

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра геронтологии и гериатрии с курсом аллергологии
и профпатологии

Р.А. Михалюк

**ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ
НЕЙРОПАТИЯ В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО
2020

УДК 616.379-008.64: 616.833-053.9(075.9)

ББК 54.15+56.12я73

М 69

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС государственного учреждения образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования»
протокол № 9 от 20.12.2019

Автор:

Михалюк Р.А., доцент кафедры геронтологии и гериатрии с курсом
аллергологии и профпатологии БелМАПО, кандидат медицинских наук

Рецензенты:

Чернуха Т.Н., заведующий неврологическим отделением № 3 ГУ «РНПЦ
неврологии и нейрохирургии», доктор медицинских наук
*Кафедра клинической фармакологии УО «Белорусский государственный
медицинский университет»*

Михалюк Р.А.

М 69

Диабетическая периферическая нейропатия в
гериатрической практике: учеб.-метод. пособие / Р.А. Михалюк. –
Минск: БелМАПО, 2020. – 33 с.

ISBN 978-985-584-433-5

В учебно-методическом пособии рассмотрена диабетическая периферическая
нейропатия как одно из наиболее часто встречающихся осложнений сахарного диабета у
пациентов старших возрастных групп. Отражены причины, а также особенности
клинических проявлений и течения. Изложены основные направления диагностики, а также
методы терапии с учетом возрастных особенностей пациентов.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих
содержание образовательных программ переподготовки по специальности «Гериатрия», а
также повышения квалификации врачей-терапевтов, врачей-гериатров, врачей-неврологов,
врачей общей практики.

УДК 616.379-008.64: 616.833-053.9(075.9)

ББК.54.15+56.12я73

ISBN 978-985-584-433-5

© Михалюк Р.А., 2020

© Оформление БелМАПО, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	4
Введение	5
Эпидемиология диабетической периферической нейропатии	6
Факторы риска развития диабетической периферической нейропатии	7
Патогенез диабетической периферической нейропатии	7
Классификация и клинические проявления диабетической периферической нейропатии	11
Основные клинические формы и течение диабетической периферической нейропатии	12
Дифференциальная диагностика диабетической периферической нейропатии с другими видами полинейропатий	17
Критерии диагностики диабетической периферической нейропатии и методы обследования	18
Терапия диабетической периферической нейропатии	20
Осложнения и последствия диабетической периферической нейропатии	27
Заключение	29
Список литературы	30

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

БДПН – болевая диабетическая периферическая нейропатия

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ДН – диабетическая нейропатия

ДПН – диабетическая периферическая нейропатия

НС – нервная система

ОР – относительный риск

ПНП – полинейропатия

ПНС – периферическая нервная система

СД – сахарный диабет

СДС – синдром диабетической стопы

ФР – факторы риска

ЦНС – центральная нервная система

ЭНМГ – электронейромиография

НbA1c – гликированный гемоглобин

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность сахарного диабета (СД) во всем мире неуклонно растет, опережая самые пессимистические прогнозы начала века, он по праву назван неинфекционной эпидемией. Так, по данным ВОЗ за 2016 г., число людей с СД возросло со 108 млн. в 1980 г. до 422 млн. в 2014 г.; в настоящее время более 450 млн. страдает данной патологией и, к сожалению, прогнозы неутешительны.

СД по праву можно назвать возрастассоциированной патологией, поскольку распространенность у лиц старше 65 лет составляет более 20%, а половина пациентов с СД 2-го типа – люди в возрасте старше 65 лет, к тому же повсеместно наблюдается «омоложение» СД 2-го типа.

В результате патологических процессов, происходящих при СД, формируются поражения большинства органов и систем организма. К «классическим» осложнениям СД относятся нефропатия, ретинопатия и поражения нервной системы (НС). Осложнения со стороны НС являются одними из самых распространенных и инвалидизирующих, поскольку идет поражение нейронов и их отростков как в центральной (ЦНС), так и в периферической нервной системе (ПНС). Так, эти осложнения ведут к значимому нарушению качества жизни вследствие присутствия частых болевых синдромов, повышению смертности больных с СД за счет кардиальной автономной нейропатии, увеличивают риск падений, особенно у пожилых, а также являются причиной нетравматических ампутаций конечностей при наличии СД.

Диабетическая нейропатия (ДН) – термин, обозначающий патологию нервной системы в клинической или субклинической стадии, которая наблюдается при СД в отсутствие других причин ее развития. Поражение НС при СД может включать все ее отделы: центральные, вегетативные и периферические.

Однако самым распространенным и наиболее частым вариантом, отличающимся большим клиническим многообразием, является поражение периферических отделов НС. Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) – комплекс клинических и субклинических синдромов, характеризующихся диффузным поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате метаболических, сосудистых и других нарушений на фоне СД.

Клинические проявления ДН, обусловленные множественным поражением структур НС, крайне разнообразны, что может имитировать различные заболевания и вести к диагностическим ошибкам. Пациенты с

данной патологией нередко попадают не к эндокринологу или неврологу, а к врачам самых различных специальностей, что затягивает диагностический процесс и сроки назначения специализированной терапии.

Особенно актуальной является эта проблема в гериатрической практике, поскольку полиморбидность и коморбидность пациентов старших возрастных групп, особенности инволютивных изменений, характерные для этой группы пациентов, ведут к атипизму в клинических проявлениях и течении патологии, что часто затрудняет своевременную и правильную диагностику. Возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики нередко способствуют более частым проявлениям побочных эффектов лекарственной терапии, что требует строго дифференцированных подходов к этой группе пациентов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ДПН

Эпидемиологические исследования показывают, что уже при впервые выявленном СД 2-го типа частота ДПН составляет 7,5-10%, возрастая с последующими годами; при длительности СД более 15 лет наблюдается у 50-70% пациентов. Нередко данная патология диагностируется уже при нарушении толерантности к глюкозе и при нарушении уровня глюкозы натощак. У 5% пациентов неврологические нарушения – это первые признаки заболевания и основание для исследования углеводного обмена и диагностирования СД.

По данным различных авторов, распространенность ДПН варьирует от 50% при клиническом обследовании до 90-100% при проведении электронейромиографического исследования (ЭНМГ) у пациентов с длительностью СД более 20 лет.

По данным российского регистра СД, ДПН выявлена в среднем у 33,6% больных СД 1-го типа и у 18,6% больных СД 2-го типа, причем в разных регионах России эти показатели колеблются от 0,1 до 67,2% при СД 1-го типа и от 0,1 до 42,4% при СД 2-го типа. Болевой формой диабетической периферической полинейропатии (БДПН) страдает от 16 до 30% пациентов.

Распространенность ДПН у пациентов с СД 1-го типа выше (54-59%), чем у пациентов с СД 2-го типа (45-47%), хотя при СД 1-го типа клиническая симптоматика проявляется позже (через 3-5 лет).

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДПН

Выделяют модифицируемые и немодифицируемые факторы риска (ФР) развития ДПН. В настоящее время общепризнано, что частота развития ДПН прямо коррелирует с длительностью СД, уровнем HbA_{1c}, значительными колебаниями гликемии, дислипидемией, высоким индексом массы тела, альбуминурией, артериальной гипертензией и курением.

Главный модифицируемый ФР ДПН – гипергликемия, что было доказано в крупных проспективных исследованиях (DCCT, UKPDS). В настоящее время общепризнано, что частота развития ДПН прямо коррелирует с длительностью СД, уровнем HbA_{1c}, значительными колебаниями гликемии. Установлено, что гипергликемия и ее недостаточный контроль, вариабельность уровня глюкозы в крови, играют кардинальную роль, запуская и поддерживая каскад метаболических нарушений. Есть исследования, свидетельствующие о том, что риск ДПН возрастает на 10-15% на каждый ммоль уровня глюкозы натощак или 1% HbA_{1c}.

Однако и другие модифицируемые, так называемые сосудистые ФР, также играют важную роль в течении процесса: артериальная гипертензия, дислипидемия, высокий индекс массы тела, альбуминурия, курение, алкоголизация. Даже уровень витамина Д, как показали исследования, имеет значение в развитии заболевания; во многих исследованиях показана его роль в функционировании НС, связь между низкими уровнями витамина Д и поддержанием хронических болевых состояний, в т.ч. и при диабетической ПНП, т.к. при уровне витамина D в крови менее 10 нг/мл идет поражение клеток поджелудочной железы.

Среди нерегулируемых ФР развития процесса, несомненно, имеет значение стаж СД (14% при длительности до 5 лет и значимое возрастание в последующие годы), пожилой возраст, мужской пол, наследственная отягощенность по полинейропатии, APOE-генотип, гиперактивность гена альдозоредуктазы и другие. Установлено, что даже рост может иметь значение: так, у людей высокого роста патология появляется раньше, что связано с большей длиной аксонов.

ПАТОГЕНЕЗ ДПН

В патогенезе ДПН основную роль играют две группы факторов: дисметаболические и сосудистые (микроангиопатия). Это взаимосвязанные и синергидно действующие механизмы, пусковым моментом которых является гипергликемия, ведущая к поражению периферических невральнх структур при СД, нередко усугубляемое наличием сердечно-сосудистых ФР (рисунок).



*Рис. Патогенез поражения нервных волокон при ДПН
(А.М. Мкртумян, 2015)*

В ходе патогенеза развивается ряд разнообразных процессов (активация полиолового пути окисления глюкозы с внутриклеточным накоплением сорбитола и инозитола, ведущие к гипоксии и ишемии нервов, запуск реакций окислительного стресса, избыточная продукция конечных продуктов гликирования, липидные нарушения, включая дефицит гамма-линоленовой кислоты, повышение активности протеинкиназы С и других протеинкиназ, эндотелиальная дисфункция, дефицит инсулина и С-пептида, являющихся нейротрофическими факторами, активация поли-АДФ-рибозополимеразы и т. д.), ведущих к ишемическим повреждениям нейронов и периферических нервов, что первоначально проявляется функциональными, а затем и морфологическими изменениями в структурах ПНС.

Сосудистые факторы, вызывающие ишемическое повреждение нейронов и невральных структур, являются основной причиной остро развивающихся ассиметричных нейропатий, а метаболические нарушения в нейронах имеют особенно важное значение в формировании симметричных медленно нарастающих нейропатий.

Предполагается, что в патогенезе ДПН можно условно выделить по времени возникновения функциональные и морфологические нарушения. Функциональные изменения развиваются на ранних стадиях нейропатии и полностью или частично обратимы на фоне стабильного гликемического

контроля и/или воздействия средств патогенетической терапии. Так, в исследовании DCCT было отмечено, что на фоне стабильного гликемического контроля именно у пациентов с недавно выявленной ДПН отмечался регресс клинических проявлений. Анатомические или структурные изменения развиваются позже и их регресс практически невозможен.

Одним из ведущих проявлений ДПН является нейропатическая боль, которая может присутствовать на любой стадии развития ДПН – от субклинической до тяжелых, далеко зашедших стадий в сочетании с остеоартропатией Шарко и нейропатически-инфицированными язвами стопы. До сих пор невозможно окончательно ответить на вопрос: почему у одних больных с ДПН присутствует специфический болевой синдром разной степени выраженности, а у других ДПН протекает без него. В целом так называемые «положительные сенсорные симптомы», т. е. боли и парестезии считаются признаком активной дегенерации и нарушения регенерации нервных волокон, в то время как по мере гибели сенсорных волокон нарастают «негативные симптомы» – снижение и утрата различных видов чувствительности. Если исходить из этой гипотезы, то болевой синдром при БДПН рано или поздно должен самостоятельно проходить, уступая место потере чувствительности.

Четких морфологических или функциональных различий периферических нервов у больных с БДПН и безболевой ДПН не выявлено, кроме изменения плотности мелких волокон (внутрикожных и роговичных) при БДПН. Однако какие именно механизмы отвечают за развитие БДПН, до конца неясно. Предположительно генез любой нейропатической боли неспецифичен, сходен при разных заболеваниях, но даже разные механизмы могут вызвать одинаковые симптомы, и у одного и того же пациента таких механизмов может быть множество.

Считается, что при БДПН поражены так называемые мелкие нервные волокна, причем изолированная или преимущественная сенсорная нейропатия мелких волокон может существовать при СД отдельно или до поражения длинных волокон. Однако объяснить болевой синдром исключительно поражением мелких волокон не удастся – у определенного процента больных есть поражение мелких волокон, но нет боли, и наоборот. Парадоксальным остается и существование так называемой «болевого нечувствительной нейропатии» (англ. – «painful painless leg», или «болевая безболевая нога»), при которой сильный болевой синдром сочетается с полной утратой всех видов чувствительности в нижних конечностях.

За последние годы важную роль в генезе БДПН стали отводить иммунным клеткам, микроглии и нейронам ЦНС. Так, клетки микроглии спинного мозга в условиях гипергликемии активируются, вырабатывают большое количество провоспалительных цитокинов, которые могут индуцировать и поддерживать нейропатическую боль; кроме того, повышение концентрации провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли при БДПН (но не при безболевого ДПН) обнаружено в макрофагах.

Определенную роль придают и поражению микроциркуляторного русла, снабжающего кровью нервные стволы: так, при острой инсулиновой нейропатии отмечаются изменения этих микрососудов, близкие к таковым при пролиферативной ретинопатии, с резким повышением проницаемости и нарушением микроархитектоники.

При БДПН задействованы две группы механизмов повышения чувствительности к боли: периферическая сенситизация и центральная сенситизация. Периферическая сенситизация – снижение порога чувствительности периферических окончаний нервов, отвечающих за рецепцию боли, в ответ на воздействие медиаторов воспаления и других перечисленных веществ, продукция которых усиливается при гипергликемии. Поэтому воздействие слабых болевых раздражителей может восприниматься гораздо сильнее (гипералгезия), а неболевых раздражителей – как болевое (аллодиния). Центральная сенситизация обусловлена повышением нейрональной активности и расширением рецепторных полей в спинном мозге, таламусе и сенсорной коре, что также ведет к усилению центральной перцепции боли и ее генерализации, следовательно, к усилению ощущения спонтанных болей, гипералгезии и аллодинии.

В последние годы с помощью магнитно-резонансной томографии и спектроскопии удалось установить, что ДПН сопровождается патологическими изменениями в спинном мозге в виде его субатрофии, изменения кровотока в таламусе (гиперперфузия при БДПН и гипоперфузия при безболевого ДПН), нейрохимическими изменениями, указывающими на нарушение функции таламических нейронов, дисбалансом возбуждающих и ингибирующих нейротрансмиттеров. Особый интерес исследователей привлекают данные об изменении объема и плотности некоторых участков первичной сенсорной коры (задняя центральная борозда больших полушарий), вплоть до фокальной атрофии ее паренхимы, наиболее выраженной именно при болевой нечувствительной нейропатии. Таким образом, накопленные данные указывают на большую роль ЦНС в генезе болевого синдрома при БДПН, что и делает препараты центрального действия ведущими в симптоматической антиболевого терапии этого состояния.

КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДПН

ДПН отличается клиническим полиморфизмом и большим многообразием проявлений, иногда у одного и того же пациента можно видеть сочетание нескольких форм, что затрудняет классификацию.

Существует множество классификаций диабетической периферической нейропатии. Одной из таких классификаций, достаточно часто используемой во врачебной практике, является классификация Р.К. Thomas (1997), основанная на оценке клинических проявлений ДПН.

Так, в соответствии с этой классификацией выделяют множество форм: обратимую (транзиторную) нейропатию, связанную с транзиторными нарушениями в ПНС; генерализованные симметричные нейропатии, типичные и атипичные; фокальные и мультифокальные нейропатии, например, нейропатии краниальных нервов; компрессионные нейропатии (синдром запястного, кубитального, тарзального каналов и пр.); автономные (вегетативные) нейропатии, а также смешанные формы нейропатий.

ДПН представляет собой комбинированное поражение периферических сенсорных, моторных и автономных нервных волокон. Вариант ее развития в каждом конкретном случае зависит от того, какой вид нервных волокон поражён в большей степени: моторные, сенсорные или автономные

В первую очередь в патологический процесс вовлекаются наиболее длинные нервные волокна, поэтому первые симптомы возникают в стопах, далее распространяются вверх. Поражаются как сенсорные волокна малого калибра, так и более крупные. Но в целом характерно более раннее поражение сенсорных нервных волокон малого диаметра, выражающееся в снижении/потере болевой и температурной чувствительности, что повышает риск травматизации стоп и развития синдрома диабетической стопы (СДС).

ДПН отличается клиническим полиморфизмом и складывается из трех групп симптомов: чувствительных, двигательных и вегетативных. Чувствительные симптомы проявляются большим клиническим многообразием, обусловленным поражением различных видов чувствительности (болевой, температурной, вибрационной, проприоцептивной и пр.). Спектр ощущений пациента индивидуален и чрезвычайно широк: от умеренной до нестерпимой острой или тупой боли преимущественно в конечностях самого разнообразного характера (режущей, жгучей, стреляющей, ноющей, сверлящей). Вместе с тем, некоторые пациенты на развитой клинической стадии процесса могут не испытывать боль даже при наличии значимых осложнений (изъязвлении стоп,

нейроостеоартропатии и пр.). Следует иметь в виду, что выраженность боли не коррелирует с тяжестью сенсомоторного дефицита и осложнениями ДПН.

Кроме того, характерными являются проявления гипестезии и гиперестезии (онемение, жжение, чувство «ползания мурашек»), аллодиния (вызванная неболевыми раздражителями боль), а также проявления нарушений температурной, вибрационной и проприоцептивной чувствительности, часто достигающие степени значимой сенситивной атаксии.

Двигательные симптомы проявляются гипо- и арефлексией, слабостью и атрофией дистальных отделов конечностей, нередко с формированием парезов, судорогами крампи, может развиваться нейропатический тремор.

Вегетативные симптомы проявляются различными синдромами, связанными с нарушением вегетативной иннервации внутренних органов (кардиоваскулярными, гастроинтестинальными, урогенитальными, нейротрофическими и пр.)

В ходе развития патологического процесса можно выделить следующие стадии ДПН:

- N0, когда симптомы и признаки отсутствуют;
- N1 субклиническая, когда симптомы отсутствуют, но имеются клинические признаки (чувствительные нарушения в конечностях, снижение или отсутствие ахилловых рефлексов), изменения на ЭНМГ;
- N2 стадия клинических проявлений, легких, умеренных или выраженных, когда сочетаются и симптомы, и признаки ПНП, свидетельствующие о вовлечении в процесс чувствительных, двигательных и вегетативных структур ПНС в различных сочетаниях, изменений на ЭНМГ;
- N3 стадия инвалидизации с наличием осложнений, нарушением трудоспособности и социальной адаптации.

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ И ТЕЧЕНИЕ ДПН

Клиническая нейропатия может протекать в виде болевых (хронических и острых), либо безболевых форм, которые могут проявляться в сочетании с полной или частичной потерей чувствительности. Распространенность болевой ДН зависит от типа диабета – риск развития болевой формы удваивается при СД 2-го типа. Кроме того, у женщин риск болевой формы на 50% выше, чем у мужчин.

Типичный признак болевой ДП – жалобы на боль и гипералгезию в ногах, усиливающиеся ночью и ослабевающие во время ходьбы. Боль может быть постоянной и эпизодической; возникает и локализуется

преимущественно в ногах, чаще всего затрагивая стопы, подушечки стоп, большой палец стопы, дорзальную поверхность стоп и значительно реже – кисти, голени, область пяток. При описании неприятных ощущений пациенты указывают на жжение, покалывание, стреляющие или ноющие боли, онемение в ногах. Эти ощущение могут появляться или усиливаться при соприкосновении ног с одеждой, постельным бельем (аллодиния). Иногда пациенты используют яркие сравнения: бьет электрическим током, горит, колет, пронзает и пр. Интенсивность болевых ощущений может колебаться от слабых симптомов в одном пальце ноги до тягостных симптомов в обеих ногах. В среднем интенсивность боли умеренная – 5-5,5 баллов по десятибалльной шкале.

Хроническая нейропатическая боль присутствует более чем у 20 % пациентов с анамнезом СД > 10 лет. Однако характеристики и тяжесть боли могут меняться по мере развития ДП. Естественное течение болевой ДН флуктуирующее, и у большинства пациентов со временем отмечается самопроизвольное улучшение и даже полное исчезновение боли.

Безболевые формы, особенно на начальных этапах, составляют более 50%. Как правило, они сочетаются с полной или частичной потерей чувствительности, что значимо повышает риск травматизации стоп и развития СДС. Однако эти формы также имеют переменное течение, и на определенных этапах развития процесса могут трансформироваться в болевые варианты.

Хроническая симметричная дистальная сенсомоторная ПНП, связанная с поражением длинных нервных волокон (length-depended neuropathy), является наиболее частым вариантом типичного течения ДПН. К моменту постановки диагноза СД 2-го типа она часто может присутствовать и клинически проявляться уже на латентной стадии (нарушения толерантности к глюкозе); при СД 1-го типа развивается, как правило, не ранее, чем через 3-5 лет от дебюта. Частота увеличивается с возрастом пациента и длительностью течения СД.

Как правило, первично поражает нижние конечности, в последующем вовлекаются руки; типичен симптом «носок и перчаток», часто присутствуют признаки автономной дисфункции (сухость кожи, гиперкератоз и пр.). Характерны болевые симптомы разной интенсивности, чаще умеренные, усиливающиеся к вечеру и ночью; нередко присутствует «ощущение немых ног». Частой жалобой является неустойчивость при ходьбе и поддержании позы вследствие нарушения проприоцепции и снижения глубокой мышечной чувствительности. Эта форма поражения ПНС

ведет к высокому риску падений и травм, а также язвенных дефектов стоп, развития СДС и последующих ампутаций.

У пожилых пациентов может встречаться **острая сенсорная болевая (атипичная) ДПН**. Это сочетание острой болевой симметричной нейропатии, депрессии, инсомнии, а у мужчин еще и эректильной дисфункции; впервые описано М. Ellenberg в 1974 году. Часто сочетается с потерей массы тела. Обычно симптомы возникают на фоне декомпенсации СД или быстрого снижения уровня гликемии.

Острая сенсорная нейропатия начинается остро и подостро, с нестерпимых жгучих болей в области стоп, реже голеней, типична аллодиния, встречается симптом «простыни». Характерно, что чувствительность при этом практически или совсем не снижена, сухожильные рефлексы не изменены, двигательные симптомы в виде слабости или атрофии мышц отсутствуют.

Установлено, что к поражению периферических нервов приводит не только плохой метаболический контроль, но и быстрая коррекция гипергликемии. Одна из разновидностей острой сенсорной нейропатии описана у больных СД1-го типа на фоне резко выраженной декомпенсации и кетоацидоза (нейропатия Элленберга), вторая разновидность – напротив, возникает после начала инсулинотерапии и быстрой нормализации гликемии («острый инсулиновый неврит»), что связано с быстрым снижением гликемии. Выделена особая форма нейропатии, индуцированная лечением диабета, так называемая ятрогенная нейропатия тонких нервных волокон, клинически проявляющаяся остро развивающейся нейропатической болью и/или автономной дисфункцией в течение первых недель так называемого агрессивного лечения СД. Под агрессивным лечением понимается снижение уровня HbA1c свыше 2% за три месяца терапии. Предполагается, что быстрое снижение уровня глюкозы приводит к гемодинамическим нарушениям (артериовенозный сброс), что вызывает эндоневральную гипоксию тонких волокон.

Важнейшим компонентом терапии этой формы является стабилизация гликемии, в генезе обеих форм острой сенсорной нейропатии участвуют резко выраженные колебания гликемии, в связи с чем их можно объединить в единое патогенетическое целое. Острая сенсорная нейропатия – обратимое состояние, которое в большинстве случаев заканчивается самопроизвольным купированием болевого синдрома примерно через 6-12 мес. Не коррелирует со скоростью нервной проводимости.

Диабетическая амиотрофия (проксимальная диабетическая нейропатия, синдром Брунса-Гарланда), более характерна для пожилых пациентов с СД 2-го типа, с длительным стажем заболевания, характерны жалобы на боли в области бедра, затем присоединяется слабость и атрофия, может носить как симметричный, так и ассиметричный характер. Часто сопровождается значительной потерей массы тела. Спонтанное разрешение процесса происходит, как правило, в течение 1,5-2 лет.

Кроме симметричных, в клинической практике могут наблюдаться и **фокальные нейропатии**, такие как краниальная нейропатия с поражением черепных нервов; торакоабдоминальная, когда в процесс вовлекаются корешки спинномозговых нервов; фокальные нейропатии конечностей, так называемые туннельные синдромы, наиболее часто с вовлечением срединного, локтевого, большеберцового нервов.

Автономные нейропатии, как правило, сопровождаются разнообразными симптомами, возникающими на основе нарушения вегетативной иннервации внутренних органов и систем. Поражение автономной НС при СД наблюдается довольно часто. При длительности СД 2-го типа 8-10 лет признаки дисфункции парасимпатического отдела автономной НС отмечаются у 60-65% пациентов старших возрастных групп, комбинированное поражение симпатического и парасимпатического отделов обнаруживаются в 13-15%.

Наиболее частые клинические проявления автономной нейропатии следующие:

- кардиальная форма: синдром денервированного сердца, аритмии, тахикардия покоя, безболевая ишемия миокарда, ортостатическая гипотония, ночная гипертензия (нарушение циркадного ритма артериального давления), увеличение интервала Q-T;
- гастроинтестинальная форма: дискинезия пищевода, нарушение моторики желудка (гастропарез, пилороспазм), нарушение моторики тонкой кишки (диарея, спазмы, запоры), гипомоторная дискинезия желчного пузыря, аноректальная дисфункция;
- респираторные нарушения: апноэ во сне, нарушение реакции бронхов на холодный воздух, нарушение кашлевого рефлекса;
- нарушения терморегуляции: (непереносимость жары), нарушение работы потовых желез (судомоторная нейропатия), гиперангидроз конечностей, гипергидроз лица, шеи, верхней части туловища, ночная потливость;

- уrogenитальная форма: диабетическая цистопатия (атония мочевого пузыря, гипо/гиперрефлексия детрузора), эректильная дисфункция, сухость слизистой влагалища;
- вазомоторные нарушения: (вазоконстрикция/вазодилатация, нейропатические отеки, медиасклероз артерий) и пр.

Наибольшую проблему представляют кардиальная автономная нейропатия, являющаяся фактором увеличения смертности больных СД и поражение периферических автономных нервных волокон, ведущее к развитию атрофических изменений кожи, нарушению микроциркуляции, развитию медиасклероза артерий и формированию остеоартропатии, увеличению риска развития СДС и последующих ампутаций. По данным ряда авторов, автономная нейропатия с момента установления диагноза сокращает продолжительность жизни на 25-50%. Адекватный гликемический контроль является определяющим в развитии и прогрессировании автономной нейропатии.

Нередко у одного и того же пациента может наблюдаться комбинация нескольких различных вариантов нейропатий. С течением времени наблюдается прогрессирование ДПН с вовлечением в процесс больших и малых нервных волокон и распространением симптомов проксимально по типу «носков». Когда симптомы достигают уровня колен, такие же нарушения начинаются в кончиках пальцев рук и также постепенно распространяются вверх. Позже присоединяются моторные нарушения со снижением силы в дистальных отделах рук и ног. У каждого конкретного пациента скорость прогрессирования заболевания зависит от стажа гипергликемии, возраста, наличия гипертензии и гиперлипидемии. По мере прогрессирования нейропатии выраженность болевых симптомов может варьировать и даже исчезать.

Тяжесть, течение и прогрессирование нейропатии зависят от длительности заболевания, возраста, метаболического контроля, наличия сосудистых факторов риска (гипертензии, гиперлипидемии и пр.).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ДПН С ДРУГИМИ ВИДАМИ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

СД является одной из наиболее частых причин развития нейропатии, однако нельзя быть полностью уверенным, что нейропатия при диабете может быть только его следствием. Как показывает практика, примерно в 10-12% случаев могут иметь место полинейропатии (ПНП) другого происхождения. В дифференциально-диагностическом плане в первую очередь надо иметь в виду дисметаболические, так называемые дефицитарные, особенно витаминные (витамины В1, В6, В12, фолиевая кислота, витамин D). Известно, что при длительном приеме (более 5 лет) бигуанидов (а метформин является одним из самых наиболее часто используемых препаратов), развивается дефицит витамина В12, что может вести к развитию ПНП. Кроме того, дисметаболические ПНП могут развиваться на фоне гипотиреоза, уремии, анемии и других причин.

В дифференциально-диагностическом плане надо иметь в виду токсические поражения НС (алкоголь, соли тяжелых металлов, лекарственные препараты и пр.), аутоиммунные (например, хроническая воспалительная демиелинизирующая ПНП на фоне СД встречается в 5-6 раз чаще), воспалительные (васкулиты, ВИЧ-инфекция, саркоидоз, герпесвирусная инфекция и пр.).

У пациентов старших групп развитие паранеопластических ПНП является нередким процессом, например, на фоне карциномы (наиболее часто при раке легкого), миеломной болезни, лейкозов, лимфомы и пр. Кроме того, ПНП нередко развиваются при системных заболеваниях: болезни соединительной ткани, парапротеинемии и пр.

Признаки, которые могут предположительно указывать на другое происхождение процесса, включают:

- развитие и быстрое прогрессирование нейропатии до или на ранней стадии СД;
- формирование нейропатии на фоне хорошо контролируемого СД;
- асимметричный характер поражения;
- значительное поражение проксимальных отделов конечностей, значительное поражение рук.

Вышеперечисленные признаки, малохарактерные для нейропатии при СД, должны стать поводом для углубленного обследования пациента и проведения тщательной дифференциальной диагностики для уточнения характера текущего процесса.

Диабетическая полинейропатия развивается обычно вместе с другими вторичными осложнениями диабета – наиболее часто нефропатией и ретинопатией, которые могут служить подтверждением характера процесса.

Надо помнить, что диагноз ДПН у пациентов старших возрастных групп всегда является диагнозом исключения; в данной ситуации всегда необходимо проведение онкопоиска и других исследований для исключения онкопатологии и других значимых процессов, уточнения причины имеющихся поражений НС.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ДПН И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Критерии диагностики ДПН достаточно просты: наличие СД, продолжительная хроническая гипергликемия, наличие дистальной симметричной полинейропатии, наличие диабетической ретинопатии, нефропатии, исключение других причин нейропатии.

В клинической практике диагноз основывается на результатах обследования неврологического статуса с выявлением специфической неврологической симптоматики, результатах нейрофизиологических исследований.

При исследовании неврологического статуса производится оценка двигательной сферы (сухожильно-периостальные рефлексy, оценка мышечной силы, наличие мышечных атрофий); чувствительной сферы (болевая, температурная, тактильная, вибрационная чувствительность, суставно-мышечное чувство); вегетативных функций с использованием специальных диагностических инструментов.

Для оценки тактильной чувствительности в амбулаторной терапевтической и общей врачебной практике следует использовать Ipswich touch test, реализуемый последовательными прикосновениями к подошвенной поверхности I, III, V пальцев ног с двух сторон. Отсутствие чувствительности более чем при двух прикосновениях позволяет диагностировать ДПН.

Для оценки степени тяжести нейропатии в клинической практике используются специальные диагностические шкалы и опросники: общая шкала неврологических симптомов (TSS), шкала симптомов нейропатии (NSS), Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (MNSI), шкала невропатических нарушений (NIS LL), Шкала NDS (Neuropathy disability score). Для оценки степени выраженности невропатического болевого синдрома наиболее широко используется визуальная аналоговая шкала

(ВАШ). Эти шкалы информативны и достаточно удобны в клинической практике.

Основным методом функциональной диагностики ДПН является ЭНМГ. Она позволяет оценить качественные и количественные характеристики состояния ПНС: характер (аксональный, демиелинизирующий, смешанный; преимущественное поражение сенсорных или моторных волокон), степень поражения невралных структур с анализом скорости проведения нервных импульсов по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов, анализ амплитуды и латентности вызванного кожного симпатического потенциала для симпатических волокон.

В настоящее время используются и другие методы диагностики. Так, панч-биопсия (кожи, икроножного нерва) позволяет с точностью выявить повреждение внутриэпидермальных нервных волокон и их восстановление на фоне проводимой терапии. Однако это инвазивные методы, и они используются более часто при проведении научных исследований.

Приоритет в современной клинической практике отдается неинвазивным методам. Так, в последние годы стал использоваться метод корнеальной конфокальной микроскопии, которая выявляет ранние неврологические нарушения при диабете. Установлена корреляция между плотностью нервных волокон роговицы и интраэпидермальных нервных волокон конечностей. Процессы повреждения и репарации в корнеальном нерве коррелируют с состоянием периферических нервов. Поэтому при первых признаках нарушения углеводного обмена целесообразно выполнение корнеальной конфокальной микроскопии.

При диагностике типичной диабетической ПНП, с учетом симптомов и признаков могут быть следующие варианты:

- возможная: наличие симптомов (онемение, боли, парестезии, жжение в дистальных отделах конечностей) или признаков (дистальное симметричное снижение чувствительности или явное снижение/отсутствие рефлексов);
- вероятная: наличие симптомов и признаков ДПН (два и более критерия);
- подтвержденная ДПН: наличие нарушений проводимости и симптомов и/или признаков нейропатии;
- субклиническая форма: симптомов и признаков нет, но имеются отклонения на ЭНМГ.

Диагноз ДПН правомочен при наличии у больного СД как минимум двух из возможных проявлений: клинических симптомов, нарушения

чувствительности, нервной проводимости, изменения количественных сенсорных тестов или тестов автономной нервной системы.

В соответствии с современными рекомендациями, все пациенты с СД ежегодно должны проходить неврологическое и тщательное клиническое обследование стопы. Оно включает оценку сосудистого статуса, структуры и биомеханики стопы, целостности кожных покровов.

Также рекомендовано, чтобы при каждом визите пациентов с нейропатией к врачу доктор производил визуальный осмотр их ног. Обнаружение отклонений при скрининге служит сигналом для проведения тщательного диагностического обследования, включающего обстоятельный сбор анамнеза, для исключения других причин нейропатии (употребление алкоголя, прием лекарственных средств, характер питания, использование биодобавок, контакт с токсинами, семейный анамнез и т.д.).

ТЕРАПИЯ ДПН

Терапевтические подходы к ДПН являются комплексными и включают следующие направления:

- этиологическое лечение: адекватный гликемический контроль (уровень HbA1c <7%);
- модификация сердечно-сосудистых ФР: артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, отказ от курения, алкоголя и пр.;
- патогенетическая терапия с учетом современных представлений о механизмах развития ДПН;
- симптоматическая терапия, необходимая для улучшения качества жизни пациента: купирование боли, коррекция вегетативных нарушений;
- профилактика поздних осложнений: синдром диабетической стопы, диабетической артропатии и пр.

Этиологическое лечение

Показана необходимость наиболее раннего достижения и поддержания нормогликемии. Предполагается, что существует некий «гликемический порог», превышение которого запускает каскад патологических реакций, ведущих к развитию и прогрессированию ДПН. Было продемонстрировано снижение частоты развития нейропатии, нарушений проводимости по нервным волокнам на фоне компенсации углеводного обмена через 5 лет наблюдений. Важна не только степень гипергликемии, но и ее длительность (DCCT, 1995).

Во многих исследованиях было показано, что длительность и выраженность декомпенсации СД четко коррелирует с тяжестью нейропатии (Rochester Study, 1999). Однако, как показывает практика, при СД 2-го типа

достижение нормогликемии не всегда влияет на торможение или профилактику ДПН, хотя такие корреляции были показаны у части больных с СД 1-го типа (Eurodiab study, 2009). Нормализация гликемии на фоне интенсивной терапии инсулином у пациентов с СД 1-го типа улучшает показатели электрофизиологических тестов; однако у больных с СД 2-го типа подобная закономерность прослеживается не всегда.

Тем не менее, достижение нормогликемии – основное направление в терапии и профилактике ДПН. Ротчерское исследование (Rochester Study, 1999) также подтвердило, что длительность и выраженность декомпенсации СД четко коррелирует с тяжестью нейропатии, также, как и многие другие исследования (DCCT, EDIC и др.) показали, что стабильный адекватный гликемический контроль в течение длительного времени значительно улучшает отдаленный прогноз, снижает вероятность развития ДПН и других поздних осложнений СД.

Модификация сердечно-сосудистых ФР

В настоящее время признано, что частота развития ДПН прямо коррелирует не только с длительностью СД, уровнем HbA1c и значительными колебаниями гликемии, но и с наличием сердечно-сосудистых ФР: дислипидемией, высоким индексом массы тела, альбуминемией, АГ, курением и др.

В исследовании неврологических осложнений при СД (EURODIAB, 2003) было показано, что вероятность развития ДПН статистически значимо повышается при АГ (относительный риск (ОР) 1,5), большой длительности СД (ОР 1,4), гипергликемии и ее колебаниях (ОР 1,4 и 1,3 соответственно), а также курении (ОР 1,3), ожирении (ОР 1,2) и дислипидемии (ОР 1,2). Исследование FIELD показало, что терапия фибратами не только снижала риск возникновения дистальной ПНП, но и приводила к регрессу симптомов на 40% чаще, чем в группе сравнения ($p=0,006$).

Однако, как это ни парадоксально, многие исследования указывают на связь длительного применения статинов и увеличением риска периферической нейропатии.

Хотя количество клинических исследований по оценке роли нормализации артериального давления (АД), дислипидемии, отказа от курения в профилактике и лечении ДПН ограничено, большинство экспертов сходятся во мнении, что достижение целевого АД, контроль уровня липидов (особенно триглицеридов), отказ от курения и употребления алкоголя могут оказать определенный положительный эффект в отношении ДПН.

Таким образом, целесообразность комплексной комбинированной терапии пациентов с диабетической ПНП не вызывает сомнений.

Патогенетическая терапия

До настоящего времени патогенетическая терапия диабетической ПНП остается одним из самых дискуссионных вопросов. Несмотря на то, что в последние годы имеются большие достижения в понимании патогенеза ПНП при СД, до настоящего времени не разработано метода лечения, который стал бы “золотым стандартом” эффективной патогенетической терапии. Поэтому в настоящее время фармакотерапия ДПН больше представлена средствами симптоматической терапии.

Исходя из сложности и многофакторности патогенеза поражения нервной системы при СД, существует значительное многообразие подходов к терапии неврологических расстройств при СД. Показано, что патогенетическая терапия более эффективна у пациентов с легкой и умеренной ДПН в условиях отсутствия или неярко выраженного анатомического дефекта ПНС.

В настоящее время имеется довольно ограниченное количество лекарственных препаратов патогенетической терапии, многие до сих пор находятся на стадии клинических исследований. Так, например, большие надежды возлагались на ингибиторы альдозоредуктазы, снижающие содержание сорбитола в нерве, однако многие препараты этой группы характеризуются низкой эффективностью и токсичностью, исследования в этом направлении продолжаются.

Проводилось исследование эффективности С-пептида, белка, вырабатываемого поджелудочной железой, уровень которого также снижается на фоне СД и предполагалось его влияние на замедление процессов дегенерации нервов и реакций апоптоза. Однако данных о его терапевтическом применении мало и окончательные выводы о его эффективности пока не сделаны. Также проводились исследования с нейротрофическими средствами, в частности исследовались факторы роста нервов, однако однозначного вывода их эффективности не получено, исследования продолжаются. Такие же результаты были получены и при исследовании аминоксидина, направленного на уменьшение гликирования структурных белков и улучшение проводимости по нервным волокнам. Однако исследования были прерваны из-за его токсичности.

В настоящее время в клинической практике используются многие препараты метаболического действия, оказывающие положительное влияние на метаболические процессы в нервной системе. Это препараты разных групп, среди которых наиболее широко используются витаминные препараты (вит. гр. В и др.), периферические вазодилататоры: (пентоксифиллин,

ксантинола никотинат, ницерголин), нейропротекторы (мексидол, эмоксипин, актовегин и др.), нейрометаболики (мельдоний).

Важным патогенетическим направлением терапии ДПН является восстановление анатомической и функциональной целостности нервного волокна, а также улучшение проведения нервного импульса. Ремиелинизация способствует улучшению проводимости, снижению выраженности симптомов, предотвращает прогрессирование нейропатии и улучшает качество жизни пациентов.

В большой степени значительным морфологическим нарушениям невралных структур способствуют дефицитарные состояния (гиповитаминозы). Согласно исследованиям, плазменная концентрация витаминов группы В (особенно В6, В12) у пациентов с СД статистически значимо ниже по сравнению с таковой у лиц без диабета. При наличии микроальбуминурии этот показатель снижается еще более выраженно. Кроме того, в целом, по данным исследований, распространенность гиповитаминозов, и особенно дефицита витамина В12, среди лиц старших возрастных групп значительно выше по сравнению с людьми молодого и среднего возраста. Нередко у пожилых пациентов с СД имеет место высокая частота атрофического гастрита и ассоциированной с ним мальабсорбции кобаламина. Высокий уровень гомоцистеина, обусловленный дефицитом витамина В12, приводит к прогрессированию атеросклероза.

Согласно результатам исследований, длительное лечение СД 2-го типа метформином ведет к дефициту витамина В12. При этом снижение его уровня носит прогрессирующий характер.

Стимулирование процессов ремиелинизации достигается при использовании нейротропных витаминов, коферментов, метаболически активных субстанций. Наиболее широко в клинической практике используются комплексы нейротропных витаминов группы В: В1, В6, В12.

В комплексной терапии диабетической ПНП используются также нейромедиаторные препараты, стимулирующие передачу нервных импульсов по нервным волокнам (ипидакрин, неостигмин, галантамин и др.).

Наиболее перспективным направлением патогенетической терапии является использование препаратов антиоксидантного и антигипоксикантного действия, направленных на купирование реакций оксидантного стресса. Наиболее широко из этой группы используются препараты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты (тиоктацид, тиогамма и др.), которые известны в клинической практике с середины прошлого века. Были получены положительные результаты, наиболее четко проявляющиеся на стадии функциональных нарушений, проявляющиеся в улучшении проводимости по

нерву, уменьшении симптомов ПНП, что было подтверждено клиническими исследованиями (SYDNEY, NATHAN, ALADIN, DECAN, ALADIN II, ALADIN III).

Эффективность проводимой патогенетической терапии определяется многими факторами, такими как дозировка препарата, длительность лечения, периодичность курсов, а также строгим соблюдением рекомендаций врача со стороны пациента. Как правило, курс лечения составляет 2-3 месяца, также требуется проведение повторных курсов 2-3 раза в год, что иногда снижает приверженность пациентов к терапии тем более, что эффект не ощущается мгновенно.

Симптоматическая терапия

Важнейшим направлением лечения ДПН является симптоматическая терапия, направленная на купирование нейропатической боли. Важно определить показания для симптоматической терапии болевого синдрома; так, она назначается при показателе ВАШ > 40мм, а также при нарушениях сна, качества жизни и развитии депрессии.

С целью купирования болевого синдрома используются препараты различных групп, обладающие анальгезирующим эффектом по отношению к нейропатической боли (адьюванты). Условно их делят на препараты первой, второй и третьей линии терапии. Наиболее часто используются антиконвульсанты и антидепрессанты (см. таблицу).

Препараты		Линия терапии по рекомендации медицинской ассоциации, общества или экспертной группы					
		ADA	AAN	EFNS	ICPDN	NeuroPSIG	NICE
Противосудорожные	Прегабалин*	1-я	1-я	1-я	1-я или 2-я	1-я	1-я или 2-я
	Габапентин	2-я	2-я	1-я	2-я	1-я	1-я или 2-я
	Карбамазепин	-	-	-	2-я	Не рекомендовано применять	-
	Вальпроаты	-	2-я	-	-	-	-
Антидепрессанты	Трициклические	1-я или 2-я**	2-я	1-я	1-я или 2-я	1-я	1-я или 2-я
	СИОЗСН						
	Дулоксетин*	1-я	2-я	1-я	1-я или 2-я	1-я	1-я или 2-я
	Венлафаксин	-	2-я	1-я	-	1-я	-
Опиоиды	Трамадол	3-я	2-я	2-я или 3-я	3-я	2-я	3-я
	Оксикодон, морфин	3-я	2-я	2-я или 3-я	3-я	3-я	3-я

С учетом хорошей переносимости и отсутствия лекарственных взаимодействий, средством выбора среди антиконвульсантов у пациентов старших возрастных групп являются габапентин и прегабалин.

Среди антидепрессантов наиболее эффективными средствами купирования нейропатической боли являются amitриптилин, дулоксетин и венлафаксин. Однако назначение amitриптилина, обладающего выраженным антиноцицептивным эффектом, у пациентов старшего возраста может быть проблематичным в связи с наличием множественных побочных антихолинергических эффектов. Поэтому следует использовать дулоксетин и венлафаксин.

Эти группы препаратов назначаются методом титрования, т.е. первоначально назначается минимальная доза, постепенно повышаемая до эффективной терапевтической с учетом степени уменьшения боли, что является чрезвычайно важным и необходимым у пациентов старших возрастных групп, которых следует вести на минимально эффективной терапевтической дозе с целью снижения риска развития возможных побочных эффектов.

Таким образом, для получения антиноцицептивного эффекта требуется время (иногда до 2-3 недель), что необходимо объяснить перед началом терапии, поскольку большинство пациентов ожидают немедленного и полного исчезновения боли уже после первого приема препарата. Нередко, при недостаточной эффективности одного препарата приходится комбинировать препараты различных групп; наиболее часто антиконвульсанты и антидепрессанты. В тяжелых случаях, когда антиконвульсанты и антидепрессанты не дают желаемого эффекта, выраженность болевого синдрома продолжает оставаться высокой, допустимо использование препаратов третьей группы (опиоидов).

С практической точки зрения пример алгоритма лечения большого БДПН с учетом возможности комбинированной терапии и замены препаратов может выглядеть следующим образом.

Вначале следует определить исходную выраженность болевого синдрома (по ВАШ от 0 до 10). Затем пациенту назначают начальную терапию прегабалином или габапентином, постепенно увеличивая его дозу до средней терапевтической, при необходимости – до высшей или до максимальной переносимой дозы. Через 1 месяц вновь оценивают выраженность боли в баллах по ВАШ. Если интенсивность боли составляет до 3 баллов, то терапию целесообразно продолжать без изменений. Если интенсивность боли уменьшилась только до 4-5 баллов, то к лечению следует

добавить антидепрессант (например, дулоксетин в соответствии с его режимом дозирования).

Если же при контрольной оценке через 1 месяц интенсивность боли на монотерапии антиконвульсантом уменьшается только до 7 баллов или если пациент не переносит данный препарат, то необходимо постепенно отменить его (высшую дозу отменяют в течение 2–3 недель, меньшие дозы – за пропорционально более короткий период) и назначить другой препарат.

Несмотря на то, что препаратов, которые могут использоваться у пациентов с БДПН, довольно много, купировать болевой синдром с помощью монотерапии удается далеко не у всех. Кроме того, больной может не переносить полную терапевтическую дозу препарата. Все это диктует необходимость использования комбинированной терапии. Комбинации препаратов следует составлять из препаратов с разным механизмом действия (из разных фармакологических групп, например, антиконвульсанты с антидепрессантами), разным спектром побочных эффектов во избежание их усиления и не вступающих в лекарственные взаимодействия между собой.

Клинических исследований, в которых сравнивались бы различные комбинации между собой, крайне мало, поэтому судить о том, какая из них является наиболее эффективной и безопасной, не представляется возможным. То, что комбинации действительно эффективнее купируют болевой синдром, чем монотерапия, не вызывает сомнения. Однако при использовании практически любой комбинации не удастся избежать той или иной степени усиления угнетающего действия на ЦНС (седация), что необходимо учитывать при проведении терапии.

Нестероидные противовоспалительные препараты не должны использоваться для лечения нейропатической боли при ДПН, поскольку их эффективность ограничена, а риск серьезных побочных эффектов, особенно у пациентов старших возрастных групп, очень высок.

Все препараты симптоматического действия влияют на те или иные патогенетические механизмы формирования хронического болевого синдрома, обладают дозозависимым эффектом и, во избежание рецидивов боли, назначаются в течение длительного периода времени.

В качестве симптоматической терапии могут использоваться и другие средства. Это препараты для местного применения: мази, пластыри с капсаицином, лидокаином, трансдермальные терапевтические системы с местными анестетиками. Могут также быть эффективными интрадермальные инъекции микродоз ботулотоксина в область тыла стопы (значительное снижение боли).

Используются также и немедикаментозные методы лечения болевой ДПН: чрескожная электростимуляция нервов, транскраниальная магнитная стимуляция, нейростимуляция с помощью электроакупунктуры, гипербарическая оксигенация, психотерапия (когнитивно-поведенческая), биологическая обратная связь, кинезотерапия, а также некоторые другие физические методы лечения (магнитотерапия, электрофорез, ДДТ, лазеротерапия и пр.).

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПОСЛЕДСТВИЯ ДПН

ДПН имеет крайне негативные последствия. Так, развитие болевой формы значительно ухудшает качество жизни больных, способствует развитию тревоги, депрессии и нарушений сна. Результатом ДПН является нарушение координации и неустойчивость при ходьбе вследствие поражения проприоцепции и снижения мышечной чувствительности, что значительно увеличивает риск падений пациента, ведущих часто к крайне негативным осложнениям, а иногда и к летальному исходу, особенно у пожилых.

Диабетическая автономная кардиальная нейропатия определяет более высокую смертность больных, риск летальности увеличивается в 2-2,5 раза, особенно у пациентов старших возрастных групп на фоне полиморбидности и коморбидности.

Прогрессирование ДПН может стать причиной парезов и слабости мышц, что ограничивает подвижность. Поражение черепно-мозговых нервов приводит к параличам лицевых мышц и зрительным расстройствам. Сопровождающие ДПН вегетоциркуляторные расстройства часто осложняются трофическими язвами и гангреной, что является показанием для ампутации ног. Также одним из наиболее тяжелых осложнений ДПН является нейропатическая кахексия, сопровождающаяся похудением, сенсомоторными нарушениями и многочисленными патологиями внутренних органов.

Наличие сенсорной нейропатии является основным причинным фактором развития изъязвления и инфекции на ногах. При более тяжелом течении нейропатии может развиваться СДС, а также деформирующая артропатия (стопа Шарко), что ассоциируется с многократным ростом риска ампутации нижних конечностей и инвалидизации и лежит в основе 50-70% всех нетравматичных ампутаций у больных с СД.

СДС является наиболее опасным осложнением ДПН. Роль нейропатии как этиопатогенетического фактора развития язвенных дефектов стоп и остеоартропатии (стопа Шарко) подтверждена многочисленными

исследованиями. Вместе с этим, показано, что образование язвенного дефекта у пациентов с выраженным неврологическим дефицитом не происходит спонтанно, а нередко является результатом дополнительного воздействия внешних и/или внутренних факторов на нейропатическую стопу.

К внешним факторам, способствующим развитию данных осложнений, относятся тесная обувь, механические и термические внешние воздействия. Внутренние факторы во многом обусловлены повышенным подошвенным давлением, образованием участков оmozолелостей, формированием деформации пальцев и стопы в целом.

Специальные программы обучения, активного наблюдения больных группы высокого риска развития язвенных дефектов, специализированная подиатрическая и терапевтическая помощь, ортопедическая обувь существенно уменьшают частоту язвенных дефектов и ампутаций нижних конечностей у больных СД.

Вероятность развития осложнений ДПН выше у больных СД, часто нарушающих режим питания и приема гипогликемических препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, периферическая нейропатия – одно из самых частых осложнений СД. Наличие ДПН определяет высокий риск летальности, развития болевой симптоматики, образования язвенных дефектов стоп и последующей ампутаций нижних конечностей, а также значительно нарушает качество жизни больных.

ДПН развивается на фоне метаболических и микрососудистых нарушений, провоцируемых хронической гипергликемией и значительно усугубляемых наличием факторов сердечно-сосудистого риска. Клинические проявления ее крайне разнообразны, нередко имитируют различные заболевания, что является причиной обращения к врачам многих специальностей. Диагноз нейропатии не может быть установлен без тщательного клинического обследования пациента. Отсутствие симптомов нейропатии не всегда исключает факт ее наличия, она часто может протекать бессимптомно.

Постановка диагноза основана на сборе соответствующего анамнеза и данных неврологического обследования, в ходе которого обнаруживают поражение периферических невралных структур. Скрининг ДПН необходимо проводить у всех больных СД 2-го типа с момента диагностики диабета и среди больных СД 1-го типа спустя 3 года от дебюта заболевания.

Важнейшим направлением терапии, способным снизить частоту и замедлять прогрессирование ДПН, является установление хорошего контроля над уровнем сахара в крови, что является и предиктором эффективности патогенетической и симптоматической терапии.

Симптоматическое и патогенетическое лечение, направленное на разные звенья патогенеза, улучшение трофики нервной ткани, ремиелинизацию поврежденных нервных волокон, снижение проявлений нейропатической боли могут во многом улучшить качество жизни пациентов, значительно уменьшая негативные проявления патологического процесса.

Язвенные дефекты стоп у больных СД представляют большую медицинскую и социально-экономическую проблему в связи с высокой частотой ампутаций нижних конечностей, летальностью и большими финансовыми затратами на ведение данной категории больных. Поэтому своевременная (ранняя) диагностика, которая должна проводиться уже на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи, эффективное лечение ДПН является основой профилактики поздних осложнений СД и улучшения качества жизни пациентов. Кроме того, чрезвычайно важным является регулярный осмотр стоп с целью выявления деформаций, повреждений, а также обучение пациентов правилам ухода за стопами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом : клинические рекомендации (8-й выпуск) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майорова [и др.] // Сахарный диабет, 2017. – Спецвыпуск 1. – С. 2–111.
2. Болевые полинейропатии / Е.А. Антипенко, Д.В. Седышев // РМЖ, 2017 – № 21, – С.1543–1547.
3. Галстян, Г.Р. Диабетическая нейропатия: Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / Г.Р. Галстян ; под ред. академика РАН И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М. : Медицинское информационное агентство, 2017. – С. 608–628.
4. Гурьева, И.В. Комплексная терапия болевого синдрома у пациентов с диабетической полинейропатией / И.В. Гурьева, Е.С. Марченкова // РМЖ, 2015. – № 27,– С. 1649–1652.
5. Дедов, И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный диабет, 2017. – № 20 (1). – С. 13–41.
6. Диабетическая нейропатия : учебное пособие / В.Н. Храмин, И.Ю. Демидова, И.Н. Староверова [и др.]. – М. : Издательский дом Видар-М, 2012. – 128 с.
7. Диабетическая нейропатия: что должен знать терапевт поликлиники / Н.О. Ховасова, А.В. Наумов, А.Ю. Магомедова [и др.] // Амбулаторный прием, 2016. – № 2 (5). – С. 60–63.
8. Мкртумян, А.М. Возможность применения препарата Кокарнит при лечении диабетической полинейропатии. Эффективная фармакотерапия / А.М. Мкртумян, Т.Н. Маркова, С.В. Подачина // Эндокринология, 2017. – № 4. – С. 6–10.
9. Оптимизация ведения пациентов с диабетической полинейропатией с помощью дисциплинарного подхода / В.А. Парфенов, В.А. Головачева, В.В. Фадеев [и др.] // Медицинский совет. Неврология, 2017. – № 15. – С. 71–79.
10. Прощаев, К.И. Избранные лекции по гериатрии / К.И. Прощаев, А.Н. Ильницкий, С.С. Коновалов ; под ред. член-корр. РАМН В.Х. Хавинсона. – СПб : Прайм-ЕВРОЗНАК, 2008. – 778 с.
11. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена. Эндокринология по Вильямсу / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко, : Рид Элсивер, 2010.

12. Современная фармакотерапия диабетической полинейропатии / коллектив авторов. – М : Издательство АНО Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов, 2017 – 48 с.

13. Старостина, Е.Г. Сахарный диабет и психические расстройства ; в кн. : Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. академика РАН И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М. : Медицинское информационное агентство, 2017. – С. 705–743.

14. Строков, И.А. Взгляд невролога и эндокринолога на вопросы лечения диабетической полинейропатии - Строков И.А., Строков К.И., Албекова Ж.С. // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия, 2011. – № 4. – С. 34–41.

15. Эндокринология : Национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко, 2014. – 400 с.

16. . Diabetic neuropathy : a position statement by the American Diabetes Association / R. Pop-Busui, A.J.M. Boulton, E.L. Feldman, V. Bril, R. Freeman [et al.] // Diabetes Care, 2017. – Vol. 40. – № 1. – P. 136–154.

17. Benbow, S.J. Painful diabetic neuropathy / S.J. Benbow, I.A. MacFarlane // Baillieres Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., 1999. – Vol. 13 (2). – P. 295–308.

18. Diabetic neuropathies: diagnosis and management / G. Deli, E. Bosnyak, G. Push [et al.] // Euroendocrinology, 2018. – Vol. 98. – № 4. – P. 267–280.

19. Diabetic neuropathy / A. Vinik, M. Nevoret, C. Casselini, H. Parson // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am., 2015. – Vol. 42. – № 4. – P. 747–787.

20. Diabetic peripheral neuropathy may not be as its name suggests: evidence from magnetic resonance imaging / S. Tesfaye, D. Selvarajah, R. Gandhi [et al.] // Pain., 2016. – Vol. 157. – P. 72–80.

21. DiPreta, J.A. Outpatient assessment and management of the diabetic foot / J.A. DiPreta, // Med. Clin. North Am., 2016. – Vol. 98. – № 2. – P. 353–373.

22. Ellenberg, M. Diabetic neuropathic cachexia / M. Ellenberg // Diabetes., 1974. – Vol. 23. – № 5. – P.418–423.

23. Enhanced glucose control for preventing ant threatening diabetic neuropathy / B.C. Callaghan, A.A. Little, E.L. Feldman [at al.] // Cochrane Database Syst. Rev., 2012 Jun. – Vol. 13 (6) : CD 007543.

24. Gibbons, C.H. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy / C.H. Gibbons, R. Freeman // Ann. Neurol., 2010. – Vol. 67. – № 4. – P. 534–541.

25. Global Report on Diabetes of WHO, 2016.

26. http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/КП_неврология%

27. Long-term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency : randomised placebo-controlled trial / J. De Jager, A. Kooy, P. Leher, M.G. Wulffelé [et al.] // *BMJ.*, 2010. – Vol. 340. – P. 2181.

28. Singh, R. Diabetic peripheral neuropathy: current prospective and future directions / R. Singh, L. Kishore, N. Kaur // *Pharmacol. Res.*, 2014. – № 4. –Vol. 80. – P. 21–35.

29. Tesfaye, S. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy / Tesfaye S., Boulton A.J., Dickenson A.H. // *Diabetes Care.*, 2013. – Vol. 36. – P. 2456–2465.

30. The ALADIN III Study Group. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxydant alfa-lipoic acid. A 3-week multicenter randomized controlled trial / D. Ziegler, M. Hanefeld, K. Ruhnau [et al.] // *Diabetes Care*, 1999. –Vol. 22. – P. 1296–1301.

31. Thomas, P.K. Classification of the diabetic neuropathies : textbook of diabetic neuropathy / ed. by F.A.E Griegs, P.K. Thomas, [at al.]. – Stuttgart : Thieme, 2003. – P. 175–177.

32. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxydant thioctic acid (alfa-lipoic acid): a two-year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II) Alfa-lipoic acid in diabetic neuropathy / M. Reljanovic, G. Reichel, M. Lobisch [et al.] // *Free Radical Reseach*, 1999. – Vol. 31. – P. 171–179.

Учебное издание

Михалюк Раиса Александровна

**ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ
В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 20.12.2019. Формат 16x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,00. Уч.- изд. л. 1,52. Тираж 70 экз. Заказ 42.

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.

