

Е.А. Политова, М.Ф. Логачев, Н.Н. Заваденко

Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.Н. Пирогова, Москва

Диабетическая периферическая полинейропатия (обзор литературы)

Ключевые слова: *диабетическая периферическая полинейропатия, гипергликемия, митохондрии, нейротрофические факторы, электронейромиография, лечение.*

Контактная информация: *Политова Екатерина Алексеевна.*

E-mail: nevvine-polite@mail.ru

© Коллектив авторов, 2012

Диабетическая нейропатия (ДН) – специфическое осложнение сахарного диабета (СД), патогенетически связанное с ним, сопровождающееся или не сопровождающееся клиническими проявлениями и затрагивающее периферическую и/или автономную нервную систему при исключении других этиологических причин. У детей и подростков превалирует **диабетическая периферическая полинейропатия (ДПП)** [1].

Частота ДН варьирует от 15 до 100% (в среднем 45–60%) [1–3]. Столь большой разброс обусловлен различными методами диагностики и наличием субклинических форм ДН. Пациенты обращаются к врачу при появлении неприятных ощущений, но при клиническом обследовании изменения в неврологическом статусе выявляют у 10–25% обследуемых, а при электрофизиологическом – у 50–90% [2–5].

ДПП превалирует среди всех форм нейропатии при СД (около 75–90%). Одни авторы не отмечают, что периферическая нервная система (ПНС) поражается при определенном типе СД, другие отдают некоторое «преимущество» СД-1. Следует принимать во внимание, что в большинстве случаев СД-1 выявляют у детей до 10 лет, а СД-2 – у детей старше 10 лет и подростков [2].

Сахарный диабет сочетает в себе признаки как метаболической (при СД-2), так и аутоиммунно-метаболической (при СД-1) патологии, а значит, к повреждению нервного волокна приводят различные процессы [1, 3, 4].

Дегенерация аксонов – патологические изменения (нарушение аксонального транспорта), клинически проявляющиеся нарушением чувствительности и атрофией мышц. Признаки аксонопатии по данным электронейромиографии (ЭНМГ): снижение амплитуды М-ответа (ответ мышцы), увеличение амплитуды F-волны (поздний ответ мышцы), снижение числа двигательных единиц [6].

Демиелинизация оболочки аксонов характеризует аутоиммунный «компонент» СД, преимущественно в волокнах глубокой чувствительности и двигательных волокнах. Клинические проявления: снижение/выпадение сухожильных рефлексов, нарушение глубокой чувствительности. На ЭНМГ отмечают снижение или блоки проведения (коррелируют с острой демиелинизирующего процесса), увеличение длительности М-ответа при нормальной амплитуде и увеличение резидуальной латентности (время прохождения нервного импульса по аксональным терминалям), «рассыпанность» F-волн [6].

E.A. POLITOVA, M.F. LOGACHEV, N.N. ZAVADENKO

Diabetic peripheral polyneuropathy (literature review)

Key words: *diabetic peripheral polyneuropathy, hyperglycemia, mitochondria, neurotrophic factors, electroneuromyography, treatment.*

Этиология и патогенез ДПП. Этиология ДН и ДПП до конца не ясна [1, 4]. На данный момент подтверждена роль сосудистой и метаболической теорий. Обнаружено, что нарушение толерантности к глюкозе уже может сопровождаться признаками ДПП. Каскады патологических процессов, запускаемые СД, связаны между собой и продолжают даже после того, как устранен первичный фактор – хроническая гипергликемия [1, 4] (схема).

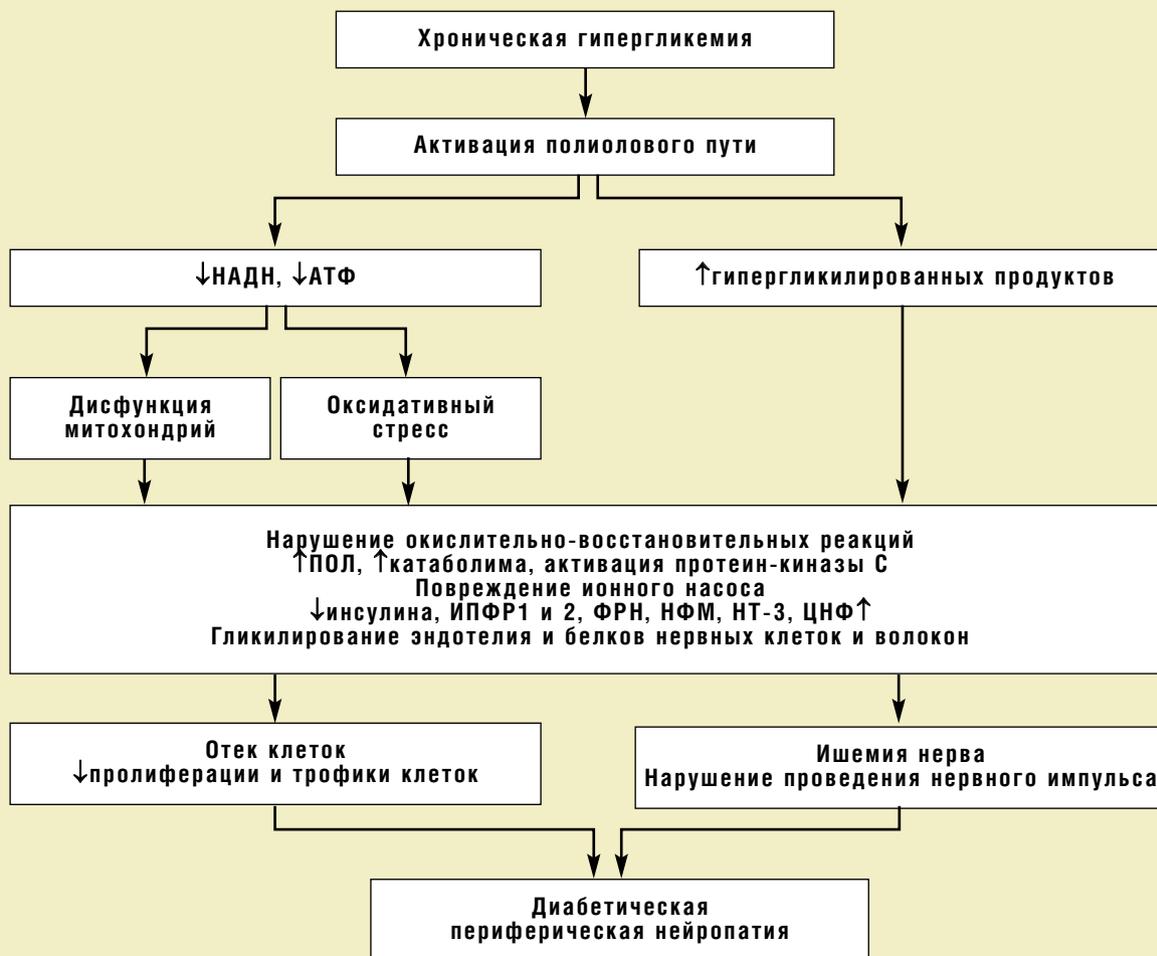
Характерные патогенетические признаки ДПП: дегенерация аксонов, поражение шванновских клеток, эндоневральная микроангиопатия, нарушение процессов миелинизации, гибель без-/миелиновых волокон, причем дегенерация более выражена в длинных аксонах [7]. Предполагается, что именно хроническая гипергликемия вызывает ДПП. Экспериментально *in vitro* было установлено, что гипергликемия приводит к гиперактивации фермента фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) в шванновских клетках, уменьшает их пролиферацию и миграцию [8].

Микроангиопатии [1, 3, 4]. В нервной системе представлены так называемые *vasa vasorum*, обеспечивающие «поддержку» микроциркуляторного русла. В стенке этих сосудов обнаружены дегенеративные изменения, в частности гиалиноз. Измененная стенка перестает синтезировать эндогенный вазодилататор – оксид азота (NO). На синтез NO влияет также циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), который разрушается ферментом ФДЭ-5.

Метаболические нарушения [1, 3, 4]. Альтернативный путь окисления глюкозы в условиях гипоксии – полиоловый (из глюкозы под действием фермента альдозоредуктазы образуется сорбитол, из него – фруктоза). Сорбитол и фруктоза не проходят через мембрану и остаются внутри клетки, что ведет к повышению в ней осмолярности, гипергидратации, дальнейшему отеку и гибели. Развивается также дефицит НАДН с последующим снижением продукции антиоксиданта глутатиона. Кроме того, повышается активность протеинкиназы С и снижается актив-

Схема

Этиология и патогенез ДПП



ность миоинозитола, который регулирует деятельность Na^+/K^+ -АТФазы, нарушается деятельность ионного насоса и проводимость клетки, происходит накопление внутриклеточного натрия, что еще больше повышает внутриклеточную осмолярность.

Нарушение синтеза жирных кислот, особенно арахидоновой и гамма-линоленовой, как результат активации полиолового пути приводит к снижению синтеза простагландинов эндотелия и нарушению эндоневрального кровотока [3].

Гликозилирование белков [1, 3, 4] может быть как ферментативным, так и неферментативным. При хронической гипергликемии образуются гипергликозилированные конечные продукты (*advanced glycosylation end products*, AGE), которые откладываются в базальной мембране сосудов. Эндотелий сосудов – инсулиннезависимая ткань, и повреждающее действие глюкозы и AGE в нем особенно выражено. В патологический процесс вовлекаются белки мембраны нервной клетки (белковая часть миелина), цитоскелета (тубулин) и др. Гипергликозилированный миелин утрачивает способность к проведению нервного импульса.

В дальнейшем происходит его дегенерация и гибель.

Оксидативный стресс и дисфункция митохондрий. Оксидативный стресс – каскад патологических реакций, основной результат которого – накопление свободных радикалов и параллельное снижение антиоксидантной защиты [1, 4]. «Атака» свободнорадикальных частиц и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – дополнительный фактор повреждения клеточной мембраны. Именно оксидативному стрессу отводится большая роль в развитии поздних осложнений СД [7]. Особенно высок энергетический метаболизм в периферических нервах: чем дальше от центра нерва расположено нервное волокно, тем больше его энергетические потребности [9].

Цикл трикарбоновых кислот (ЦТК) дает 38 молекул основного энергетического источника – аденозинтрифосфата (АТФ). Недостаток выработки АТФ при активации полиолового пути приводит к «энергетическому голоду», активизирует распад структурных компонентов, в частности белков, и накоплению токсичного аммиака, разрушающего нервную ткань. Оксидативный стресс как источник свободных радика-

Таблица

Алгоритм диагностики диабетической периферической нейропатии

Этап диагностики	Параметры
Выявление жалоб ¹	Интенсивность ² , частота, время возникновения, сопутствующие симптомы, усугубляющие и облегчающие факторы, проводимое лечение
Неврологический осмотр	<ul style="list-style-type: none"> ● Внешний вид конечностей (дистальная атрофия, деформация пальцев, трофические нарушения, «мраморность», истончение кожных покровов) ● Исследование поверхностной (болевой, тактильной, температурной) и глубокой чувствительности (двумерно-пространственной, мышечно-суставного чувства, вибрационной, чувства давления) ● Исследование рефлексов (ахилловых, коленных), мышечной силы ● Исследование вегетативной сферы (температура кожных покровов, ан- и гипогидроз) ● Дополнительно: исследование походки, статической координации в позе Ромберга, симптомов натяжения
Лабораторные методы	<ul style="list-style-type: none"> ● Степень компенсации СД (глюкоза натощак и постпрандиальная, HbA1c) ● Определение ФРН³, АТ-ГАД⁴
Инструментальные методы	<ul style="list-style-type: none"> ● ЭНМГ⁵ (скорость распространения возбуждения⁶, М-ответ, F-волна) ● Хронаксиметрия

Примечание: ¹ пациенты могут не предъявлять жалоб; ² дети способны описывать свои ощущения к 7 годам; ^{3,4,7} не распространено в широкой практике; ⁵ не существует ЭНМГ-методики исследования скорости проведения по тонким немиелинизированным волокнам болевой чувствительности; ⁶ – скорость проведения по нервам у детей, особенно младшего возраста, ниже, чем у взрослых.

лов воздействует на митохондрии клетки. В опытах на грызунах со стрептозотоцин (STZ)-индуцируемым диабетом было обнаружено угнетение процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях, нарушение транспорта электронов [9].

Обнаружены специфические ферменты, обеспечивающие постоянство энергетического обмена: AMPK (*adenosinemonophosphate kinase*), SIRT1 (*Silent Information Regulator T1*), PGC-1 α (*peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α*) [9]. Они регулируют экспрессию ряда белков, необходимых для функционирования и жизнедеятельности митохондрий, при этом AMPK – индикатор уровня АТФ, а SIRT1 – уровня НАДН⁺. PGC-1 α – коактиватор процессов транскрипции, регулятор глюконеогенеза, гликолиза, митохондриального окисления липидов в тканях с высокой энергетической потребностью (в том числе головного мозга).

Гипергликемия нарушает экспрессию AMPK/SIRT/PGC-1 α и приводит к ингибированию окислительного фосфорилирования и гибели митохондрий, что выражается в гибели в первую очередь дистальных аксонов и клинически проявляется ДПП. При этом следует принимать во внимание, что альдозоредуктаза не экспрессируется в нейронах, поэтому роль полиолового пути в нейронах при СД окончательно не ясна [9]. Предполагается также, что активация аутофагосом усиливает дисфункцию митохондрий в чувствительных ганглиях у крыс [10].

Нейротрофические нарушения [1, 3]. Отмечено, что при СД снижается уровень нейротрофических факторов, включая сам инсулин, инсулиноподобные факторы роста 1 и 2 (ИПФР-1 и 2), фактор роста нервов (ФРН), нейротропина-3 (НТ), нейротрофического фактора мозга (НФМ), цилиарного нейротрофического фактора (ЦНФ). Особая роль отводится ФРН, который отвечает преимущественно за выживание симпатических и чувствительных нейронов, участвует в процессах синаптической передачи и ремиелинизации нервных волокон, отвечает за ретроградный транспорт белков по аксону.

Аутоиммунные нарушения. При СД-1 течение ДПП более тяжелое, чем у пациентов с СД-2 [3]. Имеются сведения о том, что образующиеся аутоантитела к инсулину перекрестно реагируют с ФРН. Кроме того, задолго до появления клинических признаков ДПП в крови пациентов обнаруживают аутоантитела к изоформам глутаматдекарбоксилазы (АТ-ГАД); если у пациента развилась ДПП, уровень АТ-ГАД оставался повышенным спустя годы после дебюта заболевания [11].

Генетические факторы. Обнаружено, что генетически детерминированы устойчивость эндотелия (синтез протеогликанов) к гипергликемии [4] и состояние антиоксидантной защиты клетки.

Классификация. Единой классификации ДПП на данный момент не существует [1, 4]. По течению ее классифицируют на *острую*, часто обратимую (острая сенсорная полинейропатия), и *хроническую* (дистальная сенсомоторная); по типу поражаемых волокон – на *чувствительную*, *двигательную* и *смешанную*.

В основе деления ДПП по *степени тяжести* лежит выраженность клинических проявлений, данные электрофизиологического обследования и вегетативных тестов, использующихся для диагностики вегетативных нарушений. Учитывая, что данная классификация используется в основном у взрослых, большинство которых имеет запущенные формы диабета, по-прежнему актуален вопрос классификации ДПП по степени тяжести у лиц молодого возраста.

Клиническая картина. Общие симптомы ДПП у детей – боли, парестезии и снижение поверхностной чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей [5]. *Возникновение болевого синдрома при ДПП* связывают с регенерацией тонких немиелинизированных волокон или гипергликемией. В зависимости от числа пораженных волокон боль может носить «колющий» или «жгучий» характер. В большинстве случаев боли стихают со временем, иногда, наоборот, отмечается постепенное усиление болевого синдрома [3, 4].

Острая болевая (возвратная) нейропатия развивается при длительной декомпенсации СД-1. Она характеризуется выраженным болевым синдромом, аллодинией (восприятие тактильных раздражений как болевых). Боль усиливается ночью и в покое; ослабевает днем, а также при нагрузке. У таких больных нередко депрессия и анорексия. По данным ЭНМГ, обнаруживают аксональную дегенерацию. Обратное развитие симптоматики происходит за 6–24 мес [3, 4].

Чувствительные нарушения. Доминируют нарушения чувствительности по полиневритическому типу («носки», «перчатки»), чаще представленные гипо-, реже – гипер- и парестезией. У детей в патологический процесс сначала вовлекаются тонкие волокна, что ведет к более ранней утрате болевой и температурной чувствительности, хотя у взрослых чаще изначально нарушается вибрационная чувствительность и мышечно-суставное чувство, поскольку высокомиелинизированные волокна глубокой чувствительности считаются наиболее уязвимыми к гипергликемии.

При ДПП описаны изменения в задних столбах шейных и поясничных сегментов спинного мозга, поэтому возможно появление такого нарушения чувствительности, как заднестолбовая атаксия. По данным МРТ выявлено уменьшение площади поперечного сечения спинного мозга [12].

Двигательные нарушения у детей в большинстве

случаев менее выражены и проявляются гипо-, а в дальнейшем арефлексией. Могут наблюдаться болезненные спазмы икроножных мышц [3, 4].

Вегетативные нарушения проявляются чаще всего гипо- и ангидрозом дистальных отделов конечностей, истончением эпидермиса, «мраморностью» кожи, поражением (деиннервацией) сосудистого звена. В тяжелых случаях это приводит к избыточному кровотоку в конечностях, трофическим нарушениям, а в дальнейшем – к деминерализации костных структур, контрактурам межфаланговых суставов [3–5].

Диагностика ДПП. Разработано большое количество алгоритмов и шкал диагностики ДН [3]. В большинстве случаев диагноз ДН ставят на основании жалоб, данных неврологического осмотра и результатов клиничко-нейрофизиологических исследований.

Основные жалобы, с которыми пациенты обращаются к врачу при ДПП, – болевой синдром, парестезии и нарушение чувствительности.

Клиническое неврологическое обследование включает оценку внешнего вида конечностей, рефлексов, чувствительности. Учитывая субъективность клинического осмотра и недостоверные результаты оценки чувствительных нарушений у детей младшего возраста, основная роль в диагностике должна принадлежать инструментально-лабораторным исследованиям.

Лабораторные методы. В большинстве случаев биохимическое исследование сводится к определению уровня гликемии натощак и после нагрузки, НВА1с. В последнее время появились сообщения, что ранним маркером ДПП может быть ФРН [13], уровень которого был повышен у пациентов с ДПП, однако не коррелировал со степенью ее тяжести.

Электрофизиологические методы диагностики. Особую ценность представляет ЭНМГ, которая выявляет изменения нервно-мышечного проведения еще на доклинической стадии. При ЭНМГ определяется аксонально-демиелинизирующий характер нарушения проведения. Сначала поражаются чувствительные икроножные нервы, затем мало- и большеберцовые [6].

Скорость проведения импульса у пациентов с ДПП какое-то время может оставаться неизменной, даже если пациент уже предъявляет жалобы [14]. Величина стимула, который вызвал возбуждение нервной ткани, обратно пропорциональна времени его воздействия и графически представлена в виде гиперболы (кривая «силы–длительности»). Изменение возбудимости нервной ткани коррелирует с константой времени действия раздражителя, поэтому введено понятие константы времени «силы–длительности» (*Strength Duration Time constant, SDTc*), связанной с работой Na-каналов и отражающей возбудимость нерва. Обычно SDTc измеряют только на

мышцах верхних конечностей, но этого недостаточно, учитывая тот факт, что ДПП в первую очередь поражает нервы на нижних конечностях.

Проведено исследование с участием пациентов с СД и ДПП (СД+ДПП), пациентов с СД без ДПП (СД–не ДПП) и здоровых людей (контрольная группа). Измерения производили на мышцах верхних и нижних конечностей. Во всех трех группах показатели SDTc на верхних конечностях различались незначительно; на нижних конечностях SDTc у пациентов в группе «СД+ДПП» была значительно выше, чем в остальных группах. А значит, для диагностики ДПП требуется более тщательное нейрофизиологическое обследование [14]. Измерение не только силы тока, но и времени его прохождения проводят на специальных приборах – хронаксиметрах.

Принципы лечения диабетической нейропатии [1–4]. *Контроль гликемии.* До конца не ясна корреляция гликемии с выраженностью симптомов при ДПП. Есть мнение, что на фоне оптимизации гликемии стабилизация симптоматики и ее обратное развитие, клинически проявляющееся примерно через 6 мес, чаще происходит при СД-1 [4]. Однако считается, что нет четкой взаимосвязи между проявлениями нейропатии и концентрацией глюкозы. Следует полагать, что нормогликемия главным образом уменьшает риск развития/прогрессирования микро- и макроангиопатий, что важно в профилактике и стабилизации ДН, но не приводит к регрессу симптоматики [3].

Патогенетическая терапия. Широкое применение в терапии нашли антиоксиданты.

Препараты альфа-липовой (тиоктовой) кислоты (Берлитион, Тиоктацид, Эспа-липон, Тиогама) [3–5]. Основные эффекты альфа-липовой кислоты: энергетический (стабилизация глюкоголиза), антиоксидантный (уменьшение влияния свободных радикалов, стабилизация клеточных мембран, увеличение NO), нейротрофический (усиление аксонального транспорта, стимуляция роста аксонов), цитопротективный (препятствие избыточному поступлению глюкозы внутрь клетки), антигипоксанта́нный (усиление эндоневрального кровотока).

Витамины группы B, а также их комплексы (например, «Мильгамма»), применяют в качестве средств патогенетической терапии ДПП; они участвуют как в реакциях энергообмена, так и в проведении нервного импульса [3–5].

B1 (тиамин) – компонент ТЦК, тормозит альтернативные пути утилизации глюкозы, подавляет излишнюю ноцицептивную активность нерва, участвует в проведении импульса и аксональном транспорте, блокирует гликирование белков, оказывает антиоксидантное действие. Изоформы B1 – бенфотиамин и тиаминпирофосфат – подавляют образова-

ние метаболитов глюкозы; В6 (*пиридоксин*) стабилизирует белковый обмен, уменьшает содержание NH_4 , участвует в фосфорилировании гликогена и межсинаптической передаче; В12 (*цианкобаламин*) ресинтезирует миелиновую оболочку, уменьшает нейрогенные боли. Несмотря на широкое применение витаминов группы В, имеются данные об их токсическом влиянии на нервную ткань [3].

В комплексной терапии ДПП используют также вещества с антиоксидантным действием: витамины групп Е, А, С, препараты L-карнитина, селена (Окситекс и др).

Ингибиторы альдоз-редуктазы блокируют полиоловый путь, их использование было весьма эффективно в опытах на грызунах. На их основе разработаны препараты, проходящие стадии клинических исследований. К сожалению, они имели ряд побочных эффектов, в частности, гепатотоксическое действие [3].

Ингибиторы неферментного гликозилирования белков улучшают эндоневральный кровоток, но вызывают многочисленные побочные эффекты, в частности, желудочно-кишечные кровотечения (аминогуанидин) [3].

Нейротрофики. Рекомбинантный ФРН улучшает функциональное состояние чувствительных нервных волокон малого диаметра [13]. По результатам экспериментов сделан вывод о перспективности применения при ДПП рекомбинантного МНФ.

Среди других направлений патогенетической терапии, находящихся на стадии разработки, – применение ганглиозидов и сialogликолипидов (составляющие мембран нейронов), иммунотерапия [3, 4].

В опытах на грызунах отмечено положительное влияние *ингибиторов ФДЭ-5* (сиденафил) на функциональное состояние моторных и сенсорных нейронов периферических нервов [8].

Вазоактивная терапия ДПП. У детей используют актовегин, повышающий резистентность тканей к гипоксии и улучшающий микроциркуляцию. Применяют также препараты *гамма-линолевой кислоты*, которая является субстратом для синтеза вазомоторных субстанций, обладает мембрано- и ангиопротекторным действием [3, 4].

Симптоматическая терапия [3–5]. Для лечения нейропатической боли при ДПП у детей применяют антиэпилептические препараты (габапентин, карбамазепин, реже – препараты вальпроевой кислоты) и антидепрессанты (преимущественно amitриптилин, флуоксетин). Для лечения болевого синдрома у детей используют метод чрескожной электронейростимуляции, фототерапию, диадинамические токи, рефлексотерапию, бальнеотерапию, психотерапию. При двигательных нарушениях используют немедикаментозные средства – массаж, физиотерапию, лечебную гимнастику.

Литература

1. Христофору Т.А., Логачев М.Ф. Современные представления о диабетической периферической полинейропатии у детей и подростков: клинико-патогенетические и диагностические аспекты, возможности лечения // Детская больница, 2011, №1, с. 49–53.
2. Sperling M.A., Diabetes mellitus in children. In Berman R.E. et al. Nelson textbook of pediatrics 2007; 18th ed., 1787.
3. Храмлилин В.Н. Диабетическая нейропатия (Под ред. И.Ю. Демидовой). – М., 2006.
4. Турбина Л.Г., Штанг О.М., Зусьман А.А. Клиника, диагностика и лечение диабетической полинейропатии // Доктор.Ру, 2009, №4, 17–19.
5. Болотова Н.В., Художина С.В. Особенности течения и терапии периферической полинейропатии при сахарном диабете 1 типа у детей // Лечащий врач, 2007, № 10.
6. Касаткина Л.Ф., Гильванова О.В. Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Игольчатая электромиография. – М.: НБН/Медика, 2010, с. 194–196.
7. Polydefkis M., Hauer P., Sheth S., et al. The time course of epidermal nerve fibre regeneration: studies in normal controls and in people with diabetes, with and without neuropathy. Brain 2004; 127: 1606–15.
8. Wang L., Chopp M., Szalad A., et al. Phosphodiesterase-5 is a therapeutic target for peripheral neuropathy in diabetic mice. Neuroscience 2011; 193: 399–410.
9. Chowdhury Sk.R., Dobrowsky R.T., Fernyhough P. Nutrient excess and altered mitochondrial proteome and function contribute to neurodegeneration in diabetes. Mitochondrion 2011; 11: 845–54.
10. Towns R., Guo C., Shanggun Y., et al. Type 2 diabetes with neuropathy: autoantibody stimulation of autophagy, via Fas. Neuroreport 2008; 19: 265–9.
11. Kaufman D.L., Erlander M.G., Clare-Salzler M., et al. Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest 1992; 89 (1): 283–92.
12. Eaton S.E.M., Harris N.D., Rajbhandari S.M., et al. Spinal cord involvement in diabetic peripheral neuropathy. Lancet 2001; 358: 35–6.
13. Blesch A., Tuszynski M.H. Neurotrophic factor therapy: NGE, BDNF and NT-3. Encyclopedia of Neuroscience 2009.
14. Erdogan C., Yucel M., Degirmenci E., et al. Nerve excitability properties in early preclinical diabetic neuropathy. Diabetes research and clinical practice 2011; 94: 100–4.