяющие критериям ХВДП.

Ранее считалось, что ХВДП среди пациентов с СД встречается в 9 раз чаще, чем в целом в популяции. В одной из классификаций ДПН даже была выделена отдельная форма ДПН как «ХВДП, ассоциированная с СД» (P. Tomas). Однако, согласно результатам эпидемиологического исследования клиники Мейо, зависимости между развитием ХВДП и СД не выявлено. P. Dusk и соавт. считают, что сложившееся ложное мнение о СД как о факторе риска развития ХВДП связано с ошибочными диагнозами моторных форм диабетических РПН.

Диабетическая кардиальная автономная невропатия (КАН) является одним из грозных осложнений СД, которое сопряжено с неблагоприятным прогнозом и преждевременной смертью больных. Частота

выявления КАН широко варьирует и зависит от применяемых методов диагностики. Главными факторами риска КАН являются возраст, продолжительность СД, повышение уровня гликированного гемоглобина и систолического артериального давления, наличие сенсорно-моторной полиневропатии и других осложнений СД (С. Quattrini и соавт.).

В ряде исследований показано, что при СД 1-го типа у пациентов с нормоальбуминурией и КАН отмечались повышение показателя кальцификации коронарной артерии по данным компьютерной томографии, а также дисфункция левого желудочка. В других исследованиях также выявлена зависимость между длительно текущим СД 1-го типа (более 10 лет) с развитием КАН и риском кальцификации коронарной артерии. Таким образом, наличие КАН является независимым предиктором кальцификации коронарной артерии. Механизмы взаимосвязи диабетической КАН и кальцификации коронарной артерии остаются неясными. Кроме кальцификации коронарных артерий, КАН также ассоциирована с артериальной гипертензией, аритмиями, нарушением кровоснабжения сердечной мышцы (J. Histed и соавт.).

Известно, что СД способствует атрофии головного мозга, что приводит к снижению когнитивных функций. Хотя точные механизмы атрофии головного мозга до конца не изучены, ведущими причинами считаются хронические сосудистые и метаболические нарушения. D. Selvaajah и соавт. провели исследование в целях выявления атрофического процесса у пациентов с ДПН, а также сравнения атрофии головного мозга у пациентов с болевой и безболевыми формами ДПН. При проведении исследования использовали магнитно-резонансный томограф мощностью 3 Тс и дополнительные компьютерные программы. Результаты проведенных исследований показали, что атрофия серого вещества головного мозга наблюдается преимущественно в постцентральной извилине, таламусе и передней поясной извилине у пациентов с ДПН в отличие от пациентов с СД без ДПН. Достоверных различий в отношении выраженности и локализации атрофических процессов в головном мозге у пациентов с болевой и безболевыми формами ДПН не обнаружено. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о более широком вовлечении нервной системы, включая ЦНС, у пациентов с СД.

Снижение когнитивных функций (внимания, памяти, мышления и темпа психической деятельности) наблюдалось также у пациентов, страдающих СД 1-го типа и бессимптомной гипогликемией. Бессимптомные гипогликемические состояния были обнаружены у 57,5% пациентов методом постоянного подкожного мониторинга глюкозы. У 91% пациентов с бессимптомной гипогликемией была выявлена диабетическая КАН. Бессимптомная гипогликемия также была ассоциирована с увеличением интервала QT по данным электрокардиографии, длительностью заболевания, возрастом больных, а также с уровнем гликированного гемоглобина (И. Гурьева и О. Светлова).

Активно обсуждались различные состояния, способствующие развитию ДПН. Так, Kwon и соавт. выявили зависимость между повышением уровня липопротеидов низкой плотности, обладающих высокой атерогенностью, и развитием КАН у женщин, страдающих СД 2-го типа. Повышение уровня липопротеидов низкой плотности рассматривается как фактор риска развития КАН у женщин с СД 2-го типа, но не у мужчин. Для выяснения гендерной зависимости полученных результатов необходимы дальнейшие исследования.

У пациентов, страдающих СД 2-го типа, уровень витамина D в крови достоверно ниже, чем в популяции (L. Soderstrom и соавт.). Одним из механизмов возникновения полиневропатии при дефиците витамина D считают развитие эндотелиальной дисфункции. Витамин D улучшает функцию NO-синтетазы и уменьшает токсическое действие конечных продуктов гликирования белков на ткани. Были доложены результаты исследования, в котором сравнивали показатели у пациентов с СД и больных с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), страдающих болевой ДПН с таковыми у пациентов с СД и НТГ и безболевыми ДПН. В группу контроля вошло 16 здоровых испытуемых. Показано, что уровень витамина D в группе пациентов, страдающих болевой формой ДПН, достоверно ниже в сравнении с таковым в остальных группах, что указывает на возможную патогенетическую роль витамина D в развитии болевой невропатического синдрома (U. Alam и соавт.).

Ранее уже была выявлена взаимосвязь между синдромом обструктивных сонных апноэ (ОСА) и ДПН у пациентов с СД 2-го типа (A. Tahrani, 2012). Однако механизмы развития синдрома ОСА у пациентов с СД оставались неизвестными. Продолжая исследования, A. Tahrani и соавт. у пациентов с СД 2-го типа и синдромом ОСА обнаружили, во-первых, независимую взаимосвязь между индексом апноэ-гипопноэ (количество эпизодов апноэ и гипопноэ в 1 ч) и снижением плотности интраэпидермальных нервных волокон по результатам биопсии кожи; во-вторых, зависимость между индексом апноэ-гипопноэ и маркерами активации оксидативного стресса, играющего ведущую роль в развитии ДПН; в-третьих, зависимость между индексом апноэ-гипопноэ и нарушением микроциркуляции. Таким образом, в развитии синдрома ОСА у пациентов с СД 2-го типа ведущими механизмами являются оксидативный стресс и нарушение микроциркуляции.

До настоящего времени основным методом диагностики ДПН остается ЭНМГ-исследование. A. Weistman и соавт. показали, что такие показатели ЭНМГ-исследования, как снижение СРВ по малоберцовому нерву и снижение амплитуды S-ответа при исследовании икроножного нерва являются наиболее чувствительными в диагностике ДПН.

Нередко при ЭНМГ-исследовании, которое направлено на оценку состояния толстых миелинизированных нервных волокон, изменения отсутствуют, что иногда ставит в тупик врачей и пациентов.

Известно, что при ДПН толстые нервные волокна в начале заболевания могут оставаться интактными, а жалобы пациента обусловлены поражением тонких мало- и немиелинизированных нервных волокон. Диаметр интраэпидермальных нервных волокон около 1—2 мкм. Таким образом, становится очевидной необходимость разработки более чувствительных методик диагностики ДПН, особенно на ранних стадиях заболевания.

Одним из известных методов диагностики невропатии тонких волокон является биопсия кожи, при которой оценивается плотность интраэпидермальных нервных волокон. Проведенные исследования показали достоверное снижение их плотности при ДПН. Также с помощью количественного сенсорного тестирования была выявлена линейная зависимость между плотностью интраэпидермальных нервных волокон и порогами тепловой чувствительности (D. Ziegle и соавт.).

Известно, что наряду с соматическими нервными волокнами в патологический процесс вовлекаются и автономные волокна, в частности иннервирующие потовые железы. Биопсия кожи и проведение гистохимического исследования с окраской конго красным позволяют количественно оценить степень денервации потовых желез. При использовании данной методики у пациентов с ДПН выявлены достоверное снижение индекса иннервации потовых желез, а также прямая связь данного показателя с плохим гликемическим контролем и сниженной вариабельностью сердечного ритма при количественном автономном тестировании (K. Leo и соавт.).

Одним из перспективных методов диагностики поражения тонких волокон при ДПН и более чувствительных, чем биопсия кожи, является конфокальная микроскопия роговицы (КМР). Роговица является наиболее иннервируемой тканью организма. Так, на 1 мм² роговицы приходится до 7000 ноцицепторов в отличие от кожи, где плотность ноцицепторов составляет около 200 на 1 мм².

Были доложены результаты 5-летнего исследования LANDMark (продолженное исследование по выявлению невропатии у пациентов с СД с использованием офтальмологических маркеров при КМР). В этом исследовании проводилась сравнительная оценка различных показателей КМР в трех группах пациентов. I группу составили пациенты, страдающие СД 1-го типа и ДПН I стадии, II группу — пациенты с СД 1-го типа, но без признаков ДПН и III группу — здоровые испытуемые. Показано, что у пациентов I группы был достоверно выше порог чувствительности роговицы и достоверно ниже были показатели плотности и длины нервных волокон роговицы, чем в других группах. При этом выявлены зависимость между показателями КМР и параметрами ЭНМГ-исследования, а также связь между показателями длины нервных волокон роговицы и гликированным гемоглобином, а также длительностью СД (N. Pritchard).

Активно обсуждаются вопросы возможного поражения ПНС у пациентов с НТГ. Проведен сравни-

тельный анализ результатов обследования пациентов с НТГ и здоровых испытуемых с применением широкого спектра методик, включая клинические шкалы (шкала невропатических симптомов), ЭНМГ-исследование, биопсию кожи и КМР. У пациентов с НТГ наблюдалось достоверное снижение плотности, длины и извилистости корнеальных нервных волокон при КМР. При повторном обследовании пациентов через 12 мес наблюдалось дальнейшее ухудшение этих показателей. Исследование продемонстрировало, что КМР является чувствительной методикой для ранней диагностики ДПН и может быть использована для оценки прогрессирования заболевания (I. N. Petropoulos и соавт.).

Одной из современных методик оценки тонких волокон является также интраэпидермальная электрическая стимуляция (ИЭС), при которой избирательно активируются Аδ-ноцицепторы, вызывая ощущения покалывания с минимальным дискомфортом для пациента. Диагностическая значимость этого метода была продемонстрирована в работе C. Suzuki и соавт., которые сравнивали порог болевой чувствительности у пациентов с СД и отсутствием клинических признаков ДПН с аналогичными показателями в группе контроля. Исследователи исходили из того, что снижение числа терминалей эпидермальных Аδ-волокон у пациентов с СД может приводить к увеличению порога болевой чувствительности. У пациентов с СД значения порога болевой чувствительности в 2 раза превышали таковые в группе контроля. Метод ИЭС является неинвазивным, простым в использовании и не требует наличия дорогостоящего оборудования, поэтому может быть рекомендован для диагностики ДПН на самых ранних стадиях.

В настоящее время препаратом с доказанной клинической эффективностью в лечении болевой ДПН является антиконвульсант прегабалин (уровень доказательности А). К препаратам с возможной эффективностью относятся дулоксетин, amitриптилин, капсаицин, габапентин, изосорбида динитрат (спрей), оксикодон, морфин, вальпроаты, трамадол, венлафаксин, чрескожная стимуляция нервов. К препаратам, которые не рекомендуется назначать при ДПН, относятся клонидин, лакозамид, ламотриджин, окскарбазепин, мексилетин (рекомендации Американской академии неврологии, 2011 г.).

Нестандартное лечение болевой ДПН — использование иммуномодулирующей терапии — предложили M. Kamijo и соавт. В небольшой группе пациентов (14 человек) с СД 2-го типа проводили оценку противоболевой эффективности иммуноглобулина класса G в суммарной дозе 2 г на 1 кг массы в сравнении с метилпреднизолоном в суммарной дозе 5000 мг (внутривенно, в течение 5 дней). Для оценки эффективности использовались визуальная аналоговая шкала и шкала повседневной активности. В группе, получавшей метилпреднизолол, через 7 дней от начала лечения отмечалось отчетливое снижение интенсивности «жжения» в ногах и полученный эффект со-

хранялся в течение 6 нед. В группе, получавшей иммуноглобулин класса G, достоверное улучшение в отношении болевого синдрома наблюдалось только через 28 дней. У пациентов, получавших метилпреднизолон, отмечалась транзиторная гипергликемия, которая была скорректирована введением инсулина. Для более точной оценки эффективности иммуномодулирующей терапии в лечении невропатической боли необходимы дальнейшие исследования.

Продолжаются исследования, направленные на поиск новых патогенетических средств в лечении ДПН. Так, в эксперименте показана эффективность

агонистов к глюкагоноподобному белку-1 (glucagon-like peptide 1) (D. Z o c h o d n e).

Лечение диабетической КАН остается непростой клинической задачей, в решении которой должен участвовать и больной: необходимо обеспечить снижение уровня липидов крови, контроль артериального давления с 24-часовым мониторингом, правильный образ жизни, регулярно выполнять физические упражнения.

*Л.Т. Ахмеджанова
(клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова)*

Уважаемые читатели!

Приглашаем Вас посетить сайт

«Издательства "Медицина"» в Интернете

Наш адрес:

www.medlit.ru