

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ДИСТАЛЬНАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ

Демидова И.Ю., Храмин В.Н., Игнатова О.Ю.

Кафедра эндокринологии и диабетологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

Нейропатия – одно из самых частых хронических осложнений сахарного диабета (СД), выявляемое почти у 50 % пациентов [27, 50, 77, 166]. Клинические проявления широко варьируют и могут затрагивать разные специальности - от дерматологии до подиатрии, от урологии до кардиологии. Диабетическая нейропатия (ДН) - наличие симптомов и/или признаков дисфункции периферической нервной системы у лиц с СД при исключении других возможных причин [23]. Диагноз нейропатии не может быть установлен без предварительного и тщательного клинического обследования, при этом отсутствие симптомов не говорит об отсутствии нейропатии, поскольку часто встречается бессимптомная нейропатия. Важность исключения других причин развития ДН была подчеркнута в Рочестерском исследовании, в котором примерно 10% больных СД имели нейропатии другой, не связанной с СД, этиологии [50]. Диагноз ДН правомочен при наличии минимум двух отклонений (наличие симптомов, нарушение чувствительности, нарушение нервной проводимости, изменения количественных сенсорных или автономных тестов) [54].

В последние годы было предложено множество классификаций поражения периферической нервной системы при СД [21]. Наиболее приемлема классификация, предложенная Thomas PK [151, 152].

Классификация диабетической нейропатии

- Обратимая нейропатия
- Гипергликемическая нейропатия
- Генерализованная симметричная полинейропатия (диабетическая полинейропатия)
- Хроническая сенсомоторная нейропатия (дистальная симметричная полинейропатия)
- Острая болевая нейропатия
- Автономная нейропатия
- Фокальные и мультифокальные нейропатии
- Нейропатия краниальных нервов
- Тораколумбальная радикулонейропатия
- Фокальные нейропатии конечностей
- Проксимальная моторная нейропатия (амиотрофия)
- Сосуществующая хроническая воспалительная демиелинизирующая нейропатия

Адаптировано из: Thomas PK. [151, 152]

Цель настоящего обзора проанализировать накопленные данные, касающиеся именно диабетической дистальной полинейропатии.

Хроническая сенсомоторная полинейропатия (дистальная симметричная полинейропатия, диабетическая полинейропатия (ДПН)) — самая частая форма ДН, она диагностируется у 7,5-10 % пациентов с впервые выявленным СД 2 типа [92, 107, 110, 153].

Необходимо принять во внимание, что до 50 %

пациентов имеют бессимптомную форму, а 10-20% имеют выраженную болевую симптоматику, требующую лечения. Безусловно, бессимптомное течение диабетической полинейропатии представляет серьезную проблему, но и наличие специфических симптомов не гарантирует установление верного диагноза и назначение адекватной терапии. Многие пациенты выпадают из поля зрения специалистов, а, учитывая тот факт, что именно ДПН лежит в основе 50-75% всех нетравматичных ампутаций, позже здравоохранение получает большинство этих пациентов обратно в виде потенциальных ампутантов. Сенсомоторная нейропатия часто сопровождается автономной дисфункцией. Более того, растет количество данных, свидетельствующих о том, что полинейропатия является не только предиктором развития синдрома диабетической стопы (СДС), но и смертности [29].

Эпидемиология ДПН

Поскольку в эпидемиологических исследованиях используются различные методы диагностики ДПН, трудно оценить информативность полученных данных и сделать однозначные выводы. Однако можно сформулировать основные вопросы, интересующие клинициста: 1) распространенность ДПН; 2) частота болевой нейропатии; 3) зависимость частоты развития ДПН от длительности заболевания, степени гликемического контроля.

Данные по распространенности ДПН широко варьируют, четко можно утверждать, что цифры зависят от длительности СД, возраста обследованных и используемых диагностических инструментов. Большинство исследователей считают, что истинная распространенность ДПН в целом в популяции больных СД составляет около 30-34% [58, 61, 83, 86, 144, 162, 166]. При впервые выявленном СД она составляет 7,5%-10% и возрастает по мере увеличения длительности заболевания. При длительности СД более 25 лет ДПН выявляется более чем у 50% больных [92, 107, 110].

Частота болевой нейропатии по данным исследований варьирует от 3 [133] до 32% [170]. Показательны результаты исследования Davies M. и соавторов [35]. По данным не специфического опроса жалобы на болезненные ощущения предъявляли до 63.8% пациентов. При детальном обследовании и анализе жалоб (Toronto Clinical Scoring System, Neuropathic Pain Scale, Neuroqol) распространенность болевой ДПН среди больных СД 2 типа составила 26,4%. При этом, только у 19.0% была выявлена «истинная» болевая ДПН и у 7.4% боли носили смешанный характер, у 36.8% пациентов боли не являлись нейропатическими, а в 36.8% случаев наличие болей не подтвердилось. Таким образом, наглядно продемонстрирована необходимость более детального анализа жалоб пациента и необходимость качественного клинического обследования. При анализе выраженности болевой симптоматики по шкале NPS в 80% случаев боль была расценена как умеренная или выраженная и только у 20%

Таблица 1. Стадии ДПН по Boulton AJM (23)

Стадия нейропатии	Характеристика
Нет нейропатии	Симптомов и признаков нет
Клиническая нейропатия	
Хроническая болевая форма	Наличие симптомов, усиливающихся к вечеру: жжение, острая боль, покалывание; отсутствие или нарушение чувствительности и снижение или отсутствие рефлексов
Острая болевая форма	Симптомы сходны с хронической болевой формой, но более выражены, может наблюдаться гиперестезия, может быть ассоциирована с началом инсулинотерапии и неудовлетворительным контролем СД, нарушения чувствительности минимальны или отсутствуют
Безболевая форма в сочетании с полной или частичной потерей чувствительности	Симптомов нет или имеется онемение стоп, снижение болевой и температурной чувствительности, снижение или отсутствие рефлексов
Поздние осложнения	Нейропатическая деформация стоп, СДС, нетравматические ампутации
«Стадийность» не означает закономерную смену стадий, она отражает течение патологического процесса. Цель врача — предотвратить развитие поздних осложнений.	

как не значительная. Последнее означает, что до 80% пациентов с болевой ДПН нуждаются в симптоматической терапии болевого синдрома.

Наличие болевой ДПН четко коррелировало со снижением качества жизни больных. Отмечена четкая корреляция наличия и выраженности болевой нейропатии с длительностью СД, уровнем HbA1c и тяжестью нейропатии. Для тяжелой нейропатии характерна большая длительность СД (11,6±8,4 лет), худшая степень компенсации (HbA1c – 8,13±1,9) и болевая частота болевой формы ДПН.

Интересны данные по временной характеристике развития ДПН. Частота ежегодных новых случаев ДПН составляет около 2% [40]. По данным Tesfaye S. и соавторов, за 7 лет наблюдения ДПН развилась у 23,5% пациентов [144]. Интересны результаты исследования проведенного в Финляндии [107]. Частота выявления болевой ДПН в начале исследования составляла 6%, а через 10 лет наблюдения болевая нейропатия развилась у 20%.

В ходе исследования DCCT наглядно продемонстрировано, что адекватный гликемический контроль приводит к значительному уменьшению частоты развития новых случаев ДПН. Также было отмечено, что на фоне стабильного гликемического контроля именно у пациентов с недавно выявленной ДПН отмечался регресс клинических проявлений этого осложнения [40]. К моменту завершения DCCT, частота выявления ДПН была достоверно ниже в группе интенсивной терапии, чем в группе стандартного лечения, 15,1% и 23,0% соответственно. После завершения DCCT большая часть пациентов были включены в исследование EDIC (Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications) [84]. Все пациенты группы интенсивной терапии продолжили таковую, а пациенты из группы стандартной терапии были переведены на интенсивную терапию. Через 8 лет наблюдения частота выявления нейропатии была достоверно ниже в группе предшествующего интенсивного лечения, чем в группе предшествующей стандартной терапии. Таким образом, можно заключить, что предшествующий длительный адекватный гликемический контроль значительно улучшает отдаленный прогноз, снижая вероятность развития ДПН и других поздних осложнений СД.

В настоящее время признано, что частота развития ДПН связана с длительностью СД, уровнем и значительными колебаниями HbA1c, дислипидемией, высоким индексом массы тела, альбуминурией, гипертензией и курением [62, 86, 144].

Классификация ДПН

Классификация ДПН по стадиям отражена в классификации Dyck (48, 54). Также существует классификация Международной группы экспертов по ДН [23] (Таблица 1).

Представленные стадии ДПН соотносятся со стадиями, предложенными Dyck PJ. и соавторами [48, 54] для использования в клинической практике и в эпидемиологических и клинических исследованиях.

Таким образом, клиническая стадия "нейропатии нет" является эквивалентным N0 по классификации Dyck, N1a; "клиническая нейропатия" является эквивалентной N1b, N2a, или N2b; и "поздние осложнения" является эквивалентом N3 по Dyck PJ.

Стадии тяжести диабетической полинейропатии по Dyck PJ.

N0: нет объективных данных за ДПН

N1: Бессимптомная полинейропатия

N1a: Нет симптомов и признаков ДПН, но есть нарушения неврологических тестов* (* проводимость по нерву, количественное сенсорное тестирование, тесты автономной нервной системы)

N1b: Нет симптомов и признаков ДПН, но есть нарушения неврологических тестов* + нарушения, выявленные при неврологическом осмотре

N2: Симптоматическая нейропатия

N2a: Есть симптомы и признаки ДПН + положительные результаты неврологических тестов

N2b: N2a + слабость тыльных сгибателей стопы

N3: ДПН с нарушением трудоспособности

Dyck PJ. [48, 54]

Патогенез

Pfeiffer и Schumer [109] предположили, что временной патогенез ДПН может быть условно разделен на функциональные нарушения и анатомические нарушения. Функциональные изменения развиваются на ранних стадиях нейропатии и полностью или частично обратимы на фоне стабильного гликемического контроля и/или воздействия средств патогенетической терапии. Как уже упоминалось, в исследовании DCCT было отмечено, что на фоне стабильного гликемического контроля именно у пациентов с недавно выявленной ДПН отмечался регресс клинических проявлений этого осложнения [40]. Анатомические или структурные изменения развиваются позже и обратное развитие уже не возможно (рис.1).

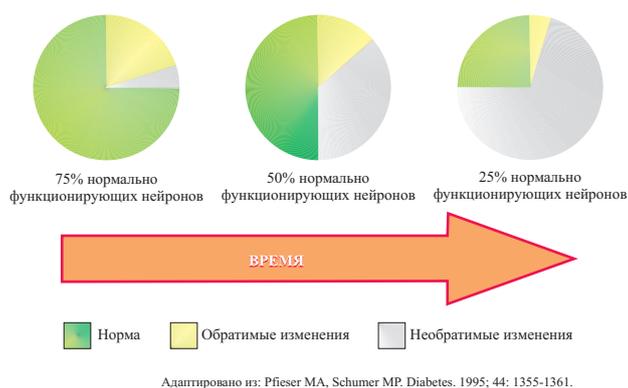


Рис. 1. Временная зависимость обратимости изменений при ДПН

В настоящее время модель развития диабетической нейропатии представляет собой многостадийный процесс, включающий целый каскад патогенетических механизмов (рис 2) [127].

Гипергликемия

Не смотря на убедительные данные, полученные в ходе исследования DCCT, в настоящее время роль гипергликемии и ее связь с частотой развития ДПН во многом остается не ясной [21]. Исследование Рочестерской когорты подтверждает, что длительность и выраженность декомпенсации СД четко коррелирует только с тяжестью нейропатии [46].

Похожие данные получены в ходе 10-летнего наблюдения пациентов с момента диагностики СД 2 типа. Было показано, что со степенью гипергликемии связана только тяжесть нейропатии, а не ее развитие [107]. Недавно результаты исследования с участием пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), определили роль гипергликемии в развитии нейропатии. При исследовании пациентов с НТГ, амплитуда n. Suralis и плотность миелинизированных нервных волокон существенно не отличались от таковых у людей с нормальным углеводным обменом, что наводит на мысль о существовании некоего гликемического порога для развития нейропатии [141]. С другой стороны, 25 % пациентов с болевой нейропатией и электродиагностическими признаками аксонального повреждения и повреждения нервного волокна, подтвержденного биопсией, имели НТГ [132]. Нейропатия, связанная с НТГ проявляется более мягко, нежели нейропатия, ассоциированная с впервые выявленным СД, и именно поражение тонких сенсорных волокон может быть самым ранним признаком нейропатии [140]. Нормализация гликемии на фоне интенсивной терапии инсулином [42] или после трансплантации поджелудочной железы [98] улучшает показатели электрофизиологических тестов у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Однако, для СД 2 типа данные во многом противоречивы. В 2-летнем рандомизированном исследовании пациентов с СД 2 типа (VACSMD), на фоне интенсивной терапии удалось достичь значительного снижения HbA1c по сравнению с группой традиционной терапии (HbA1c отличался на 2.07 %). Однако, несмотря на лучший гликемический контроль, существенного различия в прогрессировании соматической и автономной нейропатии получено не было [14]. Точно так же, исследование «Steno-2», не выявило никаких преимуществ многофакторного вмешательства, включая гликемический контроль, на частоту развития соматической нейропатией [64].

Таким образом, определена лишь четкая связь длительности СД и степени гипергликемии с тяжестью ДПН, влияние же этих и ряда других факторов на частоту развития ДПН остается не доказанным, что требует проведения дальнейших исследований.



Рис. 2. Патогенез диабетической невропатии

Полиоловый путь

Связь между повышенным образованием сорбитола и нарушением нервной проводимости подтверждена рядом исследований на экспериментальных моделях диабета у животных [100]. Однако, данные, полученные в исследованиях на людях, во многом противоречивы [21]. В недавнем исследовании у пациентов с СД выявлено увеличение активности альдозоредуктазы при одновременной минимальной экспрессии сорбитол-дегидрогеназы в периферическом нерве [73]. В одном из ранних клинических исследований, уровни сорбитола и фруктозы были увеличены только в одной трети изученных биопсий икроножного нерва. Более того, эти изменения никак не коррелировали с клиническими, нейрофизиологическими или анатомическими проявлениями, отражающими тяжесть нейропатии [53]. В недавнем исследовании пациентов с НТГ, здоровых лиц и пациентов с СД 2 типа, только у больных СД было повышено содержание сорбитола в нерве, что указывает на наличие некоего гликемического порога для активации этого патогенетического пути [141]. Кроме того, оказалось, что более высокий уровень активности альдозоредуктазы определяется у пациентов, имеющих самый большой риск развития поздних осложнений СД [122]. Последнее вероятно связано с полиморфизмом гена альдозоредуктазы [41]. Интересны данные метаанализа всех рандомизированных контролируемых исследований, посвященных ингибиторам альдозоредуктазы (всего 19 исследований). Было показано небольшое, но статистически значимое замедление снижения средней скорости проведения по моторным волокнам срединного нерва (0.66 м/сек, 95% CI 0.18-1.14 м/сек) и малоберцового нерва (0.53, 0.02–1.04), без улучшения проводимости по сенсорным волокнам [4]. Открытым остается вопрос клинического эффекта на сенсорную функцию нерва, тем более, что именно она ответственна за самые частые проявления ДН: выраженную боль и потерю чувствительности, что повышает риск развития СДС и ампутаций [2]. Подобная «частичная» эффективность может быть объяснена генетическим полиморфизмом гена альдозоредуктазы, а возможно и другими генетическими причинами. Кроме того, клиническая эффективность данной группы препаратов может быть определена степенью ингибирования альдозоредуктазы.

Миоинозитол

Ранее концепция снижения уровня миоинозитола рассматривалась в качестве возможного патогенетического пути развития диабетической нейропатии. Однако в настоящее время данная точка зрения выглядит сомнительно [21]. Так при изучении биоптатов икроножных нервов не было выявлено корреляции между уровнем миоинозитола и степенью нарушения углеводного обмена (нормогликемией, НТГ, СД 2 типа) [141].

Гликозилирование

Гипергликемия приводит к формированию конечных продуктов гликозилирования (КПГ), которые, взаимодействуя со специфическими рецепторами, активируют синтез цитокинов и молекул адгезии моноцитами и клетками эндотелия [76]. Также установлено влияние

гликозилирования на активность матриксных металлопротеаз и трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) [90]. Другие эффекты включают подавление активности эпидермального фактора роста, нарушение активности внеклеточных сигнал-регулируемых киназ [76]. Анализ биоптатов икроножных нервов, полученных после ампутаций у больных СД и без такового, выявил нормальное содержание фуросина и ранних обратимых продуктов гликозилирования, а уровень пентозидина, относящегося к конечным продуктам гликозилирования, в миоцитах и в миелиновой оболочке был значительно повышен [119]. Также выявляется высокое содержание пирралина, относящегося к конечным продуктам гликозилирования, в посмертных образцах зрительного нерва у пациентов с СД [6]. На моделях «экспериментального диабета» было показано, что эти изменения могут быть предотвращены ингибиторами образования конечных продуктов гликозилирования, такими как: нуклеофильные соединения пиридоксамина, тенилсетам, 2,3-диаминофенонзон или амингуанидин [90, 113]. Применение указанных веществ может рассматриваться в качестве возможной патогенетической терапии ДПН. Альтернативным путем является применение рекомбинантных рецепторов КПГ, нарушающих процессы взаимодействия эндогенных конечных продуктов гликозилирования с их специфическими рецепторами [90, 113].

Оксидативный стресс

В настоящее время накоплено большое количество данных, подтверждающих важную роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии [21, 99, 175]. Получены данные о том, что полиморфизм одного нуклеотида в генах митохондриальной и внеклеточной супероксиддисмутазы может приводить к увеличению риска развития нейропатии [176]. Данный факт может объяснять частичную эффективность большинства антиоксидантов. Отдельно следует коснуться альфа-липоевой кислоты (АЛК), мощного антиоксиданта. В организме АЛК находится в двух формах: липоат и дигидролипоеат, образуя восстановительный цикл липоевой кислоты, являющийся одним из основных звеньев антиоксидантной защиты организма. Более того, АЛК из-за низкого редокс-потенциала способна переводить глутатионовую, цистеин/цистеиновую системы и систему витаминов С/Е в редуцированные, т.е. регенерированные формы.

В исследовании ALADIN II, пациентам с диабетом и с симптоматической полинейропатией было назначено внутривенное введение АЛК, с последующим пероральным приемом таблеток АЛК в течение 2 лет. В результате было продемонстрировано существенное улучшение скорости проведения импульса по сенсорным волокнам икроножного нерва, увеличение сенсорного потенциала действия нерва, и увеличение скорости проведения импульса по двигательным волокнам большеберцового нерва, без улучшения показателей нейропатического дисфункционального счета (NDS НДС) [114]. В ALADIN III было рандомизировано 509 пациентов с сахарным диабетом на внутривенный прием АЛА в течение 3 недель, с последующим приемом таблеток, в сравнении с группой плацебо. Не было получено никаких изменений в общей шкале симптомов (TSS), но продемонстрировано

улучшение по шкале нейропатических нарушений (NIS) после 3 недель внутривенной терапии [171]. Исследование SYDNEY продемонстрировало существенное улучшение NSS, NIS, улучшение нервной проводимости после курсового внутривенного лечения АЛК [8].

Таким образом, улучшение состояния периферической нервной системы на фоне терапии АЛК, как по данным электрофизиологических тестов, так и по шкале NIS, не всегда коррелирует с ослаблением болевой симптоматики и сохранение последней на фоне терапии АЛК не означает ее неэффективности.

Сосудистые факторы

В исследованиях по реваскуляризации магистральных сосудов, получено много прямых доказательств того, что улучшение тканевого кровотока улучшает течение ДПН, так же было отмечено увеличение скорости проведения нервного импульса [5, 158, 168]. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) был первоначально описан как специфический эндотелиальный фактор роста, играющий важную роль в ангиогенезе. Однако, последующие наблюдения указали на способность сосудистого эндотелиального фактора роста влиять на нейроны и глиальные клетки, стимулировать их рост и выживаемость [28]. Таким образом, учитывая потенциальное действие указанного фактора роста и на васкуляризацию и на нейроны, он может играть важную роль в лечении ДПН. Данное предположение нашло подтверждение в экспериментальных работах на животных моделях [121].

Увеличивающийся объем данных позволяет предположить, что обычные факторы риска для развития макрососудистых осложнений, например, дислипидемия, также важны и для патогенеза и прогрессирования диабетической полинейропатии [148]. Недавние исследования показали, что ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы могут увеличивать биодоступность эндотелиального оксида азота [63], предотвращать КПП обусловленную активацию нуклеарного фактора- β , влиять на активность эндотелиального сосудистого фактора роста [96] и, таким образом, улучшать течение экспериментальной ДПН [101]. Терапия симвастатином замедляет прогрессирование нейропатии, что подтверждается оценкой порога вибрационной чувствительности, не влияя при этом на клиническую симптоматику [63]. Однако, как это ни парадоксально, результаты ряда клинических исследований предполагают связь между длительным применением статинов и увеличением риска возникновения периферической нейропатии [15]. По последним данным, терапия статинами и фибратами снижает риск развития полинейропатии у больных СД 2 типа на 35% и 48% соответственно. На основании полученных данных предположено, что комбинированная терапия может еще в большей степени снизить риск развития диабетической полинейропатии [39].

Факторы роста

Нейротрофины обеспечивают морфологическую дифференцировку, стимулируют регенерацию нерва и передачу сигнала, изменяют физиологические особенности нейронов. В первых исследованиях было

выявлено снижение содержания фактора роста нервов в биоптатах кожи пациентов с СД и ДПН [9]. Однако, последующие исследования показали существенное увеличение концентраций мРНК указанного фактора [43] и нейротрофина-3 [75] в биоптатах кожи. Более того, ряд работ подтверждают повышенный уровень экспрессии ряда нейротрофных факторов и их рецепторов у больных СД, что может рассматриваться как компенсаторный ответ организма [143]. Данные клинических исследований довольно противоречивы. Так, полученные первичные положительные результаты в исследовании II фазы на ограниченном количестве пациентов [10] не подтвердились в ходе более масштабного исследования III фазы [11]. Таким образом, вопрос терапевтического применения нейротрофинов остается открытым. Более того, появляются сообщения о новых нейротрофных факторах и многие исследователи высказывают предположение об их потенциальной роли в лечении ДПН.

С-пептид

Снижение соотношения инсулин/С-пептид рассматривается в качестве возможного патогенетического пути развития ДПН. Доклинические исследования показали широту физиологического действия С-пептида, а именно: влияние на активность Na/K-АТФазы, эндотелиальной NO-синтетазы, экспрессию нейротрофных факторов, регулирование молекулярных механизмов, лежащих в основе дегенерации нервов у пациентов с СД 1 типа, влияние на взаимодействие факторов транскрипции с ДНК и влияние на явления апоптоза. [33, 124]. В исследовании, проведенном у пациентов с СД 1 типа, на протяжении 12 недель получавших подкожные инъекции С-пептида, было выявлено значимое улучшение скорости проведения импульса по чувствительным волокнам икроножного нерва, улучшение вибрационной чувствительности, без изменений температурной чувствительности [57]. Эффективность С-пептида в лечении ДПН при СД 2 типа сомнительна и не доказана, что требует проведения дополнительных исследований в этой области.

Иммунные механизмы

В ходе исследований выявлено, что сыворотка пациентов с СД 2 типа с нейропатией содержит аутоиммунный иммуноглобулин, который вызывает комплемент-независимый, кальций-зависимый апоптоз нейронов [135]. Уровень экспрессии этих цитотоксичных факторов ассоциируется с тяжестью нейропатии и с типом нейронального повреждения [111]. Таким образом, предположено, что данные цитотоксичные факторы могут вносить свой вклад в развитие диабетической нейропатии, совместно с гипергликемией, повреждая сенсорные и автономные нейроны [111].

Клиника и диагностика полинейропатии

Острая сенсорная (болевая) нейропатия

Несмотря на то, что во многом проявления острой сенсорной и хронической сенсомоторной полинейропатии совпадают, есть различия в манифестации, симптоматике и прогнозе заболеваний [12, 21, 55, 163] (Таблица 2).

Таблица 2. Дифференциальный диагноз клинических форм диабетической полинейропатии

Параметр	Безболевая форма	Острая болевая форма	Хроническая болевая форма
Начало	постепенное	острое	постепенное
Боли	отсутствуют	++++	от + до +++
Сенсорный дефицит	от + до ++++	±	от + до ++++
Ахиллов рефлекс	чаще отсутствует	±	чаще отсутствует
Автономные расстройства	±	+	±
Депрессия	±	от ++ до ++++	от ± до ++
Особенности		часто ? веса, ? потенции	
Длительность	годы	месяцы	месяцы (<6), годы
Риск СДС	высокий	отсутствует	зависит от степени сенсорного дефицита

Боль — основная жалоба всех пациентов, она может сопровождаться потерей веса, депрессией, а у мужчин эректильной дисфункцией. Основные жалобы включают ощущение жжения (особенно в стопах), гиперэстезию, острую боль, описываемую как ощущения «прострелов», «удара ножом или током». Все симптомы обычно усиливаются к вечеру, типично развитие аллодинии. При клиническом обследовании нарушения чувствительности не выражены, выявляется аллодиния, признаков поражения моторного звена периферической нервной системы нет, иногда наблюдается снижение Ахилового рефлекса. Острая болевая нейропатия часто развивается на фоне декомпенсации СД, может возникать после кетоацидоза, также ее развитие связывают со значительным снижением веса и нарушениями питания [136]. Однако, она также может развиваться после внезапного улучшения гликемического контроля. Предложенный для этого состояния термин «инсулиновый неврит» (инсулиновая нейропатия) является неудачным, так как нейропатия может развиваться и на фоне приема таблетированных сахароснижающих препаратов. Оба этих фактора подтверждают правильность гипотезы о взаимосвязи между уровнем гликемии и развитием нейропатической боли [104].

Исследование биоптатов икроножных нервов от пациентов с острой болевой нейропатией выявило дегенерацию миелинизированных и немиелинизированных волокон [12, 80], при этом, зависимости между выраженностью боли и степенью дегенерации выявлено не было. Таким образом, трудно интерпретировать данные о том, что болевая нейропатия — это пример «нейропатии тонких волокон». К тому же, недавний обзор данных литературы показал отсутствие различий между частотой вовлечения толстых или тонких сенсорных волокон в патологический процесс при развитии ДПН [103]. Есть также предположение, что

острая болевая нейропатия может быть вызвана ишемией нерва, которая, в свою очередь, возникает вследствие слишком быстрой нормализации гликемии. Tesfaye и соавторы [145] с помощью флуоресцентной ангиографии и фотографий эпинеуральных сосудов *in vivo*, выявили существенные изменения эпинеуральных сосудов, наблюдаемые при острой болевой полинейропатии, с развитием артерио-венозных шунтов и пролиферацией новых сосудов, подобных таковым при ретинопатии. Одной из гипотез развития нейропатической боли в вышеописанных случаях является феномен «обкрадывания»: быстрые изменения содержания глюкозы крови ведут к изменению реологических свойств крови, нарушению кровотока и открытию артерио-венозных шунтов, что вызывает ишемию эндоневрия. Таким образом, важнейшим моментом в лечении острой болевой нейропатии является стабилизация гликемии [22, 104]. Большинству пациентов необходимо назначение симптоматической терапии. Развитие и течение острой болевой нейропатии значительно отличается от хронической сенсомоторной полинейропатии. Острая болевая нейропатия начинается остро или подостро, а выраженная болевая симптоматика, как правило, ослабевает и купируется за короткий период времени (до 1 года) [12, 55].

Хроническая сенсомоторная нейропатия

Очень показательное выражение Young MJ: «Хроническая болевая полинейропатия довольно частое состояние, в большинстве случаев сопровождающееся выраженной клинической симптоматикой, но зачастую остающееся без должного внимания и лечения» [166]. Хроническая сенсомоторная нейропатия является самым частым вариантом нейропатии, которая, как правило, начинается бессимптомно и может являться единственным проявлением СД 2 типа [104, 153]. У многих пациентов течение бессимптомное, и неврологические нарушения

обнаруживаются случайно при скрининговом обследовании или в момент выявления осложнений, в частности СДС. Хроническая сенсомоторная полинейропатия относится к разряду т.н. «length-dependent neuropathy», первично поражает нижние конечности, в более тяжелых случаях руки. Частота ДПН увеличивается с возрастом пациента и длительностью СД. Симптомы схожи с таковыми при острой болевой нейропатии, но менее интенсивны по проявлениям и непостоянны. В большом популяционном обзоре, Harris и др. [69] сообщили о наличии симптомов нейропатии у 30 % пациентов с сахарным диабетом 1 типа и у 36 % мужчин и 40 % женщин со 2 типом СД. Следует учитывать, что 10 % мужчин и 12 % женщин без СД также имеют сходные жалобы. Как и при острой сенсорной нейропатии, симптомы усиливаются к вечеру, но, кроме того, пациенты с хронической сенсорно-моторной полинейропатией могут иметь т.н. "отрицательные" симптомы: онемение или "ощущение немых ног". Пациенты часто затрудняются в описании симптомов, поскольку они отличны от классической боли, которую они испытывали и ранее. Описание боли и парестезий основано на личных ощущениях и значительно отличается у разных больных. Это имеет важное значение для правильной оценки симптомов. Существует большое количество простых скрининговых опросников по симптомам нейропатии, их количественной оценке и выраженности. В клинической практике могут быть полезны следующие опросники и шкалы: «Neuropathy Symptom Score» (NSS) — опросник, который использовался в большинстве европейских исследований [27, 166]; или «The Michigan Neuropathy Screening Instrument» (MNSI) – краткий опросник из 15 пунктов, который также может использоваться для скрининга нейропатии [59].

В последнее время все чаще признается проявлением ДПН жалоба на неустойчивость, возникающая, вследствие нарушения проприоцепции и снижения мышечной чувствительности [157]. Неустойчивость может приводить к падениям и повторяющимся травмам с последующим развитием «стопы Шарко». Диабетическая полинейропатия в 15 раз увеличивает риск падения пациента.

При осмотре обычно выявляется симметричное выпадение чувствительности на нижних конечностях по типу носков, в тяжелых случаях процесс распространяется проксимально выше уровня лодыжек и на руки. Ахиллов рефлекс снижен или отсутствует, реж может ослабляться или отсутствовать и коленный рефлекс. Мышечная слабость нехарактерна, с течением заболевания возможно развитие слабости мелких мышц стоп и рук. Развитие явных двигательных нарушений, особенно ассиметричных, типично для нейропатий не связанных с СД [23, 50]. В тяжелых случаях, сопровождающихся потерей проприоцептивной чувствительности, может выявляться неустойчивость в позе Ромберга.

Поскольку ДПН часто сопровождается поражением периферического звена автономной нервной системы, при осмотре часто выявляются признаки автономной дисфункции: теплая сухая истонченная кожа, расширение вен тыла стоп, за счет артериовенозного шунтирования [55]. Формирование зон гиперкератоза и

развитие специфических деформаций стопы, а именно стопа с высоким сводом (pes cavus) и молоточкообразная деформация стоп, повышают риск развития СДС [72, 88].

Комплексные шкалы для оценки клинических симптомов NDS (Neuropathic Disability Score) и NIS (Neuropathy Impairment Score) были разработаны и впервые применены Dyck и соавторами [51, 54]. Существует модифицированный НДС (NDS), который был апробирован в нескольких крупных исследованиях [2, 27, 166] и может также использоваться в работе. НДС является лучшим показателем риска возникновения СДС и может использоваться для оценки выраженности нейропатии в популяционных исследованиях [2]. Максимальное количество баллов по шкале модифицированного НДС 10, показатель равный 6 и более свидетельствует о высоком риске развития СДС.

Независимо от того, какой оценочной шкалой пользуется врач, следует помнить, что неврологический осмотр нижних конечностей является важным и неотъемлемым методом диагностики диабетической нейропатии [156].

Простые методы клинического скрининга ДПН

Наиболее широко в клинической практике используется монофиламент Semmes-Weinstein (5.07 или 10 гр.), с его помощью оценивают тактильную чувствительность [89, 154]. Проведено множество исследований по применению монофиламента для оценки риска развития СДС, при этом чувствительность данного метода варьирует от 86 до 100 % [13, 78, 94]. До сих пор нет единого мнения относительно участков стопы для тестирования. Наиболее часто рекомендуют исследовать тактильную чувствительность на большом пальце, в проекции головок 1, 3 и 5 метатарзальных костей [89], при этом рекомендуется многократная оценка каждого участка [94]. Также нет четких рекомендаций относительно того, что считать отрицательным результатом теста (один, два, три, или четыре неправильных ответа) [21]. Несмотря на эти проблемы, 10-граммовый монофиламент широко используется для клинической оценки нейропатии, следует использовать монофиламенты крупных производителей, так как устройства, изготовленные рядом компаний, фактически дают нагрузку значительно меньше 10 грамм [20].

Также для оценки нейропатии используется калиброванный неврологический камертон (Rydel-Seiffer) [70, 123], позволяющий определять вибрационную чувствительность по 8 бальной шкале. Hilz и соавт. сообщили, что результаты использования камертона четко коррелируют с другими методами количественного сенсорного тестирования [70]. Для клинического использования применяют также так называемую «нейропатическую звезду».

Vileikyte и соавт. [159] сообщили о 100%-ой чувствительности данного метода обследования в идентификации пациентов с риском СДС, более того этот метод имеет четкую корреляцию с другими тестами.

Относительно недавно предложено использование устройства Нейропен (Neuropen), позволяющего оценить болевую и тактильную чувствительность. Нейропен доказал свою пригодность для оценки функции периферической нервной системы и сравним с упрощенным вариантом шкалы НДС [106].

Количественные сенсорные тесты

Количественные сенсорные тесты (КСТ) могут использоваться для выявления субклинической и клинической нейропатии [1, 49], оценки прогрессирования нейропатии [32, 45] и для выявления «группы риска» развития СДС [74, 167]. Кроме того, методы КСТ активно используются в клинических исследованиях по профилактике и лечению диабетической нейропатии [101, 135]. Не смотря на целый ряд положительных характеристик, КСТ имеет и ряд ограничений, так как являются «полуобъективным» методом оценки, зависящим от внимания пациента, его мотивации и готовности к сотрудничеству, от антропометрических переменных (возраста, пола, массы тела, наличия в анамнезе курения и употребления алкоголя) [65, 66]. Несколько крупных обзоров посвящены процедурам КСТ [52, 161, 169]. КСТ является безопасным и эффективным методом диагностики ДПН, однако КСТ не должны применяться как единственная методика диагностики диабетической нейропатии [21].

Порог вибрационной чувствительности

При тестировании в диапазоне 50-300 Гц, порог вибрационной чувствительности отражает активацию механорецепторов (тельца Мейсснера и Пачини). Ряд исследований подтвердили, что определение порога вибрационной чувствительности особенно ценно в диагностике умеренной или субклинической нейропатии [36, 47] и выявлении пациентов с высоким риском развития СДС [3, 24]. В 4-летнем проспективном исследовании [167] показано, что пациенты с порогом чувствительности выше 25V, имеют в семь раз большую вероятность развития СДС.

Порог температурной чувствительности

Несмотря на то, что большинство механорецепторов и свободных нервных окончаний могут воспринимать тепловую энергию, истинные кожные терморецепторы более чувствительны и более точно оценивают температурные колебания. Выделяют холодовые и тепловые терморецепторы. Тепловая энергия проводится по тонким миелинизированным волокнам типа Аδ или немиелинизированным волокнам типа С. Путем высокоинтенсивной стимуляции терморецепторов можно вызвать ощущение боли и оценить порог болевой температурной чувствительности [165]. Нарушение температурной чувствительности часто сопутствует ДПН [1, 47, 172], а оценка порога температурной чувствительности используется для ее диагностики и динамической оценки течения нейропатии [134]. Нарушение температурной чувствительности выявляется у 75 % пациентов со средней и тяжелой ДПН, а у 39% этих пациентов наблюдалось повышение порога болевой температурной чувствительности [97]. Отмечена четкая корреляция между повышением порога температурной и вибрационной чувствительности, но эти изменения могут наблюдаться и по отдельности, в случае если у пациента избирательно поражены либо тонкие, либо толстые сенсорные нервные волокна. Симптомы болевой нейропатии наиболее часто ассоциированы с поражением температурной чувствительности [155], но, как было отмечено ранее, при этой форме нейропатии вероятно вовлекаются и тонкие и

толстые сенсорные волокна [103]. Снижение порога болевой температурной чувствительности является индикатором гиперчувствительности, которая может наблюдаться при начальных изменениях и служить ранним признаком ДПН [47].

Электрофизиологические методы оценки

Электрофизиологические методы оценки состояния периферических нервов используются для выявления начальных признаков ДПН и признаков ее прогрессирования [26]. Многие руководства рекомендуют использовать электрофизиологические методы для оценки ДПН в клинических исследованиях [7, 108]. Это объективные, не инвазивные и достаточно надежные методы. Однако, "стандартные" тесты, такие как максимальная скорость проведения по нерву отражают только поражение толстых миелинизированных волокон, более того, она может оставаться нормальной при некоторых патологических изменениях, встречающихся при ДПН. Ключевая роль электрофизиологических методов оценки состоит в дифференциальной диагностике причин нейропатии [21].

Другие методы оценки

Биопсия нерва. На протяжении многих лет в исследованиях по периферической нейропатии используется биопсия икроножного нерва [125, 126, 150]. Если позволяют диагностические возможности центра, биопсия является полезной диагностической процедурой для пациентов с неизвестным генезом нейропатии или атипично протекающей диабетической нейропатией [150]. Стоит учитывать, что это инвазивная процедура, после которой могут возникнуть осложнения [34, 149]. Таким образом, учитывая, большую распространенность количественных и электрофизиологических методов оценки нейропатии, проведение биопсии редко требуется для установки диагноза ДПН.

Биопсия кожи. Всё большая роль иммуногистохимического количественного анализа кожных нервов отводится для морфологической оценки ДПН [71, 112]. Благодаря открытию панаксонального маркера, генного продукта белка 9.5, стала возможной прямая визуализация эпидермальных волокон нерва. Эта техника, хоть и считается инвазивной, но требует биопсии кожи всего на 3 мм и позволяет проводить прямое исследование мелкокалиберных нервных волокон, состояние которые трудно оценить электрофизиологически [112].

Неинвазивные методы. В пробном исследовании Eaton и соавт. [56] использовали МРТ спинного мозга и продемонстрировали снижение зоны поперечного сечения спинного мозга в шейном и грудном отделе у пациентов с ДПН, по сравнению со здоровыми добровольцами, что позволило исследователям предположить, что ДПН - это заболевание не только периферических нервов. Позже, Malik и др. [82] сообщили о технике корнеальной конфокальной микроскопии для оценки ДПН. Это полностью неинвазивная техника, которая позволяет оценить структуру нерва "in vivo" без биопсии. С помощью нее можно точно определить процессы повреждения и репарации в корнеальном нерве, которые, возможно, коррелируют с состоянием периферических нервов. В будущем, это может стать обычной методикой определения состояния функции нерва при СД.

При верификации диагноза ДПН необходимо проводить дифференциальный диагноз с целым рядом заболеваний.

Наиболее часто полинейропатии развиваются в рамках таких нозологий как: гипотиреоз, дефицит витамина В12, ВИЧ инфекция, герпетическая инфекция, уремия, так же возможно развитие хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии. Для дифференциальной диагностики могут быть полезны следующие тесты: анализ крови на ТТГ, определение плазменной концентрации В12, определение АТ к ВИЧ, вирусу герпеса, определение уровня креатинина, электрофорез белков [85].

Лечение диабетической нейропатии

Достижение нормогликемии является основным направлением в профилактике ДПН. Так в ходе исследования DCST было продемонстрировано значительное снижение частоты развития нейропатии (на 64%), частоты выявления нарушений проводимости по нервным волокнам (на 44%) и развития автономной дисфункции снижается (на 53%) на фоне интенсивной инсулинотерапии через 5 лет наблюдения [40]. Аналогичные данные получены и при дальнейшем наблюдении за указанной когортой пациентов [30]. Следует помнить про наличие некоего «гликемического порога», преодоление которого запускает каскад патологических реакций и ведет к развитию и прогрессированию ДПН. Важна не только степень гипергликемии, но и ее длительность. Поддержание нормогликемии в течение длительного времени у больных с выраженными проявлениями ДПН приводит к задержке прогрессирования повреждения периферических нервов, что чрезвычайно ценно, но не способствует быстрой ликвидации ее проявлений. В связи с этим, для повышения качества жизни пациентов требуется дополнительное симптоматическое лечение, особенно при наличии болевого синдрома. С целью симптоматической терапии болевого синдрома при диабетической полинейропатии используются различные препараты: антиконвульсанты, антидепрессанты, мексилетин, капсаицин, лидокаин, опиаты, трамадол... Важно определить показания для симптоматической терапии болевого синдрома. С этой целью используется Визуальная Аналоговая Шкала (ВАШ) (или шкала Lickert). Средства симптоматической терапии назначаются при показателе ВАШ ≥ 40 мм. Нарушение сна из-за болей, снижение качества жизни, развитие депрессии – так же являются показаниями для симптоматической терапии. Перед началом симптоматической терапии необходимо исключить другие причины болевой нейропатии: онкология (бронхогенная карцинома...), болезни обмена (уремия...), токсические нейропатии (алкоголь...), инфекции (ВИЧ, герпес...), воздействия лекарств (изониазид, средства терапии ВИЧ, химиотерапия...). Также необходимо учитывать возможные противопоказания и оценить сопутствующую терапию на предмет возможных лекарственных взаимодействий.

К сожалению, большинство пациентов ждут практически 100% облегчения боли после первого приема любого симптоматического препарата. Однако, следует признать, что в настоящее время такой эффект

можно считать казуистическим, так как большинство препаратов имеют схемы титрации и требуется время для развития их антиноцицептивной активности. В большинстве исследований препарат считается эффективным, если он способен облегчить болевую симптоматику хотя бы на 50%, причем в большинстве случаев для достижения эффекта необходим достаточный временной интервал. Именно с этими особенностями действия симптоматических препаратов и высоким риском побочных реакций связан частый отказ пациентов от их использования.

Первые исследования посвященные симптоматической терапии ДПН были посвящены карбамазепину (1969) [118] и amitriptилину (1977) [37].

В настоящее время накоплено достаточное количество клинических исследований по симптоматической терапии болевого синдрома при диабетической полинейропатии, синтезировано много новых субстанций. Малое количество работ, сравнивающих эффективность препаратов симптоматической терапии между собой, и разные параметры оценки их эффективности в клинических исследованиях, затрудняют сравнение препаратов между собой.

Назначение опиатов при нейропатических болях до настоящего времени остается предметом дискуссии. У части пациентов с нейропатической болью применение опиатов может обеспечить оптимальное соотношение между анальгетической активностью и побочными эффектами терапии. Однако в настоящее время опиаты не могут считаться препаратами первого выбора при лечении нейропатических болей.

Для лечения болевого синдрома при ДПН часто назначаются трициклические антидепрессанты. Этот класс препаратов наиболее изучен и используется с конца 1950х годов. Основой действия amitriptилина и имипрамина является блокада обратного захвата адреналина и серотонина. Также они блокируют α -адренергические рецепторы, Н1-гистаминовые рецепторы, м-холинергические рецепторы и N-Метил-D-Аспартат рецепторы. [131] По данным клинических исследований в купировании болевой симптоматики при ДПН трициклические антидепрессанты продемонстрировали свою эффективность по сравнению с плацебо [91, 93]. Из препаратов данной группы чаще используется amitriptилин, реже дисипрамин и имипрамин. Дисипрамин характеризуется сходной с amitriptилином эффективностью, но значительно лучше переносится больными [87]. Появление болевой симптоматики часто сопровождается развитием у пациентов депрессий. Назначение антидепрессантов в этой ситуации способствует смягчению проявлений депрессии. Тем не менее, широкое применение антидепрессантов ограничивается в связи с побочными эффектами, обусловленными их антихолинергическим действием (задержка мочеиспускания, тахикардия, нарушения сердечного ритма, повышение внутриглазного давления, нарушение концентрации внимания, дезориентация, галлюцинации, сонливость, заторможенность, нарушение эвакуации пищи из желудка, запоры, а при длительном применении экстрапирамидные расстройства, изменение формулы крови, гепатотоксичность). Более того, повышается риск смерти вследствие передозировки препарата и его кардиотоксического действия. Кроме того, для трициклических антидепрессантов характерны

антигистаминное и адrenoблокирующее действие, следствием чего является указанные выше сонливость и ортостатическая гипотензия, что в значительной мере ограничивает их применение у пожилых пациентов. Применение флуоксетина, пароксетина и циталопрама считается неоправданным из-за их низкой эффективности [87, 129, 130]. Венлафаксин является блокатором обратного захвата серотонина, норадреналина и допамина, характеризуется лучшей переносимостью по сравнению с трициклическими антидепрессантами. Венлафаксин эффективно снимает болевую симптоматику при диабетической полинейропатии [38, 117, 128], но при длительном приеме может увеличивать ЧСС и АД, что необходимо учитывать при назначении препарата. Дулоксетин был первым препаратом, официально одобренным FDA для лечения болевой диабетической нейропатии. Дулоксетин подавляет обратный захват серотонина и норадреналина и является эффективным средством лечения диабетической нейропатии [67]. Эффективной считается дозировка 60-120 мг/сут.

Антиконвульсанты давно применяются для лечения болевого синдрома при ДППН. В настоящее время с этой целью используют карбамазепин, фенитоин, клоназепам, вальпроевую кислоту, ламотриджин и топирамат. Антиконвульсанты наиболее эффективны при острой и пароксизмальной боли. В последние годы вызывают большой интерес данные о том, что антиконвульсанты, уменьшая импульсную активность мембран аксонов, не только снижают выраженность сенсорной симптоматики, но и улучшают функцию нерва и уменьшают выраженность апоптоза [160]. Эти данные позволяют говорить о возможном дополнительном действии антиконвульсантов при ДПН. Терапия антиконвульсантами имеет ряд ограничений и сопровождается целым рядом серьезных побочных явлений. Особое место среди антиконвульсантов занимает габапентин. Габапентин является жирорастворимой аминокислотой, схожей по химическому строению с тормозным медиатором ГАМК. Из особенностей габапентина следует отметить отсутствие взаимодействия с большинством неврологических препаратов и нейротрансмиттеров и отсутствие потенциальной гепатотоксичности. Эффективность и безопасность габапентина подтверждена двумя крупными рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями. [16, 68]. Препарат назначается в дозе 300 мг на ночь с последующей титрацией дозы до получения клинического эффекта, минимальная эффективная дозировка 900 мг/сут, рекомендуемая 1800 мг/сут, максимальная суточная доза 3600 мг/сут. Оценка эффективности препарата должна проводиться не ранее, чем через неделю приема.

Прегабалин является вторым препаратом, официально одобренным FDA для лечения болевой диабетической нейропатии. Препарат воздействует на GABA-рецепторы, блокируя болевую импульсацию. Эффективность прегабалина в лечении боли при диабетической полинейропатии была доказана в трех рандомизированных исследованиях [79, 115, 116]. Прегабалин характеризуется удовлетворительной переносимостью и вызывает меньшую седацию, чем габапентин. Однако он обладает возможностью вызывать

целый ряд редких, но серьезных побочных эффектов, таких как: рабдомиолиз, острая почечная недостаточность, гипертермия, вторичная открыто-угольная глаукома, периферические отеки, увеличение веса и ряд эффектов со стороны ЦНС. Таким образом, назначение прегабалина и тирация дозы должны проводиться под наблюдением специалиста.

Антиаритмический препарат мексилетин является оральным аналогом лидокаина и несмотря на доказанную эффективность, используется очень ограниченно, в качестве препарата последней линии из-за риска нарушения ритма, развития агранулоцитоза и потенциальной гепатотоксичности [102, 139, 164].

Капсаицин – алкалоид, выделенный из стручкового перца, истощает запасы субстанции P в периферических сенсорных нейронах, тем самым нарушая генерацию болевого импульса. Препарат используется в виде крема (содержание капсаицина 0,075%), его эффективность подтверждена в целом ряде клинических исследований [18, 31, 81, 120, 142, 147]. Однако, применение препарата сопряжено с некоторыми трудностями: необходимость нанесения 4 раза в сутки, риск раздражающего действия, усиление болевой симптоматики в первые дни применения. Эффективность препарата необходимо оценивать через 1 неделю применения.

Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) с лидокаином (5%) представляет собой накожную аппликацию в виде тканной основы покрытой гидрогелем, содержащим 5% лидокаина (700 мг). Имеются отдельные сообщения о успешном применении ТТС с лидокаином в лечении болевой диабетической нейропатии [17]. ТТС накладывается максимум на 12 часов на максимально болезненные области, разово допустимо применение 3х пластырей. Следует отметить хорошую переносимость ТТС, отсутствие системного действия препарата и возможность комбинации с пероральными препаратами других групп.

Нестероидные противовоспалительные препараты используются только короткими курсами, их эффективность ограничена, а риск серьезных побочных эффектов очень высок. Особенно следует учитывать потенциальную нефротоксичность указанной группы препаратов.

Воздействуя на отдельные клинические проявления нейропатии, все эти препараты не оказывают влияния на механизмы развития ДПН. В настоящее время в арсенале врачей имеется довольно ограниченное количество лекарственных препаратов патогенетической терапии, многие из них до сих пор находятся на стадии клинических исследований. Патогенетическая терапия ДПН включает использование ингибиторов альдозо-редуктазы, *мио-инозитола*, аминогуанидина, факторов роста нервной ткани, вазодилаторов, -линоленовой кислоты, ацетил-L-карнитина. К сожалению, судить об эффективности этих лекарственных средств не представляется возможным, так как они в основном использовались лишь в экспериментальных работах. Более того, недостаточная эффективность отдельных патогенетических препаратов обусловлена полиморфизмом генов, ответственных за синтез ряда ферментов и биологически активных субстанций, играющих ключевую роль в патогенезе ДПН. Именно этим обусловлено широкое распространение средств симптоматической терапии.

В настоящее время единственным доступным средством патогенетической терапии с доказанной клинической эффективностью можно считать альфа-липоевую кислоту (Берлитион®). Механизм действия АЛК при ДПН многогранен. Во-первых, АЛК восстанавливает нарушенный энергетический обмен путем активации митохондриального синтеза и увеличения содержания АТФ в клетках. Во-вторых, АЛК является мощным антиоксидантом. Как указывалось ранее, восстановительный цикл липоевой кислоты является одним из основных звеньев антиоксидантной защиты организма. Также АЛК оказывает выраженное нейропротекторное действие, стимулирует рост нервных окончаний, улучшает эндоневральный кровоток, восстанавливает проводимость по нерву, в том числе и в вегетативной нервной системе [19, 44, 95, 137]. Эффективность применения АЛК в лечении ДПН подтверждена целым рядом клинических исследований [8, 60, 173, 174]. Терапия АЛК способствует не только регрессу клинической симптоматики, но и улучшает объективные показатели функции периферической нервной системы. Важным моментом является скрининговое обследование пациентов и выявление пациентов групп риска по возможности развития синдрома диабетической стопы. Также не следует забывать о возможности профилактики развития нейропатии и пренебрегать назначением профилактических курсов терапии α -липоевой кислотой.

Заключение

В настоящее время накоплено большое количество экспериментальных и клинических данных по ДПН. Следует признать ведущую роль гипергликемии, как основного пускового патогенетического механизма развития ДПН, что еще раз подчеркивает необходимость как можно более раннего достижения адекватного гликемического контроля и его поддержание на протяжении всего заболевания. Следует помнить о стадийности развития ДПН. Бессимптомное течение ДПН не должно приводить к ослаблению внимания специалистов за данным контингентом больных и являться поводом для пренебрежения средствами патогенетической терапии.

Список литературы:

1. Abad F, Diaz-Gomez NM, Rodriguez I, Perez R, Delgado JA: Subclinical pain and thermal sensory dysfunction in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 19:827–831, 2002
2. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med* 19: 377–384, 2002
3. Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJM: Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care* 7:1071–1075, 1998
4. Airey M, Bennett C, Nicolucci A, Williams R: Aldose reductase inhibitors for the prevention and treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD002182, 2000
5. Akbari CM, Gibbons GW, Habershaw GM, et al. The effect of arterial reconstruction on the natural history of diabetic neuropathy. *Arch-Surg* 132:148–152, 1997
6. Amano S, Kaji Y, Oshika T, Oka T, et al. Advanced glycation end products in human optic nerve head. *Br J Ophthalmol* 85:52–55, 2001
7. American Diabetes Association, American Academy of Neurology: Report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy (Consensus Statement). *Diabetes Care* 11:592–597, 1988
8. Ametov A. S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy Are Improved With α -Lipoic Acid (The SYDNEY Trial). *Diabetes Care* 26:770–776, 2003.
9. Anand P, Terenghi G, Warner G et al. The role of endogenous nerve

- growth factor in human diabetic neuropathy. *Nat Med* 2:703–707, 1996
10. Apfel SC, Kessler JA, Adornato BT et al. Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy: NGF Study Group. *Neurology* 51:695–702, 1998
11. Apfel SC, Schwartz S, Adornato BT et al. Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 284: 2215–2221, 2000
12. Archer AG, Watkins PJ, Thomas PK, Sharma AK, Payan J: The natural history of acute painful neuropathy in diabetes. *J Neurol Neurosurg Psych* 48:491–499, 1983
13. Armstrong DG, Lavery LA, Vela SA, Quebedeaux TC, Fleischli JG: Choosing a practical screening instrument to identify patients at risk of diabetic foot ulceration. *Arch Int Med* 153:289–292, 1998
14. Azad N, Emanuele NV, Abaira C, Henderson WG, et al. The effects of intensive glycemic control on neuropathy in the VA Cooperative Study on Type II Diabetes Mellitus (VACSMD). *J Diabetes Compl* 13:307–313, 1999
15. Backes JM, Howard PA: Association of HMG-CoA reductase inhibitors with neuropathy. *Ann Pharmacother* 37:274–278, 2003
16. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. *JAMA*. 1998;280:1831–1836.
17. Barbano RL, Herrmann DN, Hart-Gouleau S et al. Effectiveness, tolerability and impact on quality of life of the 5% lidocaine patch in diabetic polyneuropathy. *Arch Neurol* 2004; 61:914–8
18. Biesbroeck R, Bril V, Hollander P et al. A double-blind comparison of topical capsaicin and oral amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Adv Ther* 12:111–120, 1995
19. Biewega, Haenen, Bast. The role of lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Drug Met. Rev.* 29(4), 1997. pp. 1025–1054
20. Booth J, Young MJ: Differences in the performance of commercially available monofilaments. *Diabetes Care* 23:984–988, 2000
21. Boulton A. J.M., Malik R. A., Arezzo J. C., Sosencio J. M. Diabetic Somatic Neuropathies. *Diab. Care*, Vol. 27, N 6, Jun 2004, p:1458–1486.
22. Boulton AJM, Drury J, Clarke B, Ward JD: Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 5: 386–390, 1982
23. Boulton AJM, Gries FA, Jervell JA: Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 15:508–514, 1998
24. Boulton AJM, Kubrusly DB, Bowker JH, Skyler JS, Sosencio JM: Impaired vibratory perception and diabetic foot ulceration. *Diabet Med* 3:335–337, 1986
25. Boulton AJM, Malik RA: Diabetic neuropathy. *Med Clin N Am* 82:909–929, 1998
26. Bril V: Electrophysiologic testing. In *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Eds. Stuttgart, Thieme, 2003, p. 177–184
27. Cabezas-Cerrato J: The prevalence of diabetic neuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia* 41:1263–1269, 1998
28. Carmeliet P, Storkebaum E: Vascular and neuronal effects of VEGF in the nervous system: implications for neurological disorders. *Semin Cell Dev Biol* 13: 39–53, 2002
29. Carrington AL, Abbott CA, Shaw JE, Vileikyte L, Van Schie CHM, Boulton AJM: Can motor nerve conduction velocity predict foot problems in diabetic neuropathy over a 6-year outcome period? *Diabetes Care* 25:2010–2015, 2002
30. Catherine L. Martin et al. Neuropathy Among the Diabetes Control and Complications Trial Cohort 8 Years After Trial Completion. *Diab. Care*, Vol. 29, N.2, 2006; p: 340–344.
31. Chad DA, Aronin N, Lundstrom R, et al. Does capsaicin relieve the pain of diabetic neuropathy? *Pain* 42:387–388, 1990
32. Coppini DV, Wellmer A, Weng C, Young PJ, Anand P, Sonksen PH: The natural history of diabetic peripheral neuropathy determined by a 12 year prospective study using vibration perception thresholds. *J Clin Neurosci* 8: 520–524, 2001
33. Cotter MA, Ekberg K, Wahren J, Cameron NE: Effects of proinsulin C-peptide in experimental diabetic neuropathy: vascular actions and modulation by nitric oxide synthase inhibition. *Diabetes* 52:1812–1817, 2003
34. Dahlin LB, Erikson KF, Sundkvist G: Persistent postoperative complaints after whole nerve sural nerve biopsies in diabetic and non-diabetic subjects. *Diabet Med* 14:353–356, 1997
35. Davies M., Brophy S., Williams R., Taylor A. The Prevalence, Severity, and Impact of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 29:1518–1522, 2006.
36. Davis EA, Walsh P, Jones TW, Byrne GC: The use of biothesiometry to detect neuropathy in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 20:1448–1453, 1997
37. Davis JL, Lewis SB, Gerich JE, Kaplan RA, Schultz TA, Wallin JD: Peripheral diabetic neuropathy treated with amitriptyline and fluphenazine. *JAMA* 238:2291–2292, 1977
38. Davis JL, Smith RL: Painful peripheral diabetic neuropathy treated with venlafaxine HCl extended release capsules. *Diabetes Care* 22:1909–1910, 1999

С полным списком литературы Вы можете ознакомиться на сайте www.innohealth.ru в электронной версии журнала