

**АЛЬБЕКОВА**  
**Жанара Сермановна**

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ  
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА.  
КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ, ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

14.01.02 – эндокринология

14.01.11 – нервные болезни

**Автореферат**  
**диссертации на соискание учёной степени**  
**кандидата медицинских наук**

Работа выполнена в Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М. Сеченова

### **НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ**

доктор медицинских наук, профессор,  
академик РАМН  
кандидат медицинских наук, доцент

**Мельниченко Галина Афанасьевна**

**Строков Игорь Алексеевич**

### **ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ**

доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук, профессор

**Бирюкова Елена Валерьевна**

**Котов Сергей Викторович**

### **ВЕДУЩЕЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия последипломного образования (РМАПО)

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2011 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д.208.126.01 при ФГУ Эндокринологического Научного Центра МЗиСР РФ по адресу: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, конференц-зал (7 этаж).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ Эндокринологического Научного Центра МЗиСР РФ

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2011 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Трошина Екатерина Анатольевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Во всем мире происходит неуклонный рост числа больных сахарным диабетом (СД), названный экспертами Всемирной организации здравоохранения «эпидемией неинфекционного заболевания». Достижения современной медицинской науки в лечении СД выводят в настоящее время в качестве основной медико-социальной проблемы на первый план поздние осложнения сахарного диабета, к которым относится и дистальная симметричная сенсорно-моторная полинейропатия (ДПН).

Оценка распространенности ДПН среди больных СД 1 типа широко варьирует в различных исследованиях (более 50% в Рочестерском исследовании и менее 25% в исследованиях индийской популяции) [Dyck P.J. et al., 1991, Dyck P.J. et al., 2003]. Большой разброс распространенности ДПН в различных популяциях может быть обусловлен особенностями обследования больных либо отражать генетическую специфику обследованных когорт больных [Дедов И.И. и др., 2003]. Не вызывает сомнения необходимость использования при популяционных исследованиях распространенности ДПН международных критериев диагностики ДПН, обязательно включающие результаты электронейромиографии (ЭНМГ) и количественного автономного тестирования (исследование вариабельности сердечного ритма в покое и при различных нагрузках) [Vinik A.I. et al., 2001]. В России исследование распространенности ДПН у больных СД 1 типа с использованием международных признанных критериев (шкала NIS LL + 7 электрофизиологических тестов) до настоящего времени не проводилось.

В качестве факторов риска развития ДПН рассматриваются длительность СД, возраст и рост больных, наличие гипогликемических ком в анамнезе, уровень HbA<sub>1c</sub>, состояние липидного спектра крови (общий холестерин, триглицериды, липопротеиды различной плотности), артериальная гипертензия, курение, злоупотребление алкоголем [Храмылин В.Н. и др., 2008; DCCT 1995; Martin C.L. et al., 2010]. Следует отметить, что в отношении значимости каждого из отдельных возможных факторов риска развития ДПН в литературе идет дискуссия.

Генетические факторы риска развития ДПН изучены в ряде исследований, которые показали, что достоверно прослеживается ассоциация сроков развития ДПН с полиморфизмом генов эндотелиальной и митохондриальной

супероксиддисмутазы [Строков И.А. и др., 2003; Nikitin A.G., et al., 2008]. Сведений об ассоциации времени дебюта ДПН с полиморфизмом гена нейрональной супероксиддисмутазы (*SOD1*), ответственной за продукцию супероксиддисмутазы в ядре, цитозоле и частично в митохондриях, в литературе нет. В последние годы активно изучается роль воспалительных цитокинов в развитии СД и его осложнений, например IL-10. К настоящему времени в литературе нет сведений об ассоциации полиморфизма гена IL-10 с развитием ДПН, хотя ряд исследователей связывает IL-10 с «защитным» действием в отношении развития СД 1 типа [Chang Y., et al., 2005].

**Цель исследования:** Изучить распространенность ДПН, выявить факторы риска развития и тяжести полинейропатии у больных СД 1 типа.

**Задачи исследования:**

- 1) Оценить распространенность и тяжесть полинейропатии у пациентов СД 1 типа.
- 2) Оценка факторов риска развития\тяжести полинейропатии у пациентов СД 1 типа.
- 3) Изучить диагностическую значимость клинических и электронейрофизиологических методов исследования состояния периферических нервов у пациентов СД 1 типа.
- 4) Изучить влияние полиморфизма гена *SOD1* и *IL10* на сроки развития ДПН.

**Научная новизна**

Впервые в России изучена частота распространенность диабетической полинейропатии согласно международным критериям диагностики нейропатии. Установлено, что у больных СД 1 типа субклиническая стадия нейропатии развивается на ранних сроках развития заболевания, при длительном течении сахарного диабета возрастает удельный вес больных с клинической и тяжелой стадией ДПН. Полученные данные свидетельствуют о том, что основной причиной формирования ДПН являются не кратковременные уровни колебания гликемии, а долговременные изменения обусловленные длительностью изменения углеводного обмена. Показано значение ЭНМГ, количественного сенсорного тестирования, количественного автономного тестирования для ранней диагностики субклинической стадии ДПН. Продемонстрировано, что ретинопатия, повышенный уровень холестерина, триглицеридов, ЛПОНП и курение являются независимыми факторами, влияющие на развитие\тяжесть диабетической полинейропатии у больных СД 1 типа.

### **Практическая значимость**

Результаты проведенного исследования обосновывают необходимость проводить ЭНМГ, количественное сенсорное и автономное тестирование при обследовании больных СД 1 типа на ранних сроках заболевания, что имеет значение для назначения своевременного лечения на субклинической стадии. Установлено, что исследование липидного спектра, а также выявление поздних осложнений СД (ретинопатия) могут использоваться в клинической практике для определения наличия факторов риска развития тяжести ДПН. Результаты исследования позволяют разработать рекомендации по выявлению больных с субклинической стадией нейропатии.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. При изучении 120 больных с СД 1 типа, показана высокая частота субклинической стадии нейропатии (45,8%), симптомная нейропатия выявлялась у 22,5% больных. Высокая частота выявления субклинической стадии нейропатии показывает необходимость использования для диагностики ДПН международных критериев.
2. Основопологающим фактором риска развития тяжести ДПН является длительность нарушения углеводного обмена.
3. Наличие ретинопатии, повышенного уровня холестерина, триглицеридов, ЛПОНП, курение, положительно коррелирует с наличием диабетической полинейропатии у больных СД 1 типа.
4. Предварительное исследование не показало ассоциации полиморфизма генов *SOD1* и *IL10* с развитием диабетической полинейропатии.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования применяются в лечебной работе кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

### **Апробация работы**

Апробация диссертационной работы проведена 23 марта 2011 г. на заседании кафедры эндокринологии.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, их обсуждения, заключения, выводов,

практических рекомендаций и списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 24 таблицами, 21 рисунками. Библиографический указатель включает 152 источника отечественной и зарубежной литературы.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Работа основана на изучении 120 больных с СД 1 типа, обследованных в Университетской клинической больницы №2 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова в период с 2008 по 2010 гг.

Диагноз ДПН устанавливался на основании данных анамнеза, клинического обследования, результатов лабораторных методов диагностики, больным проводили опрос для выявления типичных нейропатических жалоб, исследование температурной, вибрационной, тактильной, болевой чувствительности, коленных и ахилловых рефлексов, силу в различных группах мышц нижних конечностей, ЭНМГ, количественное сенсорное тестирование, количественное автономное тестирование. Для оценки негативной нейропатической симптоматики (неврологического дефицита) использовалась шкала NIS LL (Neuropathy Impairment Score Low Limbs-Шкала нейропатических нарушений в ногах). Подсчет баллов по шкале NIS LL проводился на правой и левой ногах с суммацией всех полученных баллов. Максимальное значение выраженности негативной нейропатической симптоматики по шкале NIS LL достигает 28 баллов. Субъективные проявления ДПН оценивали с помощью шкалы жалоб TSS (Total Symptomas Score). В данной шкале оценивается каждый типичный позитивный нейропатический симптом (стреляющая боль, онемение, жжение, парестезии) по интенсивности и частоте в последние 24 часа (табл.1).

**Таблица 1. Шкала TSS для оценки выраженности позитивной нейропатической симптоматики (D. Ziegler, 1994)**

Частота симптома	Интенсивность симптома, (баллы)			
	Отсутствие	Легкая	Средняя	Тяжелая
Редко	0	1,00	2,00	3,00
Часто	0	1,33	2,33	3,33
Постоянно	0	1,66	2,66	3,66

Интенсивность каждого симптома имеет 4 степени выраженности: отсутствие симптома, легкая, средняя, сильная выраженность. Частота симптома соответствует трем градациям – редкая, частая, постоянная. Каждый симптом по

баллам варьирует от 0 до 3,66. Проводилась суммация баллов оценки всех 4-х симптомов. Сумма баллов по шкале TSS варьирует в интервале от 0 до 14,64. У 98 больных СД 1 типа определили полиморфизм генов *SOD1* и *IL10*. Диагноз ДПН устанавливался в соответствии международными рекомендациями диагностики нейропатии. Для определения стадии диабетической нейропатии использовали классификацию ДПН по степени тяжести, предложенную Dyck P.J., Thomas P.K (1999) (табл.2).

**Таблица 2. Классификация ДПН по степени тяжести (Dyck P.J.)**

<b>Стадия ДПН</b>	<b>Характеристика</b>
<b>Стадия 0 (ДПН «-»)</b>	Нет клинических и электрофизиологических признаков ДПН
<b>Стадия 1 Субклиническая (ДПН1)</b>	Симптомов и объективных неврологических признаков ДПН нет. Сочетание 2-х любых изменений, выявленных при ЭМГ и количественном автономном тестировании
<b>Стадия 2 Клиническая (ДПН2)</b>	Характерные для ДПН жалобы. Чувствительные, двигательные, автономные нарушения, с наличием или отсутствием признаков слабости сгибателей стопы (больной не может стоять на пятках)
<b>Стадия 3 Тяжелая (ДПН3)</b>	Нейропатия с нарушением трудоспособности и/или социальной адаптации

Биохимические исследования сыворотки крови больных проводились в межклинической биохимической лаборатории Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, генетическое исследования - в НИИ генетики (зав. – В.В. Носиков).

У всех больных проводилось исследование уровня гликированного гемоглобина, гликемии натощак и через 2 часа после еды, липидов в крови, МАУ в моче. Критерием наличия декомпенсированного состояния считали значение уровня гликированного гемоглобина выше 7%.

Функциональное состояние соматических нервных волокон (двигательных и чувствительных) исследовалось методом стимуляционной электронейромиографии (ЭНМГ). Для тестирования двигательных нервов проводилась стимуляция малоберцового (n.peroneus) и большеберцового нервов (n.tibialis) с анализом амплитуды М-ответа, скорости распространения возбуждения (СРВ) и резидуальной латентности (РЛ). Для тестирования сенсорных волокон использовалась антидромная стимуляция чувствительного нерва (n.suralis) с анализом амплитуды S-ответа и СРВ.

Количественное сенсорное тестирование с определением порогов возбудимости при предъявлении холодových и тепловых стимулов проводилось

для оценки степени вовлечения в патологический процесс тонких нервных волокон на ногах. Исследование порога восприятия холода, позволяло оценить состояние слабомиелинизированных волокон (норма 26,8-32,0<sup>0</sup>C), а определение порога восприятия тепла - немиелинизированных (C) волокон (норма 32,0-41,8<sup>0</sup>C).

Количественное автономное тестирование - определение variability сердечного ритма в покое и при глубоком дыхании проводилось на аппарате CASE IV (США). У здоровых людей ЧСС изменяется соответственно изменениям частоты дыхания: она возрастает на вдохе и понижается на выдохе. Максимальное значение подобных изменений достигается, когда частота вдоха и выдоха составляет около 6 в мин. Респираторная аритмия контролируется парасимпатическим влиянием, при развитии автономной нейропатии ее выраженность снижается, или она полностью исчезает. За одну минуту должно быть произведено 6 глубоких вдохов и 6 глубоких выдохов, определяется соотношение максимально удлиненного кардиоинтервала R-R во время выдоха к максимально укороченному интервалу R-R во время вдоха. В норме отклонение полученного результата не должно отклоняться от средней величины нормы более на две сигмы (5 перцентиль) в сторону уменьшения или увеличения. Выявление изменений более 95 или менее 5 перцентиль свидетельствует о наличии автономной нейропатии.

Нейрофизиологические и психофизиологические исследования проводилось в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Для статистической обработки данных использован пакет прикладных статистических программ (PASW Statistics, версия 18, для ОС Windows, SPSS Inc.). Интервальные показатели представлены в виде «среднее +/- стандартное отклонение», а также в виде «медиана; межквартильный размах». Проверка на нормальность осуществлялась при помощи критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения для сравнения групп использован критерий Стьюдента, в случае отклонения от нормального распределения – критерий Манн-Уитни. Частотные показатели сравнивались при помощи точного критерия Фишера (если номинальный показатель имел 2 степени), при невозможности применения точного критерия Фишера использован критерий хи-квадрат. Для определения взаимозависимости двух переменных использовались коэффициенты корреляции по смешанным моментам Пирсона или ранговой



корреляции Спирмена. Значимыми во всех случаях считались различия при  $p < 0,05$ .

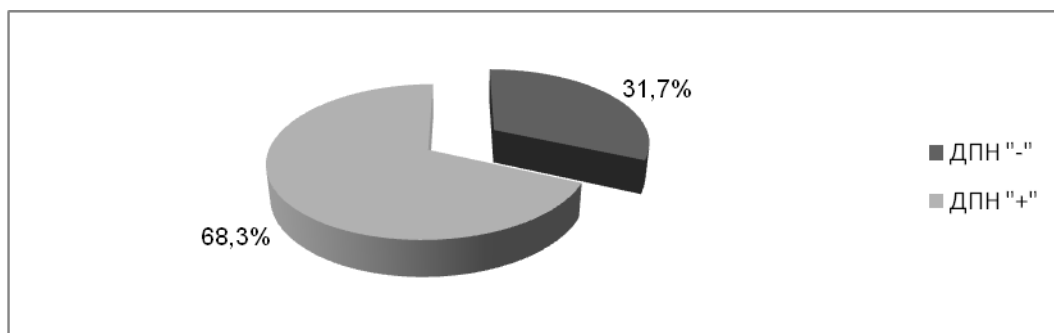
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

### 1. Общая характеристика больных

В группу обследования включались все пациенты с СД 1 типа независимо от наличия или отсутствия позитивной нейропатической симптоматики. Всего обследовано 120 пациентов с СД 1 типа, преобладали мужчины (62 мужчин и 58 женщин). Возраст пациентов в среднем составил  $31,5 \pm 10,7$  (от 18 до 67 лет). Средняя длительность заболевания составила  $12,5 \pm 10,1$  лет (от впервые выявленного СД до 43 лет течения болезни). Средний уровень гликозилированного гемоглобина (HbA 1 c) составил  $8,3 \pm 1,9$  % (от 4,2 до 13,8%).

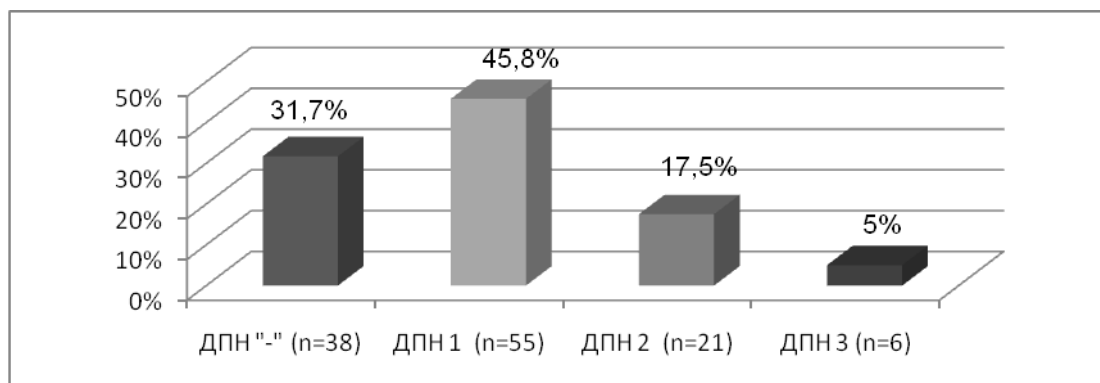
Проведенное когортное исследование 120 больных СД 1 типа показало значительную распространенность ДПН, составившую 68,3% ( $n=82$ ) (рис.1).

**Рис.1. Распределение в зависимости от стадии ДПН**



Не выявлено нейропатии (ДПН«-») у (31,7%) больных, субклиническая стадия (ДПН1) из 120 (45,8%) больных, что превышает частоту клинической стадии (ДПН2) (17,5%) и тяжелой стадии (ДПН3) (5%) (рис.2).

**Рис. 2. Частота распространенности ДПН (n=120)**

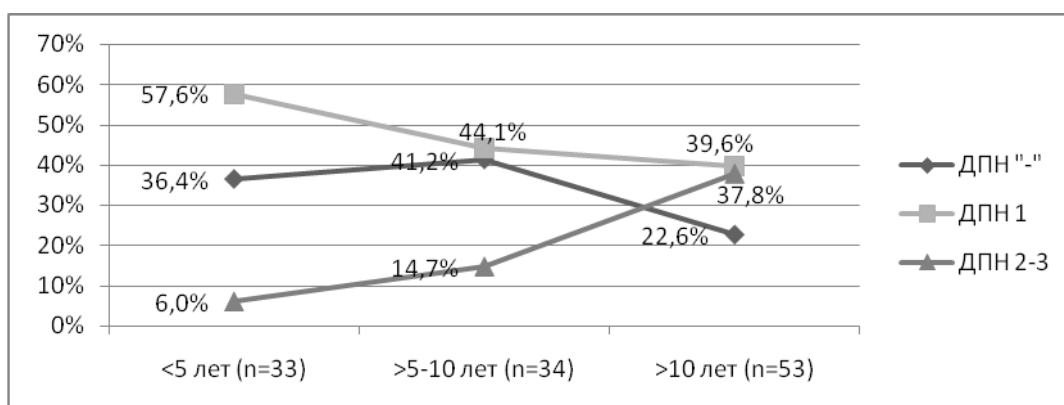


## 1. Оценка влияния длительности заболевания СД и компенсации углеводного обмена и факторов риска на развитие и прогрессирование ДПН

В зависимости от длительности течения СД все обследованные были разделены на 3 группы:

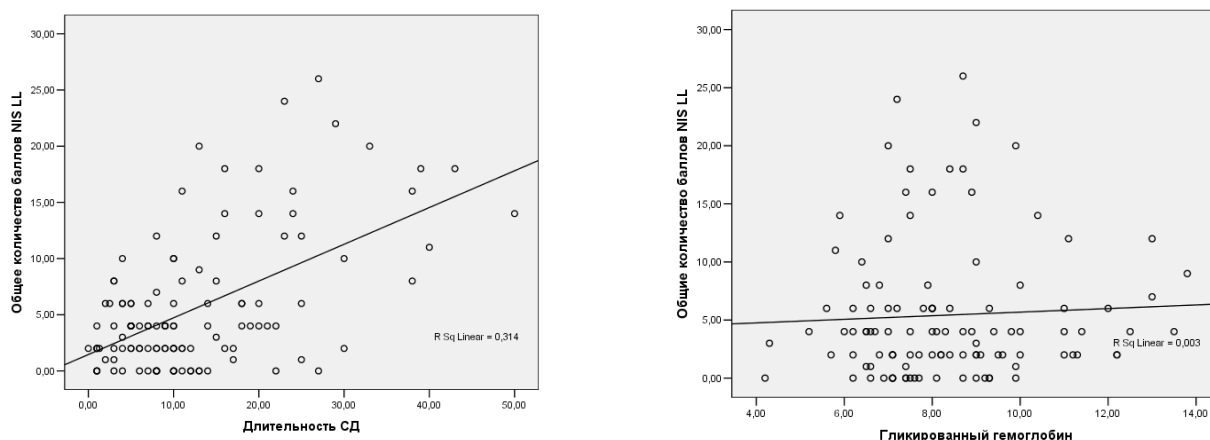
- **Группа 1** (33 человека, 27,5%) – больные с длительностью заболевания от впервые выявленного СД до 5 лет (мужчины - 24, женщины - 9), средняя продолжительность заболевания  $3,0 \pm 1,6$  лет;
- **Группа 2** (34 человека, 28,3%) – больные с длительностью заболевания от более 5 до 10 лет (мужчины - 13, женщины - 21), средняя длительности СД 1 типа –  $8,4 \pm 1,3$  лет;
- **Группа 3** (53 человека, 44,2%) – больные с длительностью заболевания более 10 лет (мужчины - 25, женщины - 28), средняя длительность заболевания составила  $21,1 \pm 9,3$  лет.

**Рис. 3. Распределение пациентов по группам в зависимости от длительности СД и стадии ДПН**



Сопоставление стадий ДПН и длительности СД, представленное на рис.3 показывает что с увеличением длительности заболевания происходит перераспределение больных из группы не имевших ДПН в группы 1, 2, 3 стадии ДПН, что подчеркивает значение роли длительности СД в формировании поражения периферических нервов. Следует отметить, что наибольшее влияние на этот процесс оказывает длительность СД более 10 лет.

**Рис. 4. Зависимость негативной нейропатической симптоматики (по Шкале NIS LL) от степени компенсации СД в момент обследования и длительности заболевания**



Результаты корреляционного анализа показывают статистически значимую корреляцию значения баллов по шкале NIS LL с длительностью заболевания, однако корреляции между уровнем гликированного гемоглобина и баллами по шкале NIS LL не выявлено (рис.4).

**Таблица 3. Оценка влияния различных факторов риска на развитие и прогрессирование ДПН**

Показатели	ДПН «-» (n=38)	ДПН «+» (n=82)	Значимость различий, р
Мужчины (n=62)	22	40	0,357
Женщины (n=58)	16	42	
Рост (см)	174,1±8,5	170,1±15,7	0,111
Вес (кг)	70,8±13,1	72,1±17,8	0,962
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	23,3±3,3	23,7±3,4	0,610

Нейропатия незначительно преобладала у женщин. Не выявлено значимых различий в у больных с ДПН«-» и ДПН«+» по полу и антропометрическим данным (табл.3).

**Таблица 4. Независимые факторы, ассоциирующиеся с наличием ДПН (многофакторный анализ)**

Показатель	р	Exp (В)	95% Доверительный интервал для Exp (В)
НЬ А1с (%)	0,625	0,791	0,309-2,024
Ретинопатия	0,001	5,730	1,965-16,712

Нефропатия	0,671	0,806	0,298-2,177
Диабетическая стопа	-	5823113	5823113-5823113,0
АД	0,686	0,771	0,291-2,715
МАУ	0,681	1,295	0,377-4,441

Наши наблюдения не согласуются с данными литературы, свидетельствующими о влиянии уровня гликированного гемоглобина на развитие\тяжесть ДПН, хотя соответствуют данным литературы об ассоциации ретинопатии с ДПН у больных СД 1 типа (табл.4).

**Таблица 5. Влияние вредных привычек на развитие\тяжесть ДПН**

	$\chi^2$	Значимость различий, p
Курение	9,796	0,002
Прием спиртных напитков	0,610	0,435

При исследовании вредных привычек таких как курение и прием спиртных напитков, выявлено, что курение является фактором риска развития ДПН (табл.5).

**Таблица 6. Структура распределения больных в зависимости от липидного спектра**

Исследуемые параметры	Холестерин мг\дл	Триглицериды мг\дл	ЛПОНП мг\дл	ЛПВП мг\дл	ЛПНП мг\дл
ДПН «-»	200,6±54,5	84,7±40,1	16,9±7,9	59,9±19,8	133,9±35,9
ДПН «+»	214,6±56,1**	120,4±74**	24,3±14,8**	58,3±20,4	140,3±41,8

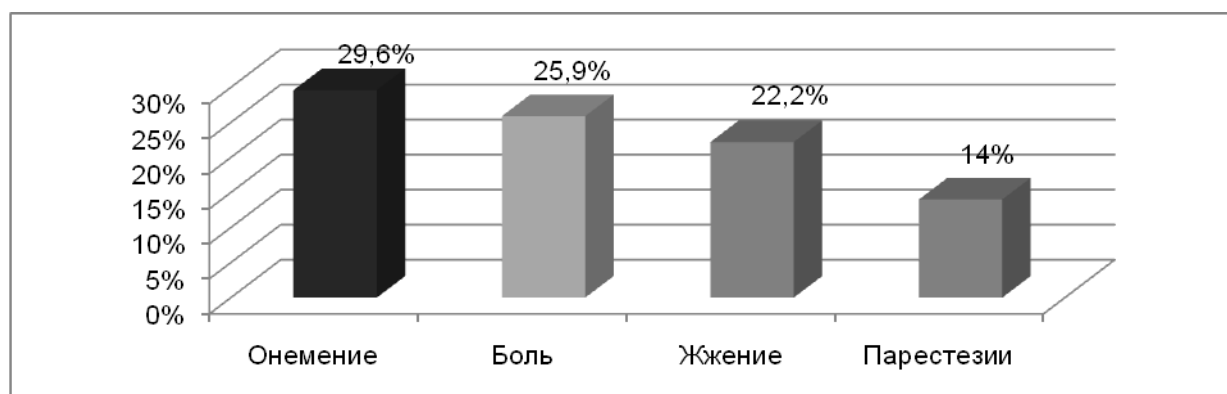
Примечание: \*\*p<0,01; \*p<0,05

Из полученных данных следует, что нарушение липидного спектра является фактором риска тяжести ДПН у больных СД 1 типа (табл.6).

### 1. Оценка позитивной нейропатической симптоматики

Как известно, основными жалобами, объективно отражающими наличие клинической стадии ДПН, являются: боль, онемение, парестезии и жжение. В настоящей работе для оценки выраженности проявлений ДПН использовалась шкала TSS (Total Symptoms Score). При 2-х и 3-й стадии ДПН позитивная нейропатическая симптоматика имела у 77,8% больных.

**Рис.5. Частота отдельных проявлений позитивной нейропатической симптоматики**



Чаще всего пациенты предъявляли жалобы на онемение в области стоп – 29,6%, жалобы на боль в ногах предъявляли 25,9%, жалобы на жжение в области стоп - 22,2%, жалобы на парестезии в стопах - 14,8% больных (рис.5).

Не выявлено взаимосвязи между длительностью течения СД и выраженностью позитивной нейропатической симптоматики (табл.7).

**Таблица 7. Взаимосвязь между количеством баллов по шкале TSS и длительность СД 1 типа**

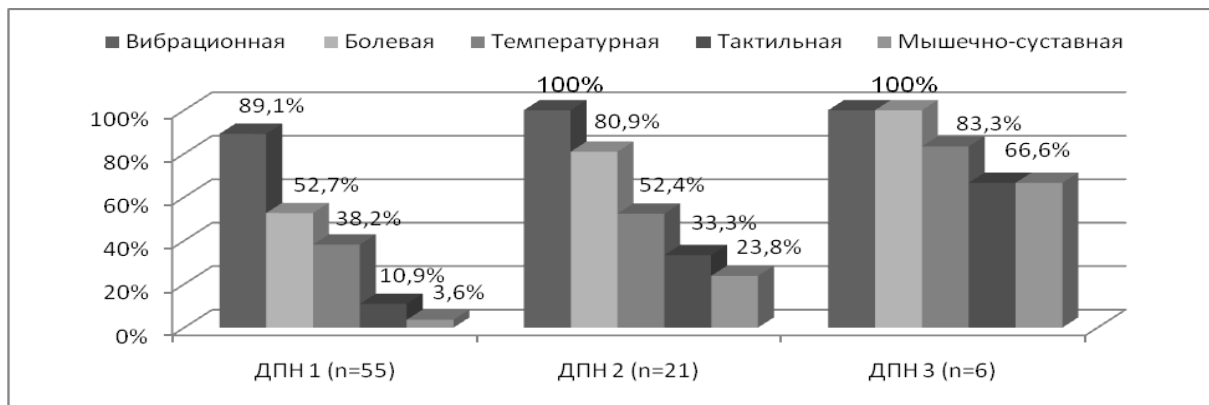
Исследуемые параметры	До 5 лет	От 5 – 10 лет	Более 10 лет
TSS (баллы)	1,3±0,6	3,05±1,6	2,2±1,3

## **2. Оценка негативной нейропатической симптоматики (неврологического дефицита)**

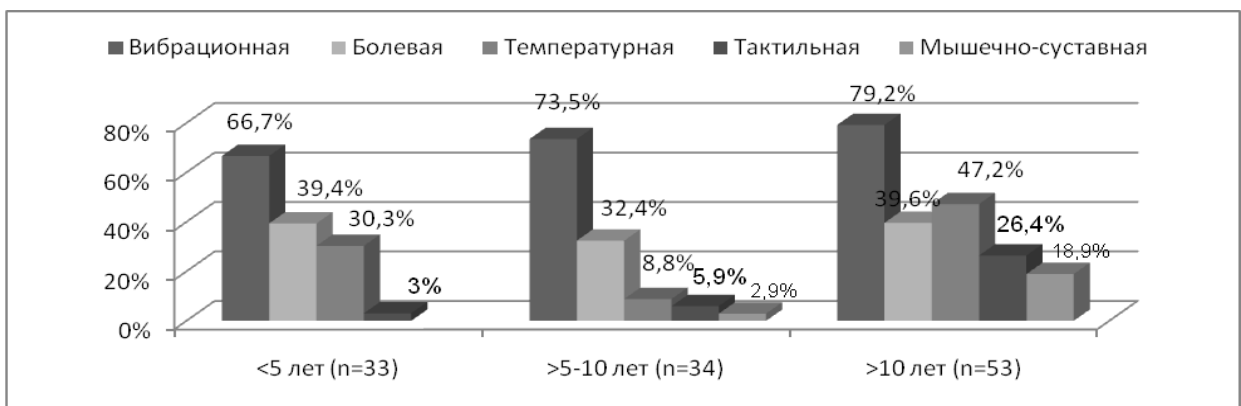
Наиболее часто у пациентов отмечалось изменение вибрационной чувствительности – у 74,2% больных (снижена в 67,5%, отсутствует в 6,7% случаев). Нарушение болевой чувствительности выявлено у 45,8% больных (снижена в 35,8%, отсутствует в 10% случаев), температурной чувствительности – у 31,7% больных (снижена в 18,3%, отсутствует в 13,3% случаев), тактильной чувствительности – у 14,2% больных (снижена в 12,5%, отсутствует в 1,7% случаев), нарушение суставно-мышечного чувства – у 9,2% больных (рис.6). Нарушение поверхностной и вибрационной чувствительности отмечалось наиболее часто, в то время как тактильная чувствительность и суставно-мышечное чувство снижались относительно редко.

**Рис.6. Частота снижения чувствительности (n=120)**

При прогрессировании ДПН нарастают неврологические изменения при определении различных видов поверхностной и глубокой чувствительности. Нарушение вибрационной и болевой чувствительности встречается чаще, чем патология других видов чувствительности (рис.7).

**Рис.7. Зависимость нарушений чувствительности от стадии ДПН**

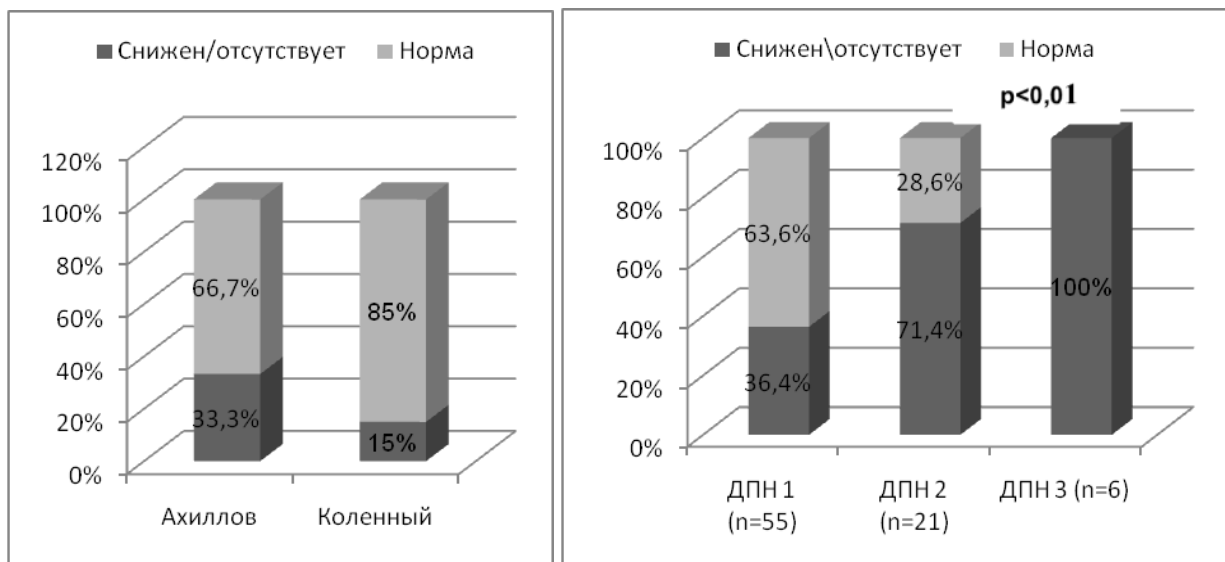
По мере увеличения длительности заболевания СД отмечалось более частое выявление нарушений вибрационной, температурной, тактильной и суставно-мышечной чувствительности (рис.8).

**Рис.8. Зависимость нарушений чувствительности от длительности СД**

Выявлено снижение рефлексов на нижних конечностях, изменение ахилловых рефлексов – у 34,2% больных (снижена в 15,8%, отсутствуют в 18,3% случаев),

изменение коленных рефлексов – у 15% больных (снижена в 8,3%, отсутствуют в 6,7% случаев) (рис.9). Более частое снижение ахилловых рефлексов подтверждает диагностическую значимость их тестирования и дистальность поражения периферических нервов при СД 1 типа.

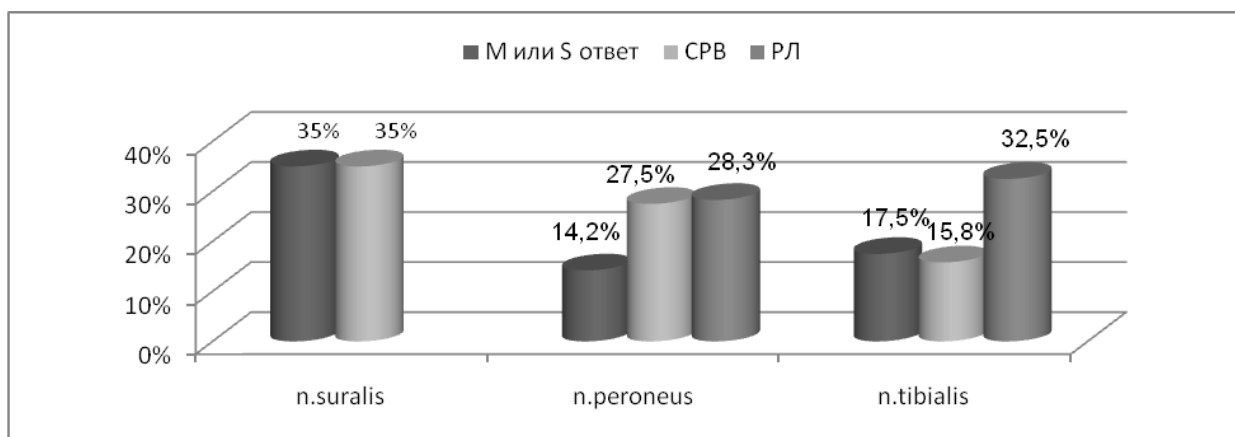
**Рис.9. Частота снижения рефлексов**



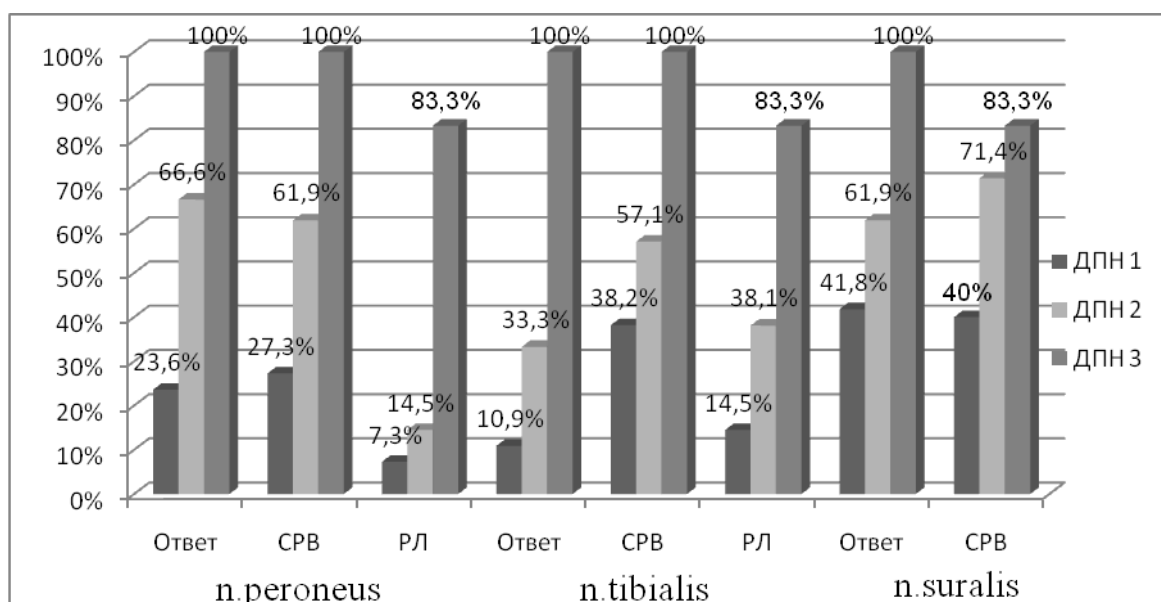
Нарушение ахилловых рефлексов выявлено у 20 (36,4%) больных в группе ДПН1, при ДПН2 изменение ахилловых рефлексов – у 15 (71,4%) больных, при ДПН3 патология ахилловых рефлексов отмечены у всех 6 (100%) больных (рис. 9). Снижение или отсутствие ахиллового рефлекса статистически значимо более часто отмечалось у больных с ДПН2 ( $p < 0,01$ ) и с ДПН3 ( $p < 0,001$ ) по сравнению с больными ДПН1.

### 3. Оценка изменений показателей электронейромиографии

Для объективного тестирования состояния двигательных и чувствительных нервных волокон периферических нервов проводилось электронейромиографическое исследование, которое позволяло уточнить характер и степень тяжести поражения периферических нервов.

**Рис.10. Частота ЭНМГ нарушений**

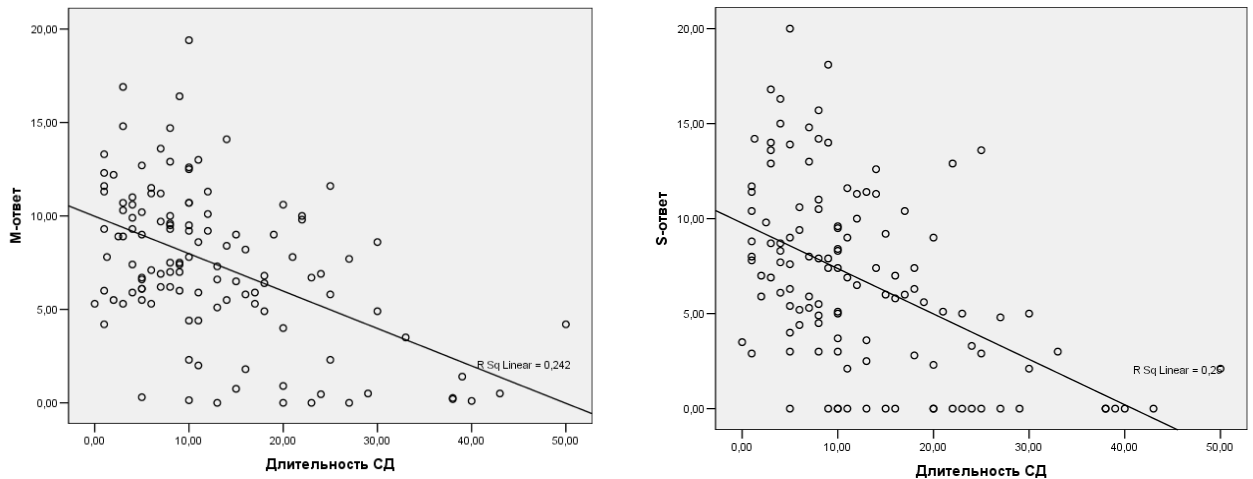
Наиболее часто выявлялись изменения S-ответа и CPB при исследовании сенсорного икроножного нерва. При стимуляции двигательных нервов изменения ЭНМГ характеристик касались в первую очередь CPB и РЛ малоберцового нерва и РЛ большеберцового нерва (рис.10).

**Рис.11. ЭНМГ изменения в зависимости от тяжести ДПН**

При прогрессировании нейропатии нарастают изменения по всем нервным волокнам при ЭНМГ исследовании. Есть прямая корреляция между выраженностью изменений нервных волокон и стадией нейропатии (рис.11).



**Рис. 12. Зависимость показателей ЭНМГ от длительности заболевания**

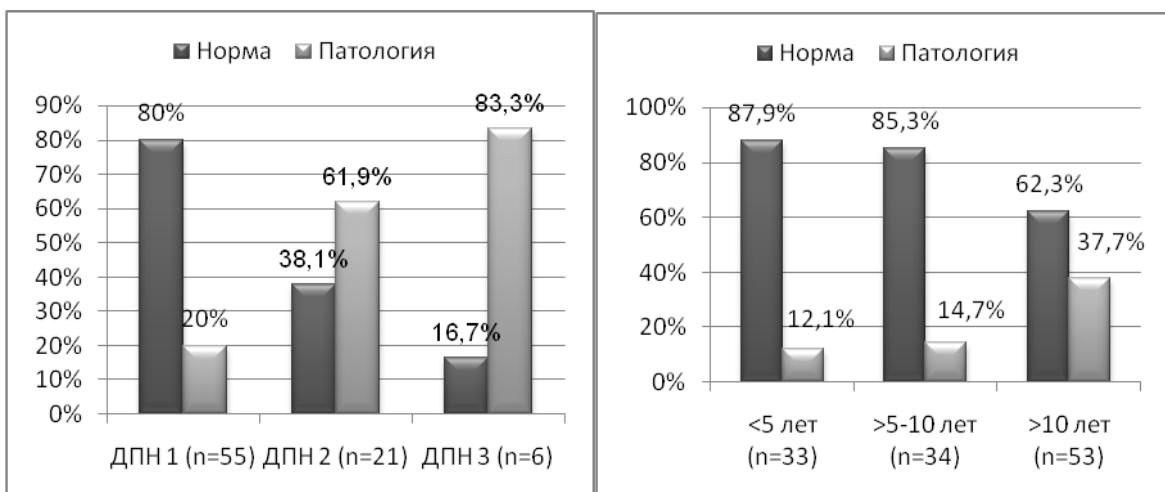


При проведении корреляционного анализа зависимости показателей ЭНМГ от длительности заболевания, выявлена достоверная корреляция ( $p < 0,0001$ ), что говорит об усугублении изменений функционального состояния периферических нервов при нарастании длительности нарушений углеводного обмена у больных СД 1 типа (рис.12).

#### 4. Оценка изменений количественного автономного тестирования

При количественном автономном тестировании измеряли вариабельность сердечного ритма при пробе с глубоким дыханием. В общей группе изменения выявлены у 24,2% больных, среднее значение для всех обследуемых пациентов составило  $40,7 \pm 30$  перцентиль (норма от 5 до 95 перцентиль). Диабетическая автономная нейропатия (ДАН) диагностирована у 19,4% мужчин и у 29,3% женщин.

**Рис.13. Количественное автономное тестирование**



Изменения автономной кардиоиннервации возникают уже на субклинической стадии ДПН, и частота их выявления нарастает при прогрессировании ДПН. При

субклинической стадии ДПН изменения выявляются у 20% больных, а через 10 лет течения СД – у 37,7% больных (рис.13).

### 5. Изучение ассоциации генетических маркеров с развитием ДПН

Группы больных были сформированы из числа стационарных пациентов кафедры эндокринологии ПМГМУ им. И.М.Сеченова. Обследовано 98 больных диабетом 1 типа с наличием ( $n = 68$ , группа «ДПН+») и отсутствием ( $n = 30$ , группа «ДПН-») диабетической полинейропатии.

**Таблица 8. Общая характеристика больных при генетическом исследовании**

Показатель	«ДПН+» ( $n = 68$ )	«ДПН-» ( $n = 30$ )
Пол, м/ж	36/32	16/14
Возраст, лет	$32,2 \pm 11,2$	$28,6 \pm 9,6$
Длительность СД типа 1, лет	$14,2 \pm 11,1$	$9,1 \pm 6,8$
ИМТ кг\м <sup>2</sup>	$23,8 \pm 3,5$	$22,7 \pm 3,5$
Гликозилированный гемоглобин HbA <sub>1c</sub> , %*	$7,7 \pm 1,5$	$8,7 \pm 2,1$

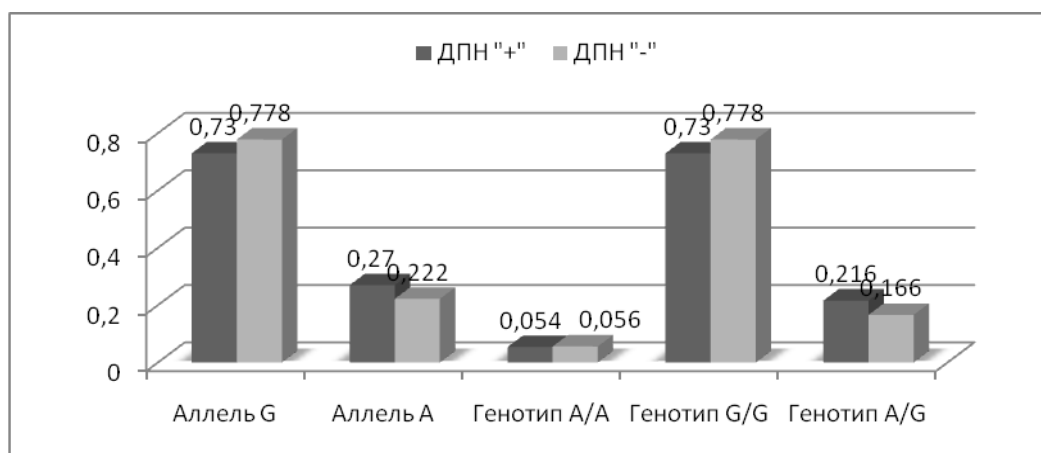
В группу ДПН «+» вошли 68 больных, у которых при обследовании была выявлена диабетическая полинейропатия, из них 36 мужчин и 32 женщины. В группу ДПН «-» вошли 30 больных, у которых при обследовании не выявлена диабетическая полинейропатия, из них 16 мужчин и 14 женщин. Статистически значимого различия между группами ДПН «+» и ДПН «-» по клиническим и лабораторным данным не было (табл.8).

#### 5.1. Исследование ассоциации полиморфных маркеров G(-1082)A гена IL10 при СД 1 типа с ДПН.

Ген IL10, который кодирует интерлейкин 10, расположен на хромосоме 1 в области 1q31-q32 и в 5'-нетранскрибируемой области этого гена было обнаружено 5 полиморфных участков в позициях -3575, -2763, -1082, -819 и -592. В большинстве исследований, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, использовали полиморфный маркер G(-1082)A, для которого была обнаружена ассоциация как с уровнем экспрессии гена IL10, так и с концентрацией интерлейкина 10 в плазме крови. Впрочем, следует отметить, что все пять полиморфизмов гена IL10, расположенные в промоторной области гена, находятся в неравновесии по сцеплению.

В нашей работе частоты аллелей полиморфного маркера  $G(-1082)A$  группах «ДПН+» и «ДПН-» были следующими: аллель  $G$  – 0,73 и 0,27, аллель  $A$  – 0,778 и 0,222 соответственно. Частоты генотипов: в группе «ДПН+»:  $A/A$  – 0,054,  $G/G$  – 0,730,  $A/G$  – 0,216; в группе «ДПН-»:  $A/A$  – 0,056,  $G/G$  – 0,778,  $A/G$  – 0,166 (рис.14).

**Рис.14. Исследование ассоциации полиморфных маркеров  $G(-1082)A$  гена  $IL10$  при СД 1 типа с наличием или отсутствием ДПН**



Этот полиморфный маркер расположен в промоторной зоне гена  $IL10$ . Однако различия в распределении частот аллелей и генотипов в сравниваемых в настоящем исследовании в группах ДПН «+» и ДПН «-» не были статистически значимым различием. Таким образом, полиморфный маркер  $G(-1082)A$  гена  $IL10$  не ассоциирован с ДПН при СД типа 1 у стационарных больных.

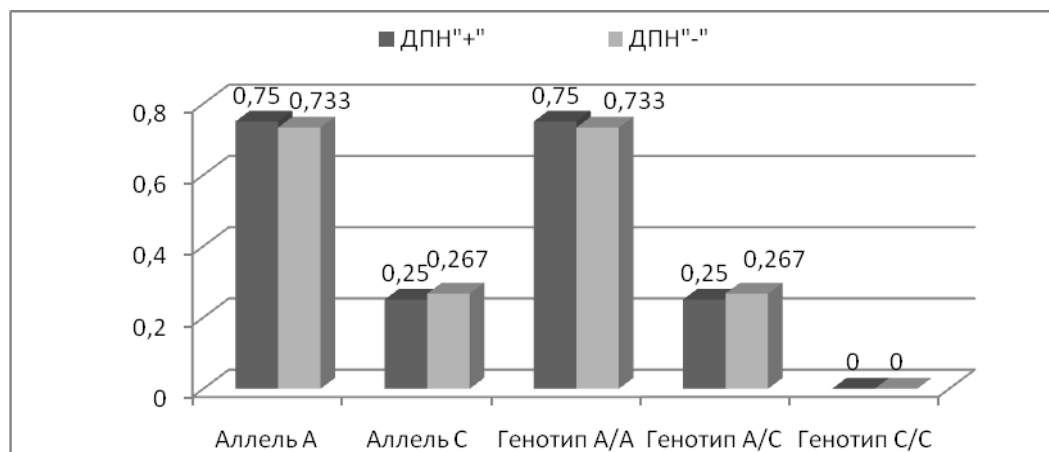
### **7.2. Исследование ассоциации полиморфных маркеров $A(+35)C$ гена $SOD1$ при СД 1 типа с ДПН**

Известно, что неферментативное гликозилирование белка играет немаловажную роль в развитии диабетической полинейропатии. Поэтому, было интересно изучить ассоциацию полиморфного маркера  $A(+35)C$  гена  $SOD1$  с развитием диабетической полинейропатии при СД типа 1.

В настоящем исследовании в группах «ДПН+» и «ДПН-» частота аллеля  $A$  преобладала над частотой аллеля  $C$ , а встречаемость гомозигот  $AA$  – над встречаемостью генотипов  $AC$  (рис.15). При сравнении распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера  $A(+35)C$  гена  $SOD1$  в группах больных СД типа 1 с наличием и отсутствием диабетической полинейропатии, не обнаружено статистически значимых различий (рис.15). Это свидетельствует об отсутствии ассоциации между данным полиморфным маркером и ДПН при СД типа 1 в исследованной выборке больных. В литературе отсутствуют данные об

исследовании ассоциации этого полиморфного маркера с развитием ДПН при СД типа 1 в других популяциях.

**Рис.15. Исследование ассоциации полиморфных маркеров A(+35)C гена SOD1 при СД 1 типа с наличием или отсутствием ДПН**



## ВЫВОДЫ

1. При СД 1 типа распространенность ДПН составила 68,3%, из них субклиническая ДПН – у 45,8%, симптомная ДПН – у 22,5%. Таким образом наиболее часто у больных СД 1 типа выявляется субклиническая стадия ДПН.
2. Длительность СД 1 типа является основным фактором риска развития ДПН. При длительности СД до 5 лет симптомная ДПН выявляется у 6% больных, при длительности СД от 5 до 10 лет – у 14,7% больных, при длительности СД более 10 лет – у 37,8% больных.
3. Кратковременные колебания уровня глюкозы (по показателю Hb A1c) не оказывали влияния на выраженность ДПН.
4. Основным показателем выраженности ДПН является негативная (шкала NIS LL), а не позитивная (шкала TSS) нейропатическая симптоматика.
5. При ЭНМГ наиболее часто изменения регистрируются в икроножном нерве: снижение или отсутствие S-ответа было у 35% и скорости распространения возбуждения (СРВ) – 35% больных, большеберцовом нерве: СРВ – у 32,5% больных, в малоберцовом нерве М-ответ был снижен у 27,5%, СРВ – у 28,3% больных. В первую очередь при диагностике ДПН следует анализировать эти показатели ЭНМГ.
6. Дополнительными факторами риска развития ДПН являются уровень липидов плазмы, наличие ретинопатии, курение. Не выявлено достоверного влияния на риск формирования ДПН пола, роста, веса и ИМТ больных, приема алкоголя.
7. Не обнаружено ассоциации полиморфных маркеров A(+35)C SOD1 и G(-1082)A гена IL10 с развитием диабетической полинейропатии у больных СД 1 типа.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Современная диагностика ДПН должна включать не только клиническую оценку, но и ЭНМГ с тестированием S-ответ и СРВ по икроножному нерву, СРВ по большеберцовому и малоберцовому нерву и М-ответ при стимуляции малоберцового нерва, а так же исследования вариабельности сердечного ритма.
2. С целью профилактики развития ДПН необходимо выявление и коррекция факторов риска: контроль углеводного обмена, нарушения липидного спектра, наличие ретинопатии, курения.
3. При длительности СД 1 типа более 10 лет, осмотр врачом должен проводиться не менее 4 раз в год.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1) Строков И.А., Афонина Ж.А., Строков К.И., Альбекова Ж.С. «Бенфотиамин в лечении диабетической полиневропатии»//Ж. «Медицина», 2008, № 6, с. 50-55.
- 2) Строков И.А., Строков К.И., Альбекова Ж.С. «Лечение диабетической полиневропатии» //Ж. «Лечащий врач», 2009, № 5, с. 17-20.
- 3) Строков И.А., Строков К.И., Альбекова Ж.С. «Тиамин и бенфотиамин в лечении поздних осложнений сахарного диабета» //Ж. «Доктор.Ру», 2009, № 6, с. 14-18.
- 4) Valery V. Nosikov, Igor A. Strokov, Alexei G. Nikitin, Alexei M. Burdennyu, Zhanara S. Albekova, Galina A. Melnichenko «Association of gene with diabetic polyneuropathy in Russian patients with type 1 diabetes»// 20<sup>th</sup> Annual Meeting of Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD, Stockholm, Sweden, 2010, с. 90.
- 5) Базарова А.В., Павлова Н.П., Альбекова Ж.С. «Диабетическая периферическая нейропатия. Патогенез и подходы к терапии болевого синдрома»// Ж. «Вестник эндокринологии», Казахстан, 2007, 1(5) март, с. 3-7.

## Список сокращений

АД	- Артериальное давление
ДАН	- Диабетическая автономная нейропатия
ДПН	- Дистальная симметричная сенсорно-моторная диабетическая полинейропатия
ИМТ	- Индекс массы тела
ЛПВП	- Липопротеиды высокой плотности
ЛПОНП	- Липопротеиды очень низкой плотности
ЛПНП	- Липопротеиды низкой плотности
МАУ	- Микроальбуминурия
РЛ	- Резидуальная латенция
СД	- Сахарный диабет
СРВ	- Скорость распространения возбуждения
ЭНМГ	- Электронейромиография
НbA1c	- Гликированный гемоглобин

NIS LL - Neuropathy Impairment Score Low Limbs-Шкала невропатических нарушений в ногах

TSS - Total Symptom Score