

УДК 615.275.015.44:616.379-008.64-092.9

ВЛАСЕНКО М.В.

Кафедра ендокринології з курсом післядипломної освіти

Винницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ З МЕТАБОЛІЧНОЮ НЕЙРОПАТІЄЮ НА ТЛІ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Резюме. Стаття присвячена одній із найважливіших і найактуальніших проблем ендокринології — цукровому діабету та його найпоширенішому і тяжкому в лікуванні ускладненню — діабетичній нейропатії. Докладно висвітлено клініку та питання діагностики цієї патології, наведено основні принципи лікування хворих на діабетичну нейропатію згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоціації та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (2012).

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична нейропатія, Актотегін, Глюкофаж, Нейробіон.

Цукровий діабет (ЦД) поширюється з катастрофічною швидкістю в усіх країнах і на цих континентах, перетворившись на справжню епідемію ХХІ сторіччя. Прогнози невтішні: рання інвалідизація та смертність хворих зумовлені розвитком різних судинних і неврологічних ускладнень.

Одним із найбільш поширених і тяжких у лікуванні ускладнень ЦД є діабетична нейропатія (ДН). Вірогідність виявлення ДН за допомогою різних діагностичних тестів перебуває в межах від 28,6 % при традиційному неврологічному обстеженні до 75,5 і 100 % відповідно при дослідженні вібраційної чутливості та при проведенні електронейроміографії. Різниця в частоті виявлення ДН обумовлена використанням різних критеріїв діагностики. У дослідженнях із застосуванням камертона, монофіламенту та інструмента Tip-term порушення функціонального стану периферійної нервової системи реєструються у 60–80 % хворих на ЦД. ДН є ускладненням ЦД, що не тільки значно знижує якість життя хворого, але й сприяє розвитку інших ускладнень ЦД, таких як нейропатична форма синдрому діабетичної стопи, нейроостеоартропатії (суглоб Шарко), порушується біодоступність препаратів, всмоктування їжі, що може призвести до гіпоглікемії. ДН є причиною 55–75 % всіх ампутацій при ЦД. Частота розвитку ДН тісно пов'язана з метаболічними порушеннями.

Сімейний лікар, терапевт, ендокринолог і невропатолог, які оглядають і лікують пацієнта з ЦД, частіше зустрічаються із сенсомоторною нейропатією. При сенсорній нейропатії біль у ногах гострий, пекучий або ниючий, що посилюється в спокої, особливо вночі, наявні оніміння, парестезії, у тому числі болісні, напруженість, поколювання, зниження порогу тактильної, больової, температурної

чутливостей. Моторна нейропатія — нічні судоми в м'язах, слабкість у м'язах: атрофії, нестійкість ходи, зниження ахіллового рефлексу, можливі мікросимптоми у вигляді зміни зіничних рефлексів, слабкість конвергенції, однобічного зниження рогівкового рефлексу, легка атаксія. Автономна (вегетативна) нейропатія розвивається через 5–10 років від початку ЦД. У більшості хворих вона має безсимптомний перебіг, поки патологічні зміни не стануть стійкими. Автономна нейропатія спричиняє порушення рухової і сенсорної функції різних органів і систем.

Клініка залежить від змін іннервації того чи іншого органа:

— Кардіопатія: запаморочення при вставанні як прояв ортостатичної гіпотонії; зниження АТ при вставанні з ліжка більше ніж на 30 мм рт.ст.; аритмії; постійна тахікардія, тахікардія спокою, негативна проба Вальсальви або брадикардія; зниження коефіцієнту Вальсальви < 0,21 (за ЕКГ: max R-R на видиху/max R-R на вдиху (норма > 0,21)).

— Нейропатія сечового міхура: атонія його, зменшення частоти сечовипускань, нетримання сечі (самоспорожнення його), збільшення залишкового об'єму сечового міхура.

— Нейропатія шлунка: гастропарез — відчуття переповнення шлунка, нудота, блювання, анорексія, рефлюкс.

— Діабетична ентеропатія, діабетична діарея: безболісна діарея, виникає ввечері та вночі, запори, що можуть змінюватися проносами.

— Нейропатія шкіри: порушення потовиділення — пітливість після прийому їжі (особливо гострої), сухість ніг (ангідроз).

© Власенко М.В., 2013

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

Характерними ознаками при діабетичній нейропатії є дистальна симетрична локалізація болів, переважно в стані спокою, надвечір. При фізичному навантаженні інтенсивність скарг (біль, оніміння, мерзлякуватість, повзання мурашок) зменшується, що є характерною діагностичною ознакою. З часом скарги набувають постійного і стійкого характеру. Нерідко вже на стадії постановки діагнозу ЦД 2-го типу у пацієнта є ті чи інші порушення чутливості, зниження рефлексів (ахіллових, колінних) на нижніх кінцівках.

На прийомі лікар може зіткнутися з больовим і безбольовим варіантами уражень [1]. Серед больових форм нейропатії виділяють гостру (тривалість 6 міс.) і хронічну (понад 6 міс.) [2]. Клінічна картина больового синдрому різна за інтенсивністю і частотою. Інтенсивність больового синдрому може посилюватись у вечірній і нічний час.

Компенсація ЦД може призводити до регресування суб'єктивних симптомів, у той час як поганий контроль рівня глюкози, навпаки, погіршує чутливість і посилює відчуття оніміння, поколювання і парестезії. У випадках, коли пацієнт не має виражених скарг, діагноз встановлюється за результатами огляду і діагностичних досліджень. Одним з основних досліджень, які проводить лікар на амбулаторному прийомі, є визначення порушень різних видів чутливості. Для діагностики сенсорної діабетичної полінейропатії (ДПН) — визначення порушень різних видів чутливості, для діагностики моторної ДПН — дослідження ахілового та колінних рефлексів.

Це дозволяє лікарю-ендокринологу самостійно встановлювати діагноз ДПН і, відповідно, визначитись із підходами до лікування полінейропатії.

Для диференціальної діагностики ДПН і порушення кровопостачання нижніх кінцівок проводять ультразвукове дуплексне сканування артерій гомілок і стоп.

Після встановлення діагнозу ДПН лікар повинен визначитись із початком лікування цього ускладнення, враховуючи патогенез нейропатії. Основну роль у розвитку ДПН, як і в розвит-

ку інших видів мікросудинних уражень, відіграє хронічна гіперглікемія. Гіперглікемія, недостатність дії інсуліну, відносна недостатність С-пептиду запускають цілий ланцюг метаболічних і судинних порушень. По-перше, відбувається активація поліолового шунта (порушення обміну фруктози), що призводить до підвищення осмолярності міжклітинного простору і набряку нервової тканини. По-друге, посилюється окисний стрес (підвищення накопичення вільних радикалів), що й викликає цитотоксичну дію на нервові волокна. По-третє, знижується вміст міоїнозиту й активність Na^+/K^+ -АТФази, що призводить до внутрішньонейрональної кумуляції Na^+ , затримки рідини, набряку мієлінової оболонки, зниження числа гліальних клітин аксонів і до дегенерації периферичних нервів. По-четверте, відбувається неферментативне і ферментативне глікозилювання білків (мієліну), що призводить до демієлінізації і порушує проведення нервового імпульсу. По-п'яте, порушується обмін жирних кислот, що сприяє послабленню ендоневрального кровотоку. По-шосте, з'являються аутоімунні комплекси (антитіла до інсуліну), що призводить до пригнічення фактора росту нервів та атрофії нервових волокон.

Всі вищеперераховані механізми призводять до структурних змін нервових волокон у хворих на ЦД, викликають втрату нервових клітин і гальмування проведення імпульсу по нервових волокнах (рис. 1). Клінічно це проявляється больовою симптоматикою, порушенням різних видів чутливості.

Наявність мікроальбумінурії як прояву діабетичної нефропатії пов'язана зі збільшенням кардіоваскулярної смертності у 2–4 рази. Підвищення альбумінурії навіть у межах нормальних значень має прогностичну цінність і тому потребує відповідної уваги лікаря [3].

Необхідно пам'ятати, що при ЦД є низка гемореологічних особливостей (гіперкоагуляція, підвищення в'язкості крові), що стають причиною недостатності мікроциркуляції і капіляро-

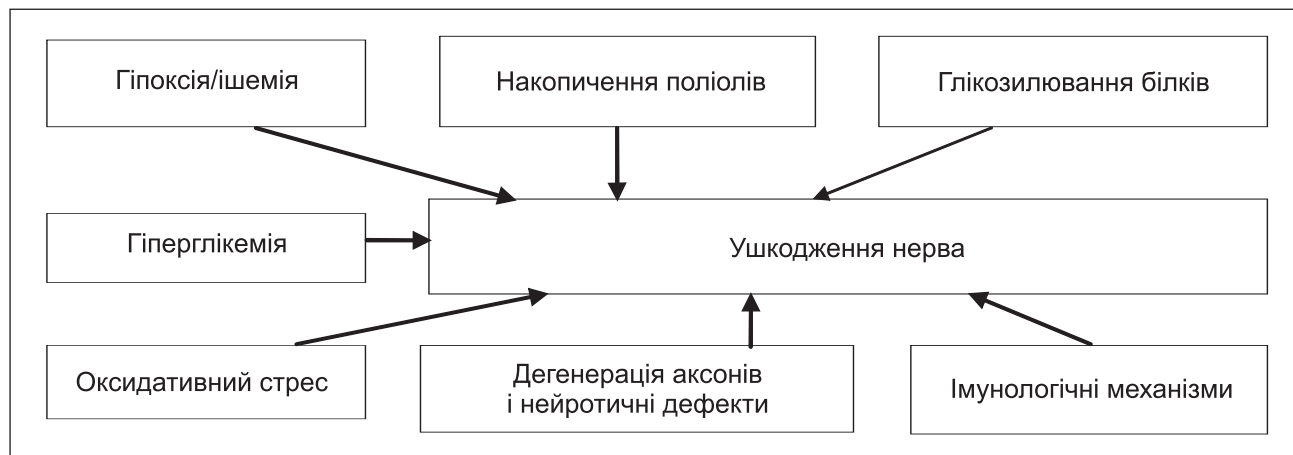


Рисунок 1. Патогенетичні фактори, що обумовлюють ушкодження нервів при ЦД

патії. Також при ЦД відбуваються порушення синтетичної функції печінки, що, у свою чергу, впливає на синтез різних біологічно активних субстратів. Дисфункція печінки призводить до порушення коагуляційних процесів, погіршення оксигенації тканин, яке відбувається внаслідок порушення реологічних властивостей еритроцитів — зниження здатності зв'язувати кисень. Ці розлади відіграють важливу роль у патогенезі діабетичної мікроангіопатії, сприяють розвитку функціональних і структурних пошкоджень *vasa nervorum* і ниркових клубочків.

Зважаючи на роль хронічної гіперглікемії у розвитку полінейропатії, стає зрозумілим, що досягнення стійкої компенсації ЦД, а ще краще раннє гальмування процесів порушення метаболізму вуглеводів, є основним напрямком профілактики і лікування ДПН. У дослідженні DCCT продемонстровано, що через 5 років на тлі інтенсивної інсулінотерапії і досягнення компенсації вуглеводного обміну частота розвитку невропатії знижується на 64 %.

Проблеми початкової стадії розвитку предіабету тісно пов'язані з поняттям метаболічного синдрому, що включає в себе основний напрямок патогенезу захворювань серцево-судинної системи і ЦД 2-го типу [4, 5].

Існує багато діагностичних критеріїв метаболічного синдрому, найбільш адаптованими до клінічної практики є критерії, прийняті у квітні 2005 року на першому Всесвітньому конгресі з метаболічного синдрому. Метаболічний синдром діагностується за наявності вісцерального ожиріння (ОТ > 94 см у чоловіків, ОТ > 80 см у жінок) і будь-яких двох симптомів: глікемія натще > 1,7 ммоль/л; ЛПВЩ < 1,03 ммоль/л у чоловіків; < 1,29 ммоль/л у жінок; АТ > 130/85 мм рт.ст.

Основною метою корекції метаболічного синдрому є вплив на інсулінорезистентність, нормалізація вуглеводного обміну, запобігання гострим і хронічним ускладненням, пов'язаним із судинними і обмінними порушеннями [6] (рис. 2).

Основними засобами, що застосовуються для корекції метаболічних порушень, є немедикаментозні — зміна способу життя, відмова від куріння, зміни у харчових пріоритетах. Однак у більшості випадків

одними немедикаментозними засобами змінити порушення вуглеводного обміну і його наслідки важко. Тому є необхідність призначити медикаментозну терапію.

У 1998–1999 рр. були сформульовані основні терапевтичні цілі у хворих на ЦД 2-го типу [7] (табл. 1).

За рекомендаціями Американської діабетичної асоціації та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (2012), базовим препаратом корекції порушення метаболізму глюкози залишається метформін, що застосовується як монотерапія, а також у комбінації з іншими пероральними цукрознижуючими препаратами або інсуліном, що значно розширює можливості досягнення цільових рівнів глікемії у хворих на ЦД.

В Україні зареєстрований метформін з пролонгованим вивільненням (Глюкофаж XR). Завдяки особливій структурі таблетки Глюкофаж XR добре переносяться, мають менше побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту, при можливості одноразового прийому. У дослідженні DPP (Diabetes Prevention Program, 2002) було показано, що терапія метформіном може ефективно і безпечно запобігати розвитку ЦД 2-го типу в пацієнтів із метаболічним синдромом. Метформін впливає на жировий обмін, систему гемостазу й реологію крові, справляє протипухлинний ефект. Використання метформіну як препарату, що зменшує резистентність периферійних тканин до інсуліну, є патогенетично обумовленим, оскільки метформін



Рисунок 2. Інсулінорезистентність і схильність до розвитку серцево-судинних захворювань

Таблиця 1. Терапевтичні цілі при ЦД 2-го типу (ризик розвитку мікро- і макросудинних ускладнень). Показники вуглеводного обміну (European Diabetes Policy Group, 1998–1999)

Показники	Низький ризик розвитку (цільові значення)	Ризик макроангіопатій	Ризик мікроангіопатій
HbA1c (%)	≤ 6,5	> 6,5	> 7,5
Глікемія натще, ммоль/л: — венозна плазма — капілярна кров (самоконтроль)	≤ 6,0 ≤ 5,5	> 6,0 > 5,5	≥ 7,0 > 6,0
Постпрандіальна глікемія: — венозна плазма або капілярна, цільна кров, ммоль/л	< 7,5	≥ 7,5	> 9,0

більшою мірою поліпшує чутливість до інсуліну на рівні печінки. Доведено позитивний вплив метформіну на показники серцево-судинної смертності та нейтральний — на масу тіла. Низький ризик гіпоглікемій став основою для рекомендацій до його призначення в рутинній практиці. Препарат метформін пролонгованої дії призначають під час вечері (1 раз на день) або під час сніданку і вечері (двічі на день). Доза препарату підбирається шляхом титрування від 500 мг до ефективної лікувальної (максимальна — 2000 мг) протягом 10–15 діб. Якщо контроль вмісту глюкози не досягається при максимальній добовій дозі, яку приймали 1 раз на день, то можливо розділити дозу на 2 прийоми на день за такою схемою: метформін пролонгованої дії 500 мг — 2 табл. під час сніданку і 2 табл. під час вечері.

Однак у багатьох хворих, незважаючи на тривалу компенсацію ЦД, клінічні прояви ДПН зберігаються. Це є підґрунтям для призначення додаткової терапії з урахуванням патогенезу полінейропатії. При відсутності характерних скарг лікар повинен робити основний акцент у лікуванні на підтримання оптимальної компенсації ЦД. Нормалізація глікемії часто призводить до усунення нейропатичного болю, в той час як лікувальна терапія нейропатії на тлі декомпенсації вуглеводного обміну може бути зовсім не ефективною.

З урахуванням багатофакторного патогенезу ДН розробка специфічної фармакотерапії цього ускладнення ЦД є неможливою. Сьогодні використовуються різні препарати, однак більшість із них починають діяти тільки після тривалого лікування у відносно високих дозах.

Важливо, щоб препарат, який використовують для лікування пацієнтів з наявністю ускладнень, був не тільки ефективним, але й максимально безпечним.

У 2009 р. опубліковано результати великого багатоцентрового дослідження, в якому доведена ефективність призначення Актовегіну для лікування пацієнтів із ДН, що дозволяє розглядати даний препарат як новий патогенетичний засіб терапії [8]. Актовегін є високоочищеним депротеїнізованим гемодериватом, отриманим методом діалізу та ультрафільтрації з крові телят. Препарат складається з фізіологічно активних компонентів з високою біологічною активністю — амінокислот, олігопептидів, нуклеозидів, електролітів і важливих мікроелементів.

Технологія отримання Актовегіну виключає наявність у ньому білкових і інших компонентів, що мають антигенні та пірогенні властивості. Отже, Актовегін є цілком безпечним препаратом. Ефекти Актовегіну найбільш виражені при гіпоксичному характері пошкодження тканин, оскільки він збільшує кисневий енергообмін у клітинах усіх органів, що перебувають у стані метаболічної недостатності. При дослідженні впливу Актовегіну на процеси функціонального метаболізму і регенерації при

полінейропатіях різного генезу було відзначено, що максимальний терапевтичний ефект розвивався при діабетичній дистальній полінейропатії як наслідку глибоких метаболічних розладів [9]. Фармакологічний ефект Актовегіну вивчали у багатьох дослідженнях, в яких було переконливо доведено, що під впливом Актовегіну поліпшуються надходження і метаболізм глюкози в клітинах, нормалізуються окисні процеси, що, у свою чергу, призводить до нормалізації клітинного метаболізму і стабілізації клітинних мембран, особливо при патологічних станах.

Під впливом Актовегіну активується переносник глюкози Glut1, розташований на клітинній мембрані, без активації інсулінових рецепторів, що особливо актуально за умов наявного синдрому інсулінорезистентності. Збільшення використання глюкози тканинами приводить до зниження гіперінсулінемії, що гальмує атерогенез і зменшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань.

Отже, терапія Актовегіном обіймає весь спектр уражень при метаболічному синдромі, в тому числі судинних, за рахунок гальмування атерогенезу, поліпшення гемодинамічних показників. Для препарату характерні антиоксидантні й антигіпоксичні властивості, зменшення інсулінорезистентності, що дозволяє використовувати його для профілактики прогресування вуглеводних порушень на ранніх стадіях і зниження неврологічних ускладнень.

Терапія з використанням Актовегіну в добовій дозі 1200 мг приводить до зниження рівня інсулінорезистентності і поліпшення глікемічних показників [10]. При цьому не було розвитку гіпоглікемій у хворих із порушенням толерантності до вуглеводів. На тлі 3-місячного використання препарат мав системний метаболічний вплив: зниження маси тіла, зменшення окружності талії, концентрації тригліцеридів, С-реактивного білка.

Іншим комплексним препаратом у лікуванні ДПН є нейротропні вітаміни групи В — Нейробіон (група вітамінів В). Нейробіон містить максимально необхідну дозу тіаміну (B_1) — 100 мкг, піридоксину (B_6) — 200 мкг і ціанокобаламіну (B_{12}) — 240 мкг. Одна ампула (3 мл) Нейробіону містить 100 мг тіаміну, 100 мг піридоксину і 1 мг ціанокобаламіну. Саме в результаті використання високих доз вітамінів препарат має максимально високий терапевтичний ефект.

Сьогодні тільки комплексний підхід до патогенетичної тривалої терапії ДПН може дати максимальний клінічний ефект і поліпшити якість життя пацієнтів.

Отже, в сучасних умовах амбулаторної практики у лікаря є всі можливості для своєчасної діагностики й ефективного лікування діабетичної периферичної полінейропатії.

Список літератури

1. *International Guidelines on the Outpatient Management of Diabetic Peripheral neuropathy*. — Abingdon: The Medicine Group (Education) Ltd., 1998.
2. Kempler P. *Neuropathies*. — Budapest: Springer, 2002.
3. *Effects of pentoxifylline and pentosan polysulphate combination therapy on diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus* / B. Lacry, J. Cseh, M. Mohas [et al.] // *Acta Diabetologica*. — 2009. — Vol. 22. — P. 105-111.
4. Вирт А. Ожирение и метаболический синдром // *Обзоры клинической кардиологии*. — 2006. — № 5. — С. 2-10.
5. Шестакова М.В. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению / М.В. Шестакова, О.Ю. Брескина // *Consilium medicum*. — 2002. — № 4(10).
6. Чазова И.Е. *Метаболический синдром*. — М.: Media Medica, 2004. — 144 с.

7. Дедов И.И. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом* / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. — 2-е изд. — М., 2006. — С. 11-18.
8. *Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients* // D. Ziegler, L. Movsesyan, B. Mankovsky [et al.] // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32(8). — P. 1479-1484.
9. Яворська В.А., Гребенюк А.В. *Клинический опыт применения Актовегина в неврологии*. — М., 2002. — С. 17-19.
10. Шишкова В.Н. *Перспективы применения препарата Актовегин у пациентов с метаболическим синдромом и предиабетом. Современные представления о нарушениях углеводного обмена* / В.Н. Шишкова // *РМЖ*. — 2007. — № 27. — С. 2066-2072.

Отримано 12.02.13 □

Власенко М.В.

Кафедра эндокринологии с курсом последипломного образования
Винницкий национальный медицинский университет
имени Н.И. Пирогова

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА С МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ НА ФОНЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Резюме. Статья посвящена одной из важнейших и наиболее актуальных проблем эндокринологии — сахарному диабету и его самому распространенному и трудному в лечении осложнению — диабетической нейропатии. Подробно освещены клиника и вопросы диагностики этой патологии, приведены основные принципы лечения больных с диабетической нейропатией согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (2012).

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нейропатия, Актовегин, Глюкофаж, Нейробион.

Vlasenko M.V.

Department of Endocrinology with the Course
of Postgraduate Education
Vinnytsya National Medical University named
after M.I. Pyrogov, Vinnytsya, Ukraine

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 WITH METABOLIC NEUROPATHY AGAINST PATHOGENIC THERAPY

Summary. The article deals with one of the most important and urgent problems of endocrinology — diabetes mellitus and its most common and difficult-to-treat complication — diabetic neuropathy. Clinical picture and diagnostic issues of this disease are described in detail, major principles of the treatment of patients with diabetic neuropathy as recommended by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes (2012) are demonstrated.

Key words: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, Actovegin, Glucophage, Neurobion.