

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ

«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра неврологии и нейрохирургии

К.А. Садоха

**ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕВРОПАТИЯ: ПАТОГЕНЕЗ,
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ДИАГНОСТИКА,
ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ**

Минск БелМАПО

2020

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ

«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра неврологии и нейрохирургии

К.А. Садоха

**ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕВРОПАТИЯ: ПАТОГЕНЕЗ,
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ДИАГНОСТИКА,
ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО

2020

УДК 616.833-031.14:616.379-008.64-092-036.1-07-08(075.9)

ББК 56.12я73

С 14

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 4 от 28.05.2020

Автор

Садоха К.А., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук

Рецензенты:

Астапенко А.Н., Главный внештатный специалист по неврологии Комитета по здравоохранению Мингорисполкома, ведущий научный сотрудник ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», кандидат мед. наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсами медицинской реабилитации и психиатрии ГУ «Гомельский государственный медицинский университет»

Садоха, К.А.

С 14

Диабетическая полиневропатия: патогенез, клинические особенности, диагностика, основные принципы терапии : учеб.-метод. пособие / К.А. Садоха. – Минск. : БелМАПО, 2020 – 30 с.
ISBN 978-985-584-586-8

В настоящем учебно-методическом пособии изложены: введение, патогенез, клинические особенности, диагностика, основные принципы терапии диабетической полиневропатии и заключение.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальностям «Неврология», а также повышения квалификации врачей-неврологов, врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей-эндокринологов, специалистов различного профиля.

УДК 616.833-031.14:616.379-008.64-092-036.1-07-08(075.9)

ББК 56.12я73

ISBN 978-985-584-586-8

© Садоха К.А., 2020

© Оформление БелМАПО, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ	8
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ	10
ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ	16
ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ	21
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	26
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	27

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СД – сахарный диабет

ПНП – полиневропатия

ДПНП – диабетическая полиневропатия

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат

NO – оксид азота

ДН – диабетическая нейропатия

ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия

ВН – вегетативная невропатия

АД – артериальное давление

ЭКГ – электрокардиограмма

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭЭГ – электроэнцефалография

НbA1c – гликированный гемоглобин

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

АЛК – альфа-липоевая кислота

ВВЕДЕНИЕ

В современной медицине среди всех заболеваний сахарный диабет (СД) представляет собой одну из глобальных проблем. Это постоянно увеличивающееся бремя современного здравоохранения, одна из важнейших медико-социальных и наиболее актуальных проблем большинства экономически развитых государств. Связано это с угрожающим ростом данной заболеваемости, риском развития серьезных и опасных для жизни осложнений, снижением качества и продолжительности жизни, высокой летальностью, значимым увеличением затрат общества на данную категорию пациентов. В течение последних нескольких десятилетий число случаев и распространенность СД неуклонно растут во всех регионах земного шара. Данные Международной федерации диабета, опубликованные в Диабетическом атласе в 2019 году, свидетельствуют, что за последние 19 лет предполагаемая распространенность СД 1 и 2 типов среди лиц в возрасте 20-79 лет увеличилась от показателя в 151 млн. до 463 млн. пациентов. Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2030 году количество больных СД превысит 592 миллиона, а к 2040 году предполагается увеличение их числа до 642 миллионов, то есть у каждого десятого из взрослых жителей планеты будет диагностирован СД. При этом отмечается ежегодный рост количества случаев СД. По самым пессимистическим прогнозам, ожидается удвоение показателя заболеваемости во всем мире с 2000 по 2030 год с достижением уровня пандемии. Прогнозируется, что при отсутствии мер эффективной борьбы с пандемией к 2045 году число больных СД достигнет 700 млн. Но проблема состоит не только в распространенности СД, но и в развитии осложнений, которые приводят к снижению качества жизни пациентов, инвалидизации и смерти. Для сахарного диабета характерны раннее развитие и высокая частота сосудистых осложнений: при 2-м типе – макроваскулярных (поражение церебральных, коронарных, периферических сосудов), микроваскулярных (ретинопатия, нефропатия, нейропатия), при 1 типе – микроваскулярных. Особенностью течения СД 2-го типа является наличие хронических осложнений на момент установления клинического диагноза, что усугубляет течение заболевания и затрудняет возможности компенсации. Таким образом, страшен СД прежде всего своим влиянием на органы зрения, сосудистую, кардиальную, ренальную и нервную системы. Предполагается, что к 2030 году именно это системное патологическое действие сахарного диабета выведет его на 7 строчку в перечне причин смерти во всем мире. СД является одним из четырех приоритетных неинфекционных заболеваний, в

отношении которых принятие мер запланировано на уровне мировых лидеров. «Неинфекционная эпидемия», «беспощадный марш заболевания», «тихий убийца» – все эти эпитеты регулярно встречаются в научных и популярных публикациях, посвященных сахарному диабету. К тому же качество жизни пациентов, страдающих этой патологией, резко снижается из-за множества негативных симптомов, которые являются облигатными спутниками диабета. Среди наиболее ранних и распространенных осложнений сахарного диабета следует назвать синдромы поражения нервной системы. Учитывая частоту и полиморфизм неврологических синдромов при СД, многие авторы сделали вывод, что поражение нервной системы является не осложнением, а составной частью клинической картины сахарного диабета. При этом в литературе вряд ли можно найти какой-либо неврологический симптом или синдром, не описанный при СД. Среди многочисленных неврологических проявлений при сахарном диабете периферическая нейропатия, особенно полиневропатия (ПНП) занимает особое место как одна из ведущих причин инвалидности, связанной с выраженным болевым синдромом, ампутациями стопы, падениями и травматизацией. Согласно определению ВОЗ, ПНП – системное заболевание нервной системы, которое характеризуется диффузным поражением периферических нервов. Диагностика синдрома полиневропатии обычно не вызывает затруднений. Характерны четкие дистальные клинические проявления в виде нарушения чувствительности по типу «носков» и «перчаток», двигательных (снижения или выпадения глубоких рефлексов, парезов), вегетативно-трофических расстройств. Диабетическая полиневропатия (ДПНП) в списке неотъемлемых осложнений сахарного диабета стоит на одном из 1-х мест как по распространенности и многообразию приносимых страданий, так и по количеству летальных исходов вследствие ампутаций и безболевых инфарктов миокарда. Согласно статистическим данным, во всем мире ампутация нижних конечностей из-за сахарного диабета происходит каждые полминуты. Каждый год совершается миллион ампутаций по причине СД. Частота полиневропатии среди пациентов с сахарным диабетом составляет, в среднем, около 25%, однако при углубленном клиническом исследовании этот показатель возрастает до 50%, а при применении электрофизиологических методов, вегетативных тестов и количественной оценки чувствительности – до 90%. Тяжелые проявления ПНП встречаются в 5-10% случаев.

Таким образом, диабетическая полиневропатия – это серьезная медико-социальная проблема. Несмотря на современные достижения в области управления этим заболеванием, пациенты с диабетической ПНП подвержены

рisku развития целого ряда опасных для жизни осложнений, которые приводят к увеличению потребности в медицинской и посторонней помощи, инвалидности и чрезмерному стрессу для семьи. Современные возможности ранней диагностики и адекватной патогенетической терапии заболевания позволяют предупредить серьезные осложнения диабетической полиневропатии, инвалидизацию, летальный исход, устранить чувствительные нарушения, выявить пациентов, которым угрожает изъязвление и ампутация стопы, будут способствовать повышению качества жизни больных с ДПНП.

ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Чтобы понимать, как возникают различные симптомы ДПНП, необходимо рассмотреть патоморфологические изменения в ее основе. Периферический нерв содержит двигательные, чувствительные, вегетативные волокна. Тонкие миелинизированные и немиелинизированные нервные волокна ответственны за болевую, температурную и тактильную чувствительность. Вибрационную, проприоцептивную чувствительность, двигательные функции обеспечивают толстые миелинизированные, вегетативную иннервацию – тонкие немиелинизированные волокна. При ПНП возникают морфологические изменения, которые характеризуются либо демиелинизацией, либо аксональной дегенерацией, либо их сочетанием. Диабетическая ПНП – многостадийный процесс, включающий каскад патобиохимических, патофизиологических механизмов. В основе патофизиологии диабетической ПНП – прогрессирующая потеря миелинизированных волокон (сегментарная демиелинизация, периневральная гипертрофия и гиперплазия, аксональная дегенерация, эндоневральное утолщение базальной мембраны капилляров *vasa nervorum*) и как следствие – замедление проведения нервного импульса по волокну. Основные теории патогенеза ДПНП – метаболическая и сосудистая. Поражение нервной системы при диабете – результат сложных многоуровневых метаболических и сосудистых нарушений, однако инициирующий механизм, запускающий данную систему – оксидантный стресс, причиной которого является хроническая гипергликемия. Современные представления о патогенезе осложнений СД свидетельствуют о том, что длительные эпизоды гипергликемии способствуют развитию необратимых структурных изменений в клетках. На основании многочисленных клинических и экспериментальных исследований разработана концепция «гипергликемической памяти» при СД. Дисфункция митохондрий, избыточное генерирование активных форм кислорода ведут к проатерогенным модификациям белков, липидов и нуклеиновых кислот, формируют негативную клеточную память о гипергликемии. Эти изменения в митохондриях в условиях продолжительной гипергликемии приводят к их неспособности производить адекватное количество энергии для работы клеток и при нормальном содержании глюкозы. Нормогликемия данные изменения устранить уже не в состоянии, что и является обоснованием концепции «гипергликемической памяти». Согласно метаболической теории патогенеза ДПНП активация полиолового пути обмена глюкозы, метаболизма сорбитола и фруктозы сопровождается значительным

повышением синтеза сорбитола под действием альдозоредуктазы (накопление сорбитола увеличивается в 7-10раз), что способствует нарастанию гидрофильности клетки и нейротоксичности. В полиоловом альтернативном пути метаболизма глюкоза превращается в сорбитол, потребляет при этом кофактор альдозоредуктазы – никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ), который необходим для регенерации восстановленного глутатиона. Нарушается работа окислительно-восстановительного глутатионового цикла. Этот важнейший внутриклеточный антиоксидант перестает быть доступным в количествах, достаточных для защиты клеток от оксидантного стресса. Снижение образования протеинкиназы С и НАДФ, участвующих в синтезе оксида азота (NO), обладающего выраженным релаксирующим действием на сосуды, способствует развитию оксидантного стресса, вазоконстрикции, хронической ишемии и гипоксии нервных волокон. Метаболическое действие дефицита NO, активация альдозоредуктазы, дефицит НАДФ приводят к ослаблению утилизации свободных радикалов глутатионом и усиливают процессы перекисного окисления в ответ на хроническую гипергликемию. Далее происходит резкое снижение концентрации миоинозитола (источника энергии нерва), демиелинизация волокон, снижение скорости проведения нервного импульса. Активация протеинкиназы С приводит к снижению активности Na^+/K^+ -АТФазы, к стимуляции простагландинов, которые ответственны за вазоконстрикцию. Инактивация Na^+/K^+ -АТФазы, изменение метаболизма фосфоинозотида усугубляют демиелинизацию и нарушение передачи нервного импульса по волокну. Накопление продуктов неферментного гликолизирования белков, дефицит липидов в миелиновой оболочке и витаминов вследствие нарушения их синтеза при ДПНП также способствуют демиелинизации и снижению интраневрального кровотока. Сопутствующая аксональная дегенерация развивается вследствие нарушения образования факторов роста, способствующих защите нейронов, их регенерации. Вышеуказанные механизмы объединяет повышение продукции супероксид-аниона, образующихся из него активных форм кислорода – оксидантный стресс. Метаболические расстройства, изменение уровня энергетических фосфатных субстратов в клетках, утолщение стенки эндоневральных сосудов и нарушение реологических свойств крови при диабете приводят к развитию интраневральной гипоксии. Изменения белковых структур нервного волокна, включая нейрофиламенты и шванновские клетки, также способствуют дегенерации и демиелинизации нервного волокна, нарушению аксонального транспорта, гибели нейронов, эндоневральной гипоксии и микроангиопатии. В основе микрососудистой

теории патогенеза СД лежит гипотеза ишемии-гипоксии нервной ткани вследствие развития микроангиопатии *vasa nervorum* и реологических нарушений. Вышеперечисленные биохимические изменения приводят к снижению продукции оксида азота, синтеза вазодилатирующих простагландинов, увеличению выработки эндотелиальных вазопрессоров, вязкости крови, микротромбообразования, активации ренин-ангиотензиновой системы, уменьшению перфузии *vasa nervorum*, повреждению клеток эндотелия, нарастанию тканевой гипоксии и эндоневрального отека. Все это не только способствует нейрональной дисфункции, но и усиливает активность перекисного окисления, замыкая порочный круг.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Различные варианты диабетической нейропатии (ДН) отличаются по гистологическим изменениям, клинической картине, патогенезу, течению, реакции на лечение, прогнозу. Особенностью СД является нередкая комбинация разных форм поражения периферической нервной системы, поэтому выделить «чистые формы» представляется возможным не всегда. ДН могут быть условно разделены на: 1) фокальные; 2) мультифокальные; 3) диффузные (полиневропатии). В практике чаще используется классификация ДН с учетом стадий ее развития. I. Субклиническая стадия: 1) нарушение электродиагностических тестов (снижение проводимости нервного импульса по чувствительным/двигательным волокнам, уменьшение амплитуды нервно-мышечных индуцированных потенциалов); 2) изменение чувствительных тестов: нарушение вибрационной, температурной, тактильной, проприоцептивной, болевой чувствительности; 3) нарушение функциональных вегетативных тестов: функции синусового узла, ритма сердечной деятельности, изменения зрачкового рефлекса и системы регуляции потоотделения. II. Клиническая стадия ДН: 1) центральная (энцефалопатия, миелопатия); 2) периферическая диффузная нейропатия; 3) вегетативная ДН; 4) фокальная нейропатия. Периферическая диффузная нейропатия – это периферическая (дистальная) симметричная сенсомоторная ПНП: 1) первичная нейропатия мелких волокон; 2) первичная нейропатия крупных нервных волокон; 3) нейропатия мелких и крупных волокон; 4) проксимальная амиотрофия. Вегетативная (автономная) диффузная нейропатия: 1) нарушение зрачкового рефлекса; 2) расстройство систем регуляции потоотделения; 3) автономная нейропатия мочеполовой системы (атония мочевого пузыря и половая дисфункция); 4) вегетативная нейропатия

желудочно-кишечного тракта (атония желудка и желчного пузыря, диарея); 5) автономная нейропатия сердечно-сосудистой системы; 6) бессимптомная гипогликемия. Фокальная (локальная) нейропатия: 1) мононейропатия; 2) множественная мононейропатия; 3) плексопатия; 4) радикулопатия; 5) радикулоплексопатия; 6) нейропатия черепных нервов. В клинической практике обычно используется упрощенная схема выделения 3-х основных стадий ДН: первая стадия соответствует асимптомной нейропатии, которая выявляется при электронейромиографии, количественном исследовании чувствительности и вегетативных тестах; 2-я стадия соответствует легко или умеренно клинически выраженной нейропатии, которую можно выявить при неврологическом осмотре по характерным субъективным и объективным проявлениям; третья стадия соответствует тяжелой нейропатии, которая сопровождается развитием вегетативной недостаточности, выраженного болевого синдрома, сенсорного или сенсомоторного дефекта, инвалидизирующего пациента или существенно ограничивающего его функциональные возможности. Для третьей стадии характерны такие осложнения, как трофические язвы, нейроартропатия и диабетическая стопа. Таким образом, диабетическая нейропатия – это патогенетически связанное с сахарным диабетом сочетание различных синдромов поражения нервной системы, классифицируемых в зависимости от преимущественного вовлечения в процесс тех или иных нервных структур. Чаще в практике врача встречаются периферические ДН. По течению их разделяют на острые (краниальные и другие мононевропатии, радикулопатии, радикулоплексопатии, сенсорные полиневропатии, др.), хронические – дистальную сенсорную, сенсомоторную, вегетативную ПНП, туннельные невропатии. Первые часто бывают обратимыми, могут развиваться на любой стадии диабета, в том числе и на ранней, а их тяжесть плохо коррелирует с уровнем гипергликемии. Они чаще возникают у пациентов с СД 2-го типа, особенно у мужчин среднего и пожилого возраста. Более часто наблюдаются хронические варианты, которые, как правило, возникают у лиц, длительно страдающих СД, имеющих и другие осложнения диабета. Они примерно одинаково часто встречаются у мужчин и женщин с СД 1-го и 2-го типа. Их тяжесть в большей степени соответствует уровню и длительности гипергликемии. По распределению симптомов невропатии разделяют на симметричные и асимметричные. Выделяют и более редкие формы невропатий при сахарном диабете: 1) ПНП при пограничной гипергликемии и нарушении толерантности к глюкозе; 2) гипогликемическую (синдром Джордана); 3) острую сенсорную полиневропатию Элленберга; 4) проксимальную амиотрофию – синдром Брунса-Гарланда; 5) острую и

хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию (синдром Гийена-Барре и ХВДП) при сахарном диабете.

По некоторым данным, полиневропатия наблюдается у 11,3% пациентов с пограничной гипергликемией и у 13% больных с нарушением толерантности к глюкозе. Транзиторная гипергликемическая полиневропатия – быстро обратимая форма ПНП, которая отмечается у пациентов с недавно диагностированным или плохо контролируемым диабетом, возникает на фоне повышения уровня сахара в крови, быстро регрессирует после восстановления эугликемии. Быстрый регресс проявлений полиневропатии свидетельствует о взаимосвязи ее с функциональными и метаболическими нарушениями, а не со структурными изменениями в нервных волокнах. Является ли транзиторная полиневропатия на фоне гипергликемии предвестником более стойкого поражения периферической нервной системы, остается неясным. Гипогликемическая сенсомоторная и вегетативная полиневропатия возникает на фоне повторных эпизодов длительной гипогликемии при неадекватной инсулинотерапии.

Острая сенсорная (болевая) полиневропатия Элленберга характеризуется быстро развивающейся спонтанной интенсивной жгучей или сверлящей болью, которая начинается с дистальных отделов нижних конечностей, со временем распространяется на проксимальные, а иногда и на все тело. Несмотря на выраженные субъективные ощущения, при осмотре чувствительные нарушения обычно минимальны, скорее представлены гиперестезией, чем гипестезией. Двигательные расстройства наблюдаются редко. Мнимая атрофия мышц скорее объясняется кахексией, ограничение движений обычно обусловлено болевым синдромом, а не мышечной слабостью. Ахилловы рефлекс могут оставаться сохранными. Клинические особенности болезни объясняются преимущественным вовлечением тонких волокон. Острая сенсорная болевая ПНП обычно развивается у мужчин с длительно существующим, но не распознанным или плохо контролируемым сахарным диабетом (чаще СД типа 1). В ряде случаев аналогичная клиническая картина проявляется вскоре после диагностики диабета и начала инсулинотерапии, приема пероральных сахароснижающих средств – «инсулиновый неврит». Поражение нервов может быть связано с уменьшением энергетического субстрата в результате резкого снижения содержания глюкозы. Колебания уровня глюкозы в крови могут спровоцировать снижение кровотока по сосудам нервов и ишемию нервных волокон. Полное восстановление после стабилизации уровня сахара в крови является правилом, но происходит в течение 6-24 месяцев, что связывают с завершением регенерации аксонов.

Диабетическая радикулоплексопатия формально не относится к ПНП, характеризуется мультифокальным поражением нервных корешков, спинномозговых нервов и сплетений, преимущественно на пояснично-крестцовом уровне. В прошлом определялась как синдром Брунса-Гарланда, диабетическая амиотрофия, проксимальная диабетическая невропатия, т.д. Этот вариант чаще всего наблюдается у лиц среднего и пожилого возраста, которые страдают СД 2 типа и имеют относительно легкие нарушения углеводного обмена. Вслед за появлением болевого синдрома в течение нескольких дней или недель развиваются слабость и атрофия передних мышц бедра, мускулатуры тазового пояса. Нарушения чувствительности обычно минимальны или отсутствуют. Даже в тех случаях, когда пациенты на тот или иной срок утрачивают способность к самостоятельному передвижению, прогноз относительно благоприятен. Боль обычно проходит в течение нескольких недель, но иногда сохраняется 6-9 месяцев. Парез и атрофия сохраняются многие месяцы. Иногда восстановление занимает несколько лет, а у части пациентов сохраняется резидуальный дефект. Развитие невропатии при этом связывают с аутоиммунным васкулитом.

Самая частая форма невропатии при СД – хроническая сенсомоторная дистальная ПНП, уязвимость нервных волокон при которой четко зависит от их длины. Симптоматика начинается с дистальных отделов нижних конечностей, иннервируемых наиболее длинными волокнами, затем по мере прогрессирования заболевания и вовлечения все более коротких волокон распространяется в проксимальном направлении. Обязательно страдают болевая и температурная чувствительность, что отражает преимущественное вовлечение на начальном этапе тонких волокон (миелинизированных и немиелинизированных). В связи с этим рано развивается и вегетативная ПНП (гипогидроз и сухость кожи, вазомоторные нарушения и снижение температуры на стопах). В меньшей же степени и на более позднем этапе страдают волокна, которые обеспечивают глубокую чувствительность, и еще в меньшей степени – двигательные волокна. Поэтому мышечная слабость и атрофия мышц у большинства данных пациентов либо отсутствуют, либо выражены слабо. В клинической картине доминируют нарушения чувствительности в виде болевых ощущений, онемения, парестезий в нижних конечностях. Парестезии – это ощущения холода, покалывания, жжения, которые могут проявляться спонтанно или при прикосновении. Боль может быть жгучей, режущей, рвущей, пронизывающей, реже – тупой. Часто она отмечается в покое, усиливается в ночное время, нарушает сон. Кожа становится крайне болезненной. В типичных случаях пациент не может выносить прикосновения шерстяного одеяла, а затем и обычного постельного

беля. При осмотре выявляется снижение болевой и температурной чувствительности в дистальных отделах (по типу «носков», «перчаток»), снижение вибрационного чувства (может быть наиболее ранним проявлением полиневропатии), отсутствие или ослабление ахилловых, а на более поздней стадии и коленных рефлексов. Двигательные и чувствительные расстройства на руках всегда выражены слабее, чем на ногах. В более тяжелых случаях чувствительные нарушения выявляются также в передних отделах грудной клетки и живота. Из-за снижения чувствительности пациенты часто не замечают микротравм ног (от тесной обуви, камней и т.д.). Со временем развиваются трофические язвы стоп. При преимущественном поражении мелких волокон глубокие рефлексы длительное время остаются сохранными, несмотря на расстройство поверхностной чувствительности. Вовлечение крупных волокон проявляется нарушением суставно-мышечного, вибрационного чувства, выпадением глубоких рефлексов, сенситивной атаксией, возможно похудание мелких мышц стоп и кистей. В местах давления (например, в области головок плюсневых костей) могут образоваться безболевые язвы, в патогенезе которых имеют значение поражение мелких сосудов, трофические, вегетативные, чувствительные нарушения, а также вторичная инфекция. Вследствие атрофии мышц и деформации стопы происходит увеличение площади контакта подошвы с опорой, что повышает риск травм. Мелкие травмы (в том числе связанные с неправильно подобранной обувью) из-за нарушения болевой чувствительности остаются незамеченными. На фоне сенсомоторной и вегетативной ПНП у 15% пациентов развивается артропатия Шарко, которая проявляется прогрессирующей деформацией голеностопного сустава, суставов стоп. Невропатические язвы и нейроартропатия приводят к выраженной деформации суставов, к вторичному инфицированию с развитием остеомиелита или гангрены, диабетической стопы.

Важное клиническое значение имеет вегетативная ПНП, которая выявляется более, чем в 50% случаев ДН. При СД 1 типа вегетативная полиневропатия возникает в среднем через 2 года после начала заболевания, в то время как при первичной диагностике диабета второго типа ее признаки часто уже присутствуют. Развивается она при поражении волокон, иннервирующих ту или иную систему органов: сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную, мочеполовую, др. По основным проявлениям выделяют различные варианты диабетической вегетативной ПНП: 1) кардиоваскулярный (ортостатическая гипотензия, тахикардия покоя, снижение вариабельности сердечного ритма, вегетативная кардиопатия,

кардиоваскулярная нестабильность при оперативных вмешательствах, уменьшение толерантности к физическим нагрузкам, безболевого ишемия миокарда); 2) гастроинтестинальный (дискинезия пищевода, гастропарез, запоры или диарея, атония желчного пузыря); 3) урогенитальный (нарушение мочеиспускания, лоханочный рефлюкс, эректильная дисфункция, ретроградная эякуляция); 4) судомоторный (сухость кожи, гипергидроз лица при приеме пищи). У пациентов с вегетативной полиневропатией нарушается способность распознавания гипогликемии, что можно объяснить исчезновением симпатoadренальной реакции на гипогликемию вследствие поражения симпатических нервных волокон и денервации мозгового слоя надпочечников. Практические врачи часто не уделяют достаточного внимания ее диагностике, между тем наличие вегетативной полиневропатии – один из важнейших факторов, определяющих неблагоприятный прогноз сахарного диабета, высокий риск инсульта и летального исхода. Установлено, что летальность у пациентов с вегетативной диабетической полиневропатией превышает смертность больных без вегетативной ПНП почти в 5 раз.

Таким образом, при диагностике диабетической полиневропатии необходимо учитывать следующие ее клинические проявления: 1) ирритативно-болевого синдром, преимущественно в стопах и голени, который усиливается в покое, особенно в вечернее и ночное время суток, уменьшается при физической нагрузке (ходьбе); 2) при объективном осмотре – нарушение различных видов чувствительности (на начальной стадии – гиперестезия, затем гипестезия вплоть до анестезии), неприятные и болевые ощущения от любого прикосновения (одежды и постельных принадлежностей), парестезии; 3) судорожный синдром (тонические судороги, преимущественно в икроножных мышцах – *сгапті*, появляющиеся обычно во время резкого выпрямления ног в коленных суставах и усиливающиеся в вечернее и ночное время суток). Могут встречаться и другие симптомы типа беспокойных ног, чувства жжения стоп, пальцев, которые особенно беспокоят ночью.

ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Диагностика диабетической ПНП включает два аспекта: 1) установление диагноза СД; 2) раннее выявление признаков поражения периферической нервной системы у пациентов с диагнозом СД и установление этиологической роли диабета у пациентов с клинически явной полиневропатией. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации, у всех больных СД 1 типа скрининг ДН проводится через 5 лет после выявления заболевания, у пациентов с СД 2 типа – при постановке диагноза, а затем – ежегодно. Обязательно на предмет полиневропатии определяется состояние болевой, температурной, вибрационной и тактильной чувствительности, а также рефлексов. Необходим также тщательный ежегодный осмотр нижних конечностей, стоп. Наиболее опасной и прогностически неблагоприятной является безболевая форма ДПНП, так как именно она предрасполагает к развитию синдрома диабетической стопы, повышает риск ампутации нижних конечностей у пациентов с СД и летального исхода. Поэтому необходимо максимально раннее обнаружение при сахарном диабете снижения различных видов чувствительности, особенно болевой, для своевременной диагностики полиневропатии и выявления пациентов, которым угрожает изъязвление и ампутация стопы. Определение порога болевой чувствительности проводится при помощи атравматической пластиковой иглы. Считается, что нет нарушений, если пациент чувствует укол на всей поверхности исследования. При исследовании необходимо избегать трофически измененных и раневых участков кожи, не допускать ее повреждения. Определение порога температурной чувствительности проводится ручным способом с использованием прибора Tip-Term (периферического температурного анализатора, Германия) с разницей температур между теплым и холодным концами равной 23⁰С. Прибор прикладывается поочередно к различным участкам кожи нижних конечностей, начиная с дистальных отделов, отмечается характер и уровень поражения. Температурная чувствительность считается нормальной, если испытуемый во всех исследуемых точках ощущает разницу температур, которая равняется 23⁰С. Состояние тактильной чувствительности определяется при помощи микрофиламента, обладающего особыми упруго-эластическими свойствами, которые позволяют осуществлять ему давление на квадратный сантиметр поверхности кожи с силой в 10 грамм. Фиксируется чувствительность/нечувствительность к микрофиламенту в 10 точках на стопе: 1 – пяточная, 1 – дорзальная и 8 плантарных – на подошвенной поверхности пальцев и в области проекции

головок плюсневых костей. Филамент держат перпендикулярно горизонтальной плоскости исследуемой зоны, сгибая его таким образом, чтобы оказать давление на поверхность кожи. Чувство давления разгибающегося микрофиламента пациент и должен оценить. Проводится 2-3 таких исследования в одной и той же точке (для точности). Продолжительность каждого исследования – 2 секунды. Выявление у пациента нечувствительности к микрофиламенту свидетельствует о наличии у него высокого риска развития нейропатической трофической язвы. Состояние вибрационной чувствительности у больных СД определяется при помощи градуированного камертона с частотой колебаний 128 Гц. Градуирован камертон в баллах от восьми до 1-го, что соответствует снижению частоты колебаний от 128 до 64 Гц. Показатель вибрационной чувствительности определяют в баллах (по движению шкалы при колебаниях камертона благодаря оптическому феномену). Затем показатели сравнивают с номограммной кривой, отображающей изменение порога вибрационной чувствительности в зависимости от возраста. Методика исследования: 1) камертон прижимают к основанию костных выступов – дистальному концу ногтевой фаланги 1-го пальца стоп и к области проекции проксимальной головки 1-й плюсневой кости и удерживают перпендикулярно к горизонтальной плоскости исследуемой зоны с постоянным давлением; 2) для ориентировки в индивидуальном чувстве вибрации пациента исследование проводят и на запястье (головке лучевой кости), сравнивая полученные данные (в качестве индивидуальной нормы вибрационного чувства) с данными на стопах; 3) пациент не должен видеть, когда и где врач прикасается камертоном. Значение по шкале камертона в момент, когда больной перестает ощущать вибрацию, можно считать порогом вибрационной чувствительности. Для оценки состояния данной чувствительности обычно определяется средняя арифметическая величина двух полученных на стопе баллов. Ввиду высокой медико-социальной значимости вегетативной невропатии (ВН) выявление вегетативной дисфункции – одна из наиболее приоритетных задач современной диабетологии. Существует ряд опросников на предмет вегетативной недостаточности, но все они являются субъективными. Результаты опросников носят ориентировочный характер и не могут быть использованы для верификации диагноза ВН. Для более точной диагностики заболевания применяются инструментальные методы исследования. Наиболее характерными признаками кардиоваскулярной ВН на электрокардиограмме (ЭКГ) являются: дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца T, псевдокоронарный подъем сегмента ST. Однако эти

изменения ЭКГ появляются на поздних стадиях заболевания, когда терапия ВН уже малоэффективна. Для проведения начальной диагностики ВН наиболее широкое распространение получил метод пяти стандартных тестов по Ewing D.J. Этот метод удовлетворяет как клиническим, так и научным требованиям. Первый тест – изменение ЧСС (частоты сердечных сокращений) при медленном глубоком дыхании (6 в минуту). В норме наблюдается ускорение ЧСС на вдохе и урежение на выдохе. Разница между минимальной и максимальной ЧСС в десять ударов и менее (норма >15) свидетельствует о нарушении парасимпатической иннервации сердца. Второй тест – проба Вальсальвы. При повышении внутрилегочного давления (пациент натуживается при дыхании в мундштук, соединенный с манометром, с целью поддержания давления в спирометре на уровне 40 мм рт. ст. в течение 10-15 секунд) в норме ЧСС увеличивается с последующей компенсаторной брадикардией. При нарушении парасимпатической регуляции сердечной деятельности данный феномен выпадает. Величина отношения максимального RR-интервала в первые 20 секунд после пробы к минимальному интервалу RR во время пробы менее 1,2 свидетельствует о наличии у больного ВН. Третий тест Шелонга – ортостатическая проба. Пациент спокойно лежит на спине в течение 10 минут, после чего измеряется артериальное давление (АД). Затем пациент встает, и АД измеряется на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й и 10-й минутах. Снижение АД на 30 мм рт. ст. и более свидетельствует о ВН с нарушением симпатической иннервации (норма <10 мм рт. ст.). Четвертый тест основан на учащении ЧСС при вставании с максимальным значением к 15-му удару, с последующим урежением ритма и с минимальным значением к 30-му удару. Отношение 15-го RR-интервала к 30-му с момента начала вставания при ортопробе ниже 1,0 является диагностическим критерием ВН (норма $>1,04$). Пятый тест – проба с изометрической нагрузкой. При сжатии динамометра в течение 3-х минут до трети максимальной силы руки отмечается подъем диастолического АД. Повышение диастолического АД менее чем на 10 мм рт. ст. свидетельствует о ВН с недостаточной симпатической иннервацией (норма >16 мм рт. ст.). Использование данных тестов считается достаточным для выявления раннего или субклинического поражения вегетативной нервной системы при сахарном диабете, в связи с чем они до настоящего времени применяются как «золотой стандарт» для диагностики ВН. Электрофизиологические методы редко используются в типичных случаях ДПНП. При электронейромиографии определяется скорость проведения импульса по чувствительным и двигательным волокнам периферических нервов. Она снижается до 38-46 метров в секунду по чувствительным волокнам (норма –

54-62) и до 35-40 метров в секунду по двигательным волокнам (при норме – 50-56). Наиболее грубое снижение скорости проведения импульса определяется в дистальных отделах нервов нижних конечностей. При этом могут выявляться признаки и аксонопатии (снижение амплитуды М-ответа), и демиелинизации (снижение скорости проведения по нервным волокнам, увеличение дистальной латенции, изменение F-волн). Снижение скорости проведения по сенсорным и моторным нервам может проявляться уже на ранней стадии развития диабетической ПНП, но в последующем длительное время показатель остается стабильным, тогда как признаки аксонопатии неуклонно нарастают. Существующие клинические шкалы часто малочувствительны, так как они основаны на субъективных ощущениях пациентов и отличаются вариабельностью. Простые числовые шкалы (например, визуальная аналоговая шкала – ВАШ) можно использовать для оценки частоты и тяжести болевого синдрома. Шкала балльной оценки симптомов нейропатии (Neuropathy Symptom Score, NSS) также позволяет определить невропатический компонент боли, его выраженность. Другие способы диагностики невропатических изменений при СД включают Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (Michigan Neuropathy Screening Instrument), который оценивает внешний вид стопы, наличие невропатических трофических язв, состояние рефлексов с ахилловых сухожилий и вибрационной чувствительности с использованием камертона. Шкала неврологических расстройств (Neuropathy Disability Score – NDS) включает оценку болевой чувствительности в ответ на укол специальной иглой, вибрационного чувства, ахилловых рефлексов и температурной чувствительности. Общая шкала неврологических симптомов (Total Symptoms Score – TSS) позволяет определить частоту и интенсивность выраженности симптомов в баллах. Однако большинство шкал основано на субъективных описаниях симптомов пациентами, поэтому они обычно используются для клинических исследований, а не в практической медицине.

Следует помнить, что диабетическая полиневропатия – это всегда диагноз исключения. Необходимо исключить другие возможные причины поражения периферических нервов. Дифференциальную диагностику ДПНП следует проводить с целым рядом заболеваний и патологических состояний, сопровождающихся повреждением периферических нервов. При этом важно исключить первичную воспалительную полиневропатию (особенно хроническую ее форму). Выраженные клинические и электрофизиологические признаки демиелинизации должны побуждать к исключению идиопатической воспалительной полиневропатии, прежде всего, хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ХВДП),

которая может «накладываться» на течение диабетической полиневропатии (вторичной ХВДП). В пользу первичной ХВДП, требующей активной иммунотерапии, могут свидетельствовать проксимальные парезы и значительное повышение белка в цереброспинальной жидкости, особенно при обострении (до 1 г/л). При диабетической полиневропатии этот показатель, хотя и бывает повышенным, редко достигает 1 г/л. У пациентов с ДПП важно исключить и другие возможные причины полиневропатии, например, связанные с алкоголизмом, уреимией, интоксикацией, в том числе солями тяжелых металлов и лекарственными препаратами, васкулитами, дефицитом витамина В12, парапротеинемией, гипотиреозом, генетическими, инфекционными, онкологическими, сосудистыми, профессиональными заболеваниями и т.д. К наиболее распространенным этиологическим факторам ПНП относят сахарный диабет и хроническую алкогольную интоксикацию – около 2/3 всех случаев полиневропатий. ПНП выявляется у 10-75% пациентов с алкоголизмом. Это преимущественно аксональная и по своим клиническим проявлениям сенсо-моторная ПНП. Начало незаметное, в большей мере страдают нижние конечности. Электрофизиологические признаки аксонального поражения можно определить еще до клинической манифестации болезни. При осмотре выявляются признаки дистальной симметричной ПНП. Поверхностная и глубокая чувствительность страдают примерно в одинаковой степени, однако у некоторых пациентов можно выявить преобладание тех или иных расстройств. При внешнем осмотре у больных отмечаются трофические изменения кожных покровов в дистальных отделах нижних конечностей (гиперпигментация, изъязвления), а при рентгенологическом обследовании – выраженные изменения суставов (нейропатическая артропатия). Почти у 1/4 этих пациентов имеются признаки вегетативной дисфункции, что может проявляться ортостатической гипотензией, гипотермией, нарушением зрачковых реакций, импотенцией, а также синдромом сонных апноэ. Частые падения больных с алкогольной полиневропатией могут быть обусловлены сенситивной атаксией, слабостью в дистальных отделах нижних конечностей и/или сопутствующей мозжечковой атаксией. Как правило, у данных пациентов выявляются и другие осложнения алкоголизма – цирроз печени или печеночная энцефалопатия, изменения со стороны почек, сердца, эпилептические приступы, эпилептическая активность при ЭЭГ (электроэнцефалографии), алкогольная дегенерация мозжечка и др. Для этой категории пациентов характерна существенная потеря в массе тела из-за нарушения питания. Сбалансированная диета и добавление витаминов могут даже у пациентов, продолжающих злоупотреблять алкоголем, привести к улучшению состояния

и уменьшению выраженности полиневропатических расстройств. Таким образом, наиболее частые среди вторичных полиневропатий – диабетическую и алкогольную – разделяют по ряду признаков. Если диабетическая ПНП начинается с нарушения болевой и температурной чувствительности по-дистальному типу «носков» (двигательные расстройства, мышечная слабость и гипотрофии не характерны), то дебют алкогольной ПНП, как правило, – это двигательный дефицит, в том числе слабость и гипотрофии мышц. При алкогольной ПНП чувствительные нарушения по типу «носков» появляются после двигательных расстройств, характерны более выраженные трофические изменения и симптомы поражения печени, почек, сердца, мозжечка, эпилептические приступы и пароксизмальная активность при ЭЭГ вследствие алкоголизма.

Таким образом, диагноз ДНПП выставляется на основании характерных жалоб пациента, анамнеза, явных признаков сахарного диабета, объективного неврологического осмотра, снижения болевой, температурной, тактильной, вибрационной чувствительности, реже – и рефлексов, данных электронейромиографии, положительных вегетативных тестов, оценки электрокардиограммы, симпатической и парасимпатической составляющей спектрального анализа при суточном мониторинге сердечного ритма.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Лечебно-профилактические мероприятия при диабетической ПНП складываются из 3-х важнейших компонентов: 1) достижение и поддержание стойкой компенсации сахарного диабета; стойкая нормогликемия в динамике является главным условием успешного лечения диабетической полиневропатии, особенно ее болевых форм; 2) патогенетическая терапия; 3) симптоматическое лечение. В настоящее время достоверно известно, что проведение только этиотропной терапии не позволяет при сахарном диабете предотвратить прогрессирование клинических проявлений полиневропатии. Залогом эффективного долгосрочного лечения ДНПП является использование патогенетического и симптоматического подходов. При этом важна роль препаратов, оказывающих влияние на многие звенья патогенеза заболевания. Перспективным направлением патогенетической терапии диабетической ПНП является использование альфа-липоевой кислоты (АЛК), которая относится к группе тиоловых антиоксидантных средств, способных активировать процессы биосинтеза восстановленного глутатиона – основного компонента систем детоксикации, антирадикальной защиты. Альфа-

липоевая (тиоктовая) кислота ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов, адгезивных молекул и препятствует адгезии лимфоцитов к эндотелию сосудов. Основные биологические свойства АЛК – это активация трансмембранного транспорта глюкозы, процессов окисления глюкозы; уменьшение интенсивности процессов гликирования белка; снижение концентрации жирных кислот в плазме, содержания общего холестерина и его эфиров в крови; повышение устойчивости клеток к гипоксии; антиоксидантный эффект; предупреждение ингибирования активности NO – оксида азота. Благодаря указанным свойствам тиоктовая кислота находит широкое применение в лечении ДПП, так как воздействует на несколько звеньев ее патогенеза. При лечении с использованием АЛК существенный клинический эффект выявляется уже после первых 10 дней внутривенных инфузий. Отмечается уменьшение выраженности невропатической боли, парестезий, крампи. При неврологическом осмотре определяется уменьшение зоны чувствительных расстройств, а при наличии двигательного дефекта – нарастание силы в нижних конечностях. Сравнение результатов показало, что симптомы ПНП регрессировали быстрее у тех пациентов, которые после внутривенной терапии получали курс АЛК в таблетках. После 10 ежедневных инфузий назначается АЛК внутрь по 600 мг в сутки длительно, что предупреждает такие осложнения, как гангрена, изъязвления и ампутацию стопы. Микроангиопатия и гипоксия усугубляют оксидантный стресс, который, в свою очередь, индуцирует нейроваскулярные нарушения, поэтому особенно важным направлением терапии пациентов с диабетической ПНП является использование препаратов альфа-липоевой кислоты с мощным антиоксидантным действием. С целью лечения и предотвращения осложнений СД в экспериментальных и клинических исследованиях активно изучаются тиамин и бенфотиамин. Установлен дефицит витамина В₁ при СД. Поэтому патогенетическая терапия ДПП включает и витамин В₁. Повышение синтеза протеинов под действием витаминов группы В способствует успешной регенерации нервных волокон. На лабораторных моделях боли продемонстрировано, что витамины группы В способны потенцировать эффекты анальгетиков. Показано, что витамин В₁ самостоятельно или в комбинации с витаминами В₆ и В₁₂ способен тормозить прохождение болевой импульсации на уровне задних рогов спинного мозга и таламуса. Тиамин широко используется многие десятилетия при заболеваниях периферической нервной системы. Низкая биодоступность водорастворимых соединений тиамин вследствие их разрушения тиаминазами кишечника при пероральном приеме ограничивает барьер их

всасывания, является серьезным недостатком. Жирорастворимые соединения тиамин лишены этих недостатков и дозозависимо всасываются в кишечнике, не разрушаясь тиаминазой, легко проникают в цитоплазму через клеточные мембраны. Учитывая тот факт, что эффективным является только лечение достаточно большими дозами тиамин, с достижением его высокой концентрации в крови и цитоплазме клеток, липофильные соединения имеют несомненные преимущества в сравнении с их водорастворимыми аналогами. В 1954 году в Японии в лабораториях компании Sankyo ученые искали эффективное средство для лечения болезни бери-бери (тяжелой полиневропатии вследствие недостатка тиамин). Было создано много разных липофильных соединений с тиаминоподобной активностью (получили название «аллителиамин»). Наибольшей биодоступностью и безопасностью (по сравнению с другими аллителиаминами) обладал бенфотиамин – специальная активная формула витамина В₁. Бенфотиамин лучше среди всех аллителиаминов проникает в периферические нервы. Сравнительный анализ биодоступности водорастворимых тиамин и бенфотиамин показал, что именно бенфотиамин обеспечивает наибольшую концентрацию вещества в плазме, эритроцитах, спинномозговой жидкости, печени, периферических нервных волокнах, более длительно сохраняется в организме. Внутриклеточная концентрация бенфотиамин была выше в 120 раз, чем при использовании водорастворимых солей тиамин. Бенфотиамин оказывает различные положительные эффекты при диабетической ПНП: улучшает аксональный транспорт, проводимость, ускоряет миелинизацию, регенерацию нервных волокон и восстанавливает энергетический метаболизм клетки, ингибирует большинство механизмов повреждения нервной клетки, эндотелиоцитов, угнетает процессы перекисного окисления липидов, предупреждает оксидантный стресс, уменьшает боль и парестезии, нормализует чувствительность, ускоряет реабилитацию пациентов. Препарат в комплексном лечении невропатической боли при СД оказывает обезболивающее действие, усиливает эффект других анальгетиков, обеспечивает метаболическую защиту нейронов, сосудов, эндотелия, предупреждает сосудистые осложнения, способствует восстановлению функций и улучшает прогноз. Установлена четкая взаимосвязь между степенью дефицита бенфотиамин и маркерами эндотелиальной дисфункции. Таким образом, витамин группы В, особенно в комбинации с препаратами тиоктовой кислоты обладают множеством важных метаболических и клинических эффектов, традиционно используются в лечении ДНП. Основные группы лекарств для уменьшения диабетической невропатической боли, которые практические врачи рассматривают как препараты первого

выбора, – это антиконвульсанты и местнодействующие средства. Среди антиконвульсантов чаще назначается габапентин. Его эффективность обусловлена блокадой кальциевых и натриевых каналов на пресинаптической мембране аксона, что приводит к снижению ее возбудимости и к блоку проведения импульса по слабомиелинизированным волокнам. Габапентин всасывается через желудочно-кишечный тракт, активируя систему аминокислотного транспорта, что определяет его биодоступность. Эффективную дозу необходимо титровать, ежедневно повышая суточную дозу на 300-400 мг. Он не метаболизируется ферментами CYP450, поэтому хорошо сочетается с другими препаратами. Габапентин (900-1200 мг/сутки) уменьшает высвобождение болевых веществ, возбуждающих аминокислот в перевозбужденных нейронах, включая глутамат, норадреналин и субстанцию P, повышает активность тормозных медиаторов (гамма-аминомасляно кислоты, др.), улучшает сон и настроение на фоне редукции боли.

Для лечения ДППЭ эффективно используется и крем капсаицина путем его втирания в болезненные участки кожи. Это лекарственное средство растительного происхождения, состоит из стандартизированного густого экстракта *Capsici fructus acer* (стручковый или кайенский перец). Обезболивающее действие крема связано с активацией ваниллоидных рецепторов и полимодальных ноцицептивных нейронов, влиянием на обмен вещества P. Это вызывает возбуждение ноцицептивных афферентных клеток, что истощает запасы первично-сенсорного медиатора – субстанции P. Сразу же после нанесения крема появляется жжение и боль. Вслед за активацией ноцицептивных афферентных клеток наступает длительная фаза десенсибилизации, которая сопровождается уменьшением высвобождения вещества P и болевой импульсации в сенсорных афферентных волокнах. Многократное нанесение полосок крема длиной 2 см на пораженный участок кожи с последующим втиранием вызывает устойчивый обезболивающий эффект на протяжении нескольких часов или дней (зависит от частоты нанесения крема). Крем нельзя наносить на поврежденную кожу и слизистые оболочки. Не следует одновременно применять тепло в месте нанесения. Можно длительно его использовать (до 8 недель). 6 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (n=656) показали эффект капсаицина при невропатической боли в сравнении с плацебо. 71,2% пациентов, которые использовали капсаицин, отметили уже на второй неделе терапии значительное улучшение, у 52,5% – через 8 недель боль отсутствовала или была минимальна. Основные принципы профилактики диабетической полиневропатии заключаются в устранении факторов риска: отказ от курения

и алкоголя, обучение пациентов в «Школе диабета» навыкам ухода за стопами и подбора соответствующей обуви. Чрезвычайно важное значение имеет обучение пациентов правильному уходу за стопами. Необходим регулярный самостоятельный осмотр стоп и обуви, правильный выбор носков и обуви, аккуратность при приеме тепловых процедур, педикюре, применение увлажняющих кремов и т.д. Регулярный осмотр стоп без обуви, носков, самой обуви, а также исследование чувствительности должен проводить и лечащий врач. Показано, что такие, казалось бы, очень простые вмешательства уменьшают риск развития синдрома диабетической стопы более, чем в два раза (A.I. Vinik et al., 2000). Следует подчеркнуть важность многофакторной коррекции метаболических параметров (массы тела, АД, HbA_{1c}, гликемии, липидов) с достижением целевых значений. Прогресс в изучении патогенеза сахарного диабета открывает новые возможности терапии ДПНП. Но в связи с патогенетической неоднородностью, клиническим многообразием и стойкостью проявлений лечение данного заболевания становится непростой практической задачей, решать которую должна целая команда специалистов: неврологов, эндокринологов, кардиологов, физиотерапевтов и т.д. Для терапии диабетической полиневропатии в разные годы были предложены различные средства с нейрометаболическим действием, однако в клинической практике наиболее широкое распространение получили препараты альфа-липоевой кислоты и тиамин. Основным механизмом терапевтического действия альфа-липоевой кислоты связывают с ее антиоксидантным эффектом, противодействием окислительному стрессу, усилением кровотока в эндоневрии, снижением риска ишемического поражения нервной ткани и увеличением скорости проведения импульсов по нерву. Основным механизмом лечебного действия тиамина при ДПНП связан прежде всего с его способностью тормозить гликолиз, образование лактата и конечных продуктов гликирования, ослаблением тем самым токсического эффекта гипергликемии, блокированием основных путей гипергликемического повреждения эндотелия, улучшением микроциркуляции. Комбинированное применение этих препаратов позволяет повысить эффективность терапии, прежде всего, уменьшить болевой синдром, значительно улучшить качество жизни и показатели всех видов чувствительности, предупредить осложнения, а также увеличить продолжительность жизни пациентов с ДПНП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диабетическая полиневропатия имеет огромное клиническое значение из-за высокой распространенности и серьезных медико-социальных последствий (хронического болевого синдрома, формирования язв нижних конечностей, что приводит к гангрене и ампутации). У трети больных диабетом развивается дистальная симметричная ПНП, увеличивая смертность и распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и трофических нарушений. Болевые симптомы развиваются у 13-34% больных сахарным диабетом. При этом риск появления болевых невропатических симптомов выраженной интенсивности значительно выше при сахарном диабете 2 типа. Нарушение сна и физиологических функций, раздражительность, депрессия являются последствиями хронических болевых ощущений. Язвенные поражения кожи, диабетическая стопа как осложнения диабетической симметричной полиневропатии могут привести к ампутации, летальному исходу. Невропатические боли, сенсорный дефицит являются предикторами безболевых инфарктов миокарда, кардиальной смерти. Диагностика и клиническая оценка диабетической полиневропатии остаются непростой задачей не только для врачей общей практики, но и для специалистов, принимающих участие в клинических испытаниях, так как симптомы могут часто присутствовать без очевидных проявлений. Поэтому необходим ежегодный скрининг диабетической полиневропатии у больных СД с определением всех видов чувствительности, рефлексов, вегетативных тестов и тщательным осмотром нижних конечностей, стоп, электронейромиографией. Чем чувствительнее методы диагностики мы используем при диабетической полиневропатии, тем выше показатель ее распространенности. Терапия заболевания представляет собой сложную медико-социальную проблему, требующую максимального участия в процессе лечения самого пациента, а также создания окружающими необходимых условий для реабилитации. Гликемический контроль остается основной задачей в предотвращении и задержке прогрессирования диабетической полиневропатии. Залогом эффективного долгосрочного медикаментозного лечения ДПНП является использование патогенетического и симптоматического подходов. Известно, что, чем более приблизились наши представления о патогенезе заболевания к его истинной природе, тем шире наши возможности в области разработки и применения лекарственных средств с модифицирующим воздействием на течение болезни. При этом особенно важна роль препаратов, влияющих на многие звенья их патогенеза. В связи с этим перспективным направлением в терапии ДПНП является использование комбинации витаминов группы В с препаратами альфа-липоевой кислоты, учитывая вышеизложенные их эффекты, что будет способствовать существенному улучшению состояния и предупредит опасные осложнения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ангельчева, О.И. Алкогольная полиневропатия / О.И. Ангельчева // Неврол. Журнал, 2006. – № 1. – С. 51–55.
2. Баринов, А.Н. Вегетативная невропатия при сахарном диабете: клинические проявления, диагностика и лечение / А.Н. Баринов, М.В. Новосадова // Фарматека, 2010. – № 12. – С. 55–61.
3. Бустаманте, Д. Метаболизм альфа-липоевой кислоты в печени при различных формах патологии / Д. Бустаманте, Д. Лодж, Л. Маркоччи и др. // Международный медицинский журнал, 2001. – № 2. – С. 133–142.
4. Верткин, А.Л. Диабетическая автономная нейропатия: диагностика и метаболическая нейропатия / А.Л. Верткин, О.Н. Ткачева, Н.Г. Подпругина [и др.] // Клиническая фармакология и терапия, 2004. – № 4. – С. 4–8.
5. Воробьева, О.В. Алкогольная полиневропатия / О.В. Воробьева, Е.П. Тверская // CONSILIUM MEDICUM, 2005. – Том 7. – №2. – С. 138–142.
6. Глобальный доклад по диабету. – Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 2016.
7. Гурьева, И.В. Возможности метаболической терапии микро- и макро-сосудистых осложнений сахарного диабета: роль таурина / И.В. Гурьева, О.В. Светлова // Эндокринология: новости, мнения, обучение, 2019. – Т. 8. – № 2 (27). – С. 42–49.
8. Данилов, А.Б. Нейропатическая боль / А.Б. Данилов. – М.: Боргес, 2007. – 342 с.
9. Данилов, Ан.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход : руководство для врачей разных специальностей / Ан.Б. Данилов, А. Данилов. – М : «АММПРЕСС», 2012. – 568 с.
10. Данилов, Ан.Б. Диагностика нейропатической боли / Ан.Б. Данилов // Manage pain (Управляй болью), 2018. – № 1 (январь). – С. 49–51.
11. Зиновьева, О.Е. Патогенетическая терапия дисметаболических полиневропатий / О.Е. Зиновьева, Ю.Ф. Казанцева // Международный специализированный научно-практич. журнал «Вестник эндокринологии». – Репринт 2016-2018 гг. – С. 33–40.
12. Курушина, О.В. Полинейропатии при соматических заболеваниях: роль невролога в диагностике и лечении / О.В. Курушина, А.Е. Барулин // РМЖ, 2013. – Т. 21. – № 36. – С. 1843–1848.
13. Левин, О.С. Диагностика и лечение диабетической полиневропатии / О.С. Левин // CONSILIUM MEDICUM, 2010. – Том 11. – № 9. – С. 71–76.

14. Левин, О.С. Полиневропатии. Клинич. руководство / О.С. Левин. – М. : МИА, 2011. – 496 с.

15. Левин, О.С. Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии / О.С. Левин. – М. : МЕДпресс-информ, 2016. – 326 с.

16. Мохорт, Т.В. Диабетическая полинейропатия (патогенез, клиника, диагностика, лечение) : методическое руководство / Т.В. Мохорт, Д.И. Ромейко. – Мн. : ПолиБиг, 2000. – 40 с.

17. Светлова, О.В. Долгосрочное влияние гипергликемической памяти на патогенетические подходы к лечению диабетической полинейропатии / О.В. Светлова, И.В. Гурьева, И.В. Кузина // Трудный пациент, 2012. – Т. 10. – № 1. – С. 14–19.

18. Светлова, О.В. Возможности патогенетического лечения диабетической полинейропатии: эффективность комбинированной терапии препаратами альфа-липоевой кислоты и витаминов группы В у пациентов с сахарным диабетом / О.В. Светлова, И.В. Гурьева // Manage pain (Управляй болью), 2019. – № 4. – С. 21–25.

19. Строков, И.А. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии / И.А. Строков, А.Н. Баринов // Неврол. журн., 2001. – № 6. – С. 47–54.

20. Строков, И.А. Диабетическая автономная кардиоваскулярная невропатия / И.А. Строков, А.В. Зилов, Ж.С. Альбекова и др. // РМЖ, 2011, № 30. – С. 1874–1876.

21. Строков, И.А. Бенфотиамин в клинической практике / И.А. Строков, К.И. Строков, Ж.С. Альбекова // Человек и Лекарство. – Казахстан, 2012. – № 7 (11). – С. 68–72.

22. Терапия альфа-липоевой кислотой (Тиогамма. Научный обзор). – Верваг Фарма ГмбХ и Ко, 2003.

23. Хапалюк, А.В. Бенфотиамин: патогенетическая коррекция эпигенетических механизмов развития дисфункции эндотелия, опосредованных гипергликемией / А.В. Хапалюк // Лечебное дело, 2020. – № 2 (72). – С. 17–23.

24. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care, 2009. – Vol. 32 (Suppl. 1). – P 62–67.

25. Attala, N. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain. – 2010 revision // European Journal of Neurology, 2010. – Vol. 17. – P. 1113–1123.

26. Bitsch, R. Bioavailability assessment of the lipophilic benfothiamine as compared to a water-soluble thiamin derivate / R. Bitsch, M. Wolf, J. Moller [et al.] // Ann Nutr. Metab., 1991. – Vol. 35. – P. 292–296.

27. Boulton, A.J. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association / A.J. Boulton, A.I. Vinik, J.C. Arezzo [et al.] // *Diabetes Care*, 2005. – Vol. 28 (4). – P. 956–962.

28. Brown, J.J. A Comparison of Screening Tools for the Early Detection of Peripheral Neuropathy in Adults with and without Type 2 Diabetes / J.J. Brown, S.L. Pribesh, K.G. Baskette [et al.] // *J. Diabetes Res.*, 2017 : 1467213. Doi : 10.1155/2017/1467213. – Epub. – 2017, Nov. 8.

29. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2020 American Diabetes Association // *Diabetes Care*, 2020. – Vol. 43 (Suppl. 1). – P.1–212.

30. Dyck, P.J.B. Diabetic Radiculoplexus Neuropathies / P.J.B. Dyck // In: J.H. Noseworthy (ed.). *Neurological therapeutics: principles and practice*. – Martin Dunitz, 2003. – P. 2007–2010.

31. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th ed.

32. Gries, F.A. *Textbook of Diabetic Neuropathy* / F.A. Gries, N.E. Cameron, P.A. Low (eds). – Stuttgart:Thieme, 2003.

33. Heinrich, H.C. *Ernährungs-Umschau* / H.C. Heinrich., 1990. – Vol. 37. – P. 594–607.

34. Mason, L. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain / L. Mason, R.A. Moore, S. Derry et al. // *BMJ*, 2004, Apr. 24. – Vol. 328 (7446). – 991 p.

35. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA. Augsburg Survey S2 and S3 / D. Ziegler et al. // *Diabetes Care*, 2008. – Vol. 31. – P. 464–469.

36. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 / Mathers C.D., Loncar D. // *PLoS Med.*, 2006. – Vol. 3 (11) : e442.

37. Sarwar, N. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Emerging Risk Factors Collaboration / N. Sarwar, P. Gao, S.R. Seshasai [et al.] // *Lancet*, 2010. – Vol. 26 (375). – P. 2215–2222.

38. Vinik, A.I. Diabetic neuropathies / A.I. Vinik, A. Mehrabyan // *Med. Clin. North. Am.*, 2004. – Vol. 88. – P. :947–99.

39. Ziegler, D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain / D. Ziegler // *Diabetes Care*, 2008. – Vol. 31. – P. 255–261.

Учебное издание

Садоха Кристина Антоновна

**ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕВРОПАТИЯ: ПАТОГЕНЕЗ,
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ДИАГНОСТИКА,
ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 28.05.2020. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,81. Уч.- изд. л. 1,38. Тираж 50 экз. Заказ 90.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.