

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕВРОПАТИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

О.С. Левин

Кафедра неврологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

Контакты: Олег Семенович Левин oslevin@mail.ru

Рассмотрены современные представления о распространенности, клинической картине, подходах к диагностике и лечению одного из наиболее частых неврологических осложнений сахарного диабета — диабетической полиневропатии, как соматических, так и вегетативных ее проявлений. Развитие невропатии имеет высокую распространенность среди больных диабетом, а клинически выраженные ее формы отражают тяжелое течение сахарного диабета и служат неблагоприятным прогностическим признаком, сопряженным с увеличением смертности примерно в 5 раз. В то же время своевременное выявление и адекватная коррекция проявлений невропатии могут существенно улучшить качество жизни больных. Рассмотрены возможности патогенетической терапии диабетической полиневропатии, связанные с применением бенфотиамин и альфа-липоевой кислоты, а также симптоматической терапии ее отдельных проявлений.

Ключевые слова: сахарный диабет, полиневропатия, бенфотиамин, альфа-липоевая кислота

DIABETIC POLYNEUROPATHY: CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSIS AND PATHOGENETIC THERAPY

O.S. Levin

Department of Neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health, Moscow

The paper considers the current views of the prevalence, clinical picture, approaches to the diagnosis and treatment of one of the most common neurological complications of diabetes mellitus — diabetic polyneuropathy, and both its somatic and autonomous manifestations. Neuropathy is most common in diabetic patients and its clinical forms reflect the severe course of diabetes mellitus and serve as an unfavorable prognostic sign that is associated with an approximately 5-fold increase in mortality. At the same time, the timely detection and adequate correction of the manifestations of neuropathy may substantially improve quality of life in the patients. The possibilities of pathogenetic therapy for diabetic polyneuropathy associated mainly with the use of benfotiamine and alpha-lipoic acid, as well as symptomatic therapy for its individual manifestations are considered.

Key words: diabetes mellitus, polyneuropathy, benfotiamine, alpha-lipoic acid

Введение

Поражение периферической нервной системы (диабетическая невропатия) относится к наиболее частым осложнениям сахарного диабета (СД) [1, 2]. С другой стороны, СД является самой частой причиной периферических невропатий в развитых странах [3]. В среднем частота невропатии среди пациентов с СД составляет около 25 %, однако при углубленном клиническом исследовании этот показатель возрастает до 50 %, а при применении электрофизиологических методов исследования, исследования вегетативных функций и количественной оценки чувствительности — до 90 % [4–6]. Полиневропатия с тяжелыми проявлениями встречается в 5–10 % случаев СД [7]. Наличие диабетической невропатии, особенно с поражением вегетативных волокон, у больных СД повышает риск летального исхода и служит основным фактором развития диабетической стопы [2, 4, 5, 8].

Классификация диабетической невропатии

Выделяют различные варианты диабетической невропатии, которые различаются по клиническим проявлениям, патогенезу, гистологическим изменениям, течению, реакции на лечение, прогнозу [3, 6, 9, 10]. Как и другие заболевания периферической нервной системы, диабетические невропатии могут быть условно разделены на:

- фокальные (моновневропатии, радикулопатии, плексопатии);
- множественные, или мультифокальные;
- диффузные (полиневропатии) [3].

Полиневропатия — наиболее частая форма поражения периферической нервной системы при СД — характеризуется диффузным поражением нервных волокон, вовлекающим их независимо от того, в состав какого нерва они структурно входят, и проявляющимся относительно симметричной симптоматикой.

Особенностью СД нередко является комбинация различных форм поражения периферической нервной системы, поэтому выделить «чистые формы» возможно далеко не всегда [3].

По течению диабетические невропатии можно разделить на острые (краниальные и другие мононевропатии, радикулопатии, радикулоплексопатия, острая сенсорная полиневропатия и т. д.) и хронические (дистальная сенсомоторная и вегетативная полиневропатии, туннельные невропатии и др.) (табл. 1) [6, 11, 12]. Острые невропатии часто бывают обратимыми, могут развиваться на любой стадии диабета, в том числе и на ранней, а их тяжесть плохо коррелирует с уровнем гипергликемии. Они чаще возникают у пациентов с СД 2-го типа, особенно у мужчин среднего и пожилого возраста. Хронические невропатии наблюдаются более часто и, как правило, возникают у длительно страдающих СД и имеющих другие его осложнения. Они с примерно одинаковой частотой наблюдаются у пациентов с СД 1-го и 2-го типов, у мужчин и женщин. Тяжесть хронической диабетической невропатии в большей степени соответствует уровню и длительности гипергликемии [3, 12]. По распределению симптомов невропатии могут быть разделены на симметричные и асимметричные. По определению только первые могут быть формально отнесены к полиневропатиям, и именно они преимущественно рассматриваются в данной статье.

Факторы риска диабетической полиневропатии

В некоторых случаях полиневропатия предшествует появлению клинических признаков СД, и на момент диагностики СД невропатию можно выявить примерно у 10 % больных. Со временем частота диабетической полиневропатии неуклонно возрастает, и через 10–20 лет она выявляется примерно у половины больных. Однако частота полиневропатии зависит не только от продолжительности СД, но и от эффективности контроля гипергликемии [6]. При удовлетворительном контроле уровня глюкозы в крови часто-

та невропатии через 15 лет от момента развития заболевания не превышает 10 %, тогда как при плохом контроле гликемии – увеличивается до 40–50 % [13]. С другой стороны, прямая зависимость между тяжестью СД и вероятностью невропатии прослеживается не всегда. Например, тяжелые формы невропатии иногда наблюдаются у пациентов с относительно легким течением СД [14].

Вероятность развития невропатии при СД 1-го и 2-го типов примерно одинакова, но, поскольку СД 2-го типа может длительное время развиваться субклинически, невропатия выявляется у более значительной части больных со вновь диагностированным СД 2-го типа. Различие между двумя основными формами СД может проявляться и в том, что у больных СД 1-го типа проявления полиневропатии наиболее быстро нарастают в первые 2–3 года заболевания, после чего стабилизируются, тогда как при СД 2-го типа тенденция к прогрессированию проявляется в течение всего заболевания. Тем не менее, как показывают проспективные исследования, и при СД 2-го типа темп прогрессирования некоторых расстройств бывает неравномерным и может быть более интенсивным в первые годы болезни. В некоторых исследованиях показано, что факторами риска диабетической невропатии являются также висцеральное ожирение, высокий рост, артериальная гипертензия, пожилой возраст, курение, дислипидемия [10].

Патогенез диабетической полиневропатии

Ключевую роль в развитии диабетической полиневропатии играет гипергликемия [1, 3, 10]. Гипергликемия может приводить к повреждению нервной ткани за счет различных механизмов. Возникающая в результате гипергликемии активация полиолового пути через ряд промежуточных этапов приводит к окислительному стрессу – избыточному образованию активных форм кислорода (свободных радикалов), превышающему возможности естественных антиоксидантных систем. Чувствительность к окислительному стрессу может повышаться при нарушении продукции энергии в нейронах. Важным фактором поражения нервных волокон может быть также интенсификация неферментативного гликирования белков, сопровождающаяся быстрым накоплением в клетках токсичных конечных продуктов гликирования (КПГ), которые могут играть важнейшую роль в развитии многих осложнений диабета. Содержание КПГ в нервных волокнах и *vasa nervorum* у больных СД 2-го типа существенно выше, чем в норме, и, более того, коррелирует с численностью миелинизированных волокон в периферическом нерве. Накопление полиолов, КПГ, интенсификация перекисного окисления липидов могут приводить к дисфункции эндотелия и уменьшению продукции NO, сопровождающемуся снижением реактивности сосудов и развитием ишемии [14]. Финальным конечным путем развития полиневропатии может быть торможение аксоплазматического транспорта, что в конечном итоге вы-

Таблица 1. Классификация диабетических невропатий

Течение	Симметричные	Асимметричные
Острые	Транзиторная гипергликемическая полиневропатия. Острая сенсорная полиневропатия	Краниальные невропатии. Изолированная периферическая невропатия. Радикулоплексопатия
Хронические	Дистальная сенсомоторная полиневропатия. Вегетативная полиневропатия	Пояснично-крестцовая радикулоплексопатия. Множественная мононевропатия. Туннельные невропатии

зывает дистальную аксональную дегенерацию, которая может сопровождаться вторичной демиелинизацией. Помимо чисто метаболических и сосудистых нарушений, в развитии невропатии важную роль играют также наследственные и дизиммунные механизмы [5].

Патоморфологически при диабетической полиневропатии выявляется широкий спектр изменений, включающий аксональную дегенерацию, сегментарную демиелинизацию, ремиелинизацию, атрофию шванновских клеток, регенерацию нервных волокон с явлениями спрутинга. Наряду с вторичной демиелинизацией при СД возможна и первичная демиелинизация, связанная с нарушением метаболизма шванновских клеток, однако она, по-видимому, не играет решающей роли в развитии и прогрессировании клинической симптоматики [15].

Хроническая дистальная сенсомоторная полиневропатия

Хроническая дистальная сенсомоторная полиневропатия – самая частая форма диабетической невропатии, преимущественно поражающая аксоны нервных волокон, уязвимость которых напрямую зависит от их длины. Симптоматика начинается с дистальных отделов нижних конечностей, иннервируемых наиболее длинными волокнами, и затем по мере вовлечения все более коротких волокон распространяется в проксимальном направлении. Практически облигатно страдает болевая и температурная чувствительность, что отражает преимущественное и наиболее раннее вовлечение тонких миелинизированных и немиелинизированных волокон. В связи с этим часто отмечается и развитие вегетативной невропатии, проявляющейся, в частности, гипогидрозом и сухостью кожи, вазомоторными нарушениями и снижением температуры стоп. В меньшей степени и на более позднем этапе страдают крупные миелинизированные волокна, обеспечивающие глубокую чувствительность, и в еще меньшей степени – двигательные волокна. Поэтому слабость и атрофия мышц у большинства больных отсутствуют либо бывают выражены слабо [14].

В клинической картине доминируют нарушения чувствительности в виде ощущений боли, онемения, парестезий в нижних конечностях. Парестезии выявляются как ощущения холода, покалывания, жжения, которые могут проявляться спонтанно или при прикосновении. Боль может быть жгучей, режущей, рвущей, пронизывающей, реже – тупой. Часто она отмечается в покое и усиливается в ночное время, нарушая сон. Кожа становится крайне болезненной. В типичных случаях больной не может выносить даже прикосновения шерстяного одеяла, а затем иногда и обычного постельного белья.

Причины боли при диабетической полиневропатии во многом остаются неясными. По-видимому, она не связана с регенерацией тонких немиелинизирован-

ных волокон. У большинства больных боль имеет тенденцию к спонтанному улучшению в течение нескольких месяцев, но иногда она неуклонно нарастает. Регресс боли может свидетельствовать не только о восстановлении функций, но и о дальнейшем прогрессировании патологического процесса (в последнем случае боль уменьшается на фоне расширения зоны снижения поверхностной чувствительности) [10].

При неврологическом осмотре выявляется снижение болевой и температурной чувствительности в дистальных отделах (по типу «носков» и «перчаток»), снижение вибрационной чувствительности (иногда оно бывает наиболее ранним проявлением полиневропатии), ослабление или отсутствие ахилловых рефлексов, на более поздней стадии – коленных. Двигательные и чувствительные нарушения на руках всегда выражены слабее, чем на ногах. В тяжелых случаях нарушения чувствительности захватывают передние отделы грудной клетки и живота. Из-за снижения чувствительности больные часто не замечают микротравм ног (от тесной обуви, камней и т. д.), что со временем может приводить к развитию на стопах трофических язв. При преимущественном поражении тонких волокон сухожильные рефлексы могут длительное время оставаться сохранными, несмотря на нарушение поверхностной чувствительности. При вовлечении *толстых волокон* обнаруживаются нарушения вибрационной чувствительности и суставно-мышечного чувства, выпадение сухожильных рефлексов, сенситивная атаксия, возможно похудание мелких мышц стоп и кистей.

В местах давления (например, в области головок плюсневых костей) могут образовываться безболезненные язвы, чему способствуют нарушения кровообращения и трофики в конечности. В патогенезе язв имеют значение несколько факторов: поражение мелких сосудов, нарушение чувствительности, вегетативная дисфункция, вторичная инфекция. Вследствие атрофии мышц и деформации стопы происходит увеличение площади контакта подошвы с опорой, что повышает риск травм. Мелкие травмы (в том числе связанные с неправильным подбором обуви) из-за нарушения болевой чувствительности остаются незамеченными, что нередко приводит к инфицированию. У 15 % больных на фоне сенсомоторной и вегетативной полиневропатии развивается нейроартропатия Шарко, проявляющаяся прогрессирующей деформацией голеностопного сустава или суставов стопы. В развитии трофических нарушений в костной ткани и нейроартропатии большое значение может иметь усиление кровотока, вызванное раскрытием денервированных артериовенозных шунтов. Невропатические язвы и нейроартропатия приводят к выраженной деформации суставов, вторичному инфицированию с развитием остеомиелита или гангрены (диабетическая стопа) [11].

В соответствии с часто используемой классификацией P.J. Dyck et al. выделяют 3 стадии полиневропа-

тии. В клинической практике можно использовать упрощенную схему, предусматривающую выделение 3 основных стадий диабетической полиневропатии:

– I стадия соответствует асимптомной (субклинической) полиневропатии, выявляющейся с помощью количественного исследования чувствительности и/или вегетативных тестов;

– II стадия соответствует легко или умеренно клинически выраженной полиневропатии, которую можно выявить при обычном неврологическом осмотре по характерным субъективным проявлениям, выпадению рефлексов, снижению чувствительности и т. д.;

– III стадия соответствует тяжелой полиневропатии, сопровождающейся развитием выраженного (существенно ограничивающего функциональные возможности, инвалидизирующего) сенсорного или сенсомоторного дефекта, вегетативной недостаточности, тяжелого болевого синдрома и таких осложнений, как трофические язвы, нейроартропатия или диабетическая стопа [3].

Транзиторная гипергликемическая полиневропатия

Транзиторная гипергликемическая полиневропатия – быстро обратимая форма полиневропатии, отмечающаяся у пациентов с недавно диагностированным или плохо контролируемым диабетом. Она возникает на фоне повышения уровня глюкозы в крови и быстро регрессирует после восстановления эугликемии. Является ли транзиторная гипергликемическая полиневропатия предвестником более стойкого поражения периферической нервной системы, остается неясным [3].

Острая сенсорная полиневропатия

Острая сенсорная (болезненная) полиневропатия характеризуется быстро развивающейся спонтанной интенсивной жгучей или сверлящей болью, которая, начинаясь с дистальных отделов нижних конечностей, со временем распространяется на проксимальные, а иногда и на все тело. Несмотря на выраженные субъективные проявления, нарушения чувствительности при неврологическом осмотре часто минимальны и скорее представлены гиперестезией и аллодинией, чем гипестезией. Двигательные нарушения наблюдаются редко. Кажущаяся атрофия мышц скорее объясняется кахексией, а ограничение движений чаще обусловлено не мышечной слабостью, а болью. Ахилловы рефлексы могут оставаться сохранными. Эти особенности объясняются преимущественным вовлечением тонких волокон. Острая сенсорная полиневропатия чаще всего развивается у мужчин с длительно протекающим, но не распознанным или плохо контролируемым СД (чаще 1-го типа). В ряде случаев аналогичная клиническая картина проявляется вскоре после диагностики диабета и начала инсулинотера-

пии или приема пероральных сахароснижающих средств («инсулиновый неврит»).

Полагают, что поражение нервов может быть связано с уменьшением энергетического субстрата в результате резкого снижения содержания глюкозы. Резкие колебания уровня глюкозы в крови могут спровоцировать снижение кровотока по сосудам нервов и ишемии нервных волокон. Как правило, полное восстановление после стабилизации уровня сахара в крови происходит в течение 6–24 мес, что связывают с завершением регенерации аксонов [3, 11].

Гипогликемическая полиневропатия

Причиной сенсомоторной и вегетативной полиневропатии при СД могут быть также повторные эпизоды тяжелой длительной гипогликемии при неадекватной инсулинотерапии.

Диабетическая радикулоплексопатия

Диабетическая радикулоплексопатия формально не относится к полиневропатиям и характеризуется мультифокальным поражением корешков, спинномозговых нервов и сплетений, преимущественно на пояснично-крестцовом уровне [16, 17]. В прошлом она описывалась под разными названиями – «диабетическая амиотрофия», «синдром Брунса–Гарланда», «проксимальная диабетическая невропатия» и т. д. Этот вариант диабетической невропатии чаще всего наблюдается у больных среднего и пожилого возраста, страдающих СД 2-го типа и имеющих относительно легкие нарушения углеводного обмена. Вслед за появлением болевого синдрома в течение нескольких дней или недель развиваются слабость и атрофия передних мышц бедра и мускулатуры тазового пояса. Нарушения чувствительности обычно минимальны или отсутствуют. Даже в тяжелых случаях, когда больные на тот или иной срок утрачивают способность к самостоятельному передвижению, прогноз относительно благоприятен. Боль обычно проходит в течение нескольких недель, но иногда сохраняется 6–9 мес. Парез и атрофия сохраняются в течение многих месяцев. Иногда восстановление занимает несколько лет, а у части больных сохраняется резидуальный дефект. Развитие данной невропатии связывают, по крайней мере у значительной части больных, с аутоиммунным васкулитом [17].

Вегетативная невропатия

Поражение вегетативных волокон с развитием той или иной степени вегетативной дисфункции (вегетативная, или автономная, полиневропатия) – характерная черта диабетической невропатии, отражающая особую уязвимость тонких вегетативных нервных волокон к метаболическим нарушениям при СД [1, 2]. Клинические проявления вегетативной невропатии выявляются более чем у половины больных с различными вариантами диабетической невропатии [4–6, 18].

Симптомы сенсомоторной и вегетативной полиневропатии в большинстве случаев развиваются параллельно, но иногда вегетативная невропатия выходит на первый план. В клинической практике проявления вегетативной невропатии нередко игнорируются или ошибочно интерпретируются. Между тем выявление вегетативной дисфункции при диабетической невропатии имеет исключительно важное практическое значение. Наличие вегетативной невропатии сопряжено с более неблагоприятным прогнозом СД и увеличивает смертность почти в 5 раз [2, 4, 5, 8]. С другой стороны, коррекция ее проявлений – важнейший резерв повышения качества жизни больных СД.

Клинические проявления диабетической вегетативной невропатии представлены в табл. 2.

Дисфункция сердечно-сосудистой системы может проявляться ортостатической гипотензией, тахикардией покоя, фиксированным пульсом. Введение инсулина, обладающего сосудорасширяющим действием, может провоцировать у больных со склонностью к ортостатической гипотензии снижение артериального давления и даже обмороки, которые бывает сложно отличить от гипогликемических синкопе [3, 7, 19]. Снижение вариабельности сердечного ритма, чаще всего проявляющееся тахикардией покоя, преимущественно отражает парасимпатическую денервацию сердца. При вегетативной невропатии чаще встречаются безболевые инфаркты миокарда и случаи внезапной смерти [7, 19]. Наиболее тяжелым осложнением вегетативной невропатии является внезапная остановка сердечной и дыхательной деятельности. Она может развиваться у больного СД в процессе оперативного вмешательства под общей анестезией или сразу после

Таблица 2. Основные проявления различных вариантов диабетической вегетативной невропатии

Тип вегетативной полиневропатии	Основные клинические проявления
Кардиоваскулярная	Ортостатическая гипотензия. Тахикардия покоя. Снижение вариабельности сердечного ритма. Снижение толерантности к физическим нагрузкам. Безболевая ишемия миокарда
Гастроинтестинальная	Дискинезия пищевода. Гастропарез. Запоры. Диарея. Мальабсорбция. Недержание кала. Атония желчного пузыря (холецистопатия)
Урогенитальная	Нейрогенный мочевой пузырь (цистопатия). Эректильная дисфункция. Ретроградная эякуляция. Нарушение вагинальной lubricации
Судомоторная	Ангидроз. Гипергидроз лица, связанный с приемом пищи

него, однако в таких случаях сложно исключить возможность инфаркта миокарда, тяжелого нарушения сердечного ритма или гипогликемии.

Дисфункция желудочно-кишечного тракта проявляется расстройством его моторики на разных уровнях. Нарушение моторики пищевода может спровоцировать развитие рефлюкс-эзофагита. Нарушения моторики желудка возникают чаще, но нередко остаются субклиническими. В более тяжелых случаях развивается картина гастропареза, проявляющегося ощущением тяжести в животе после приема пищи, тошнотой, отрыжкой, рвотой. Возможность гастропареза следует принимать в расчет у больных, страдающих от частых необъяснимых приступов гипогликемии [3, 7, 19].

Одним из характерных синдромов диабетической вегетативной невропатии является диабетическая энтеропатия, основным проявлением которой служит диарея, которая часто возникает в ночное время. Другим частым осложнением, также связанным с нарушением моторики кишечника, являются запоры. Следует также учитывать, что у больных СД перистальтика желудочно-кишечного тракта может быстро снижаться при внезапном и значительном увеличении уровня глюкозы в крови. С другой стороны, подобно тому как вегетативная невропатия может «скрывать» симптомы инфаркта миокарда, она может маскировать и картину острого живота.

Дисфункция мочеполовой системы. Нарушения мочеиспускания (затруднение опорожнения мочевого пузыря с увеличением длительности мочеиспускания, ослаблением силы мочевой струи, повышение остаточного объема, изменение частоты мочеиспусканий, в том числе императивное учащенное мочеиспускание) отмечаются у 35–50 % больных СД. Нарушение иннервации мочевого пузыря, как правило, проявляется лишь на поздних стадиях заболевания при плохо контролируемом диабете. Эректильная дисфункция развивается у 35–75 % мужчин, страдающих СД. Отсутствие спонтанных ночных и утренних эрекции – один из наиболее надежных признаков органической эректильной дисфункции, отличающих ее от психогенной импотенции. Эякуляция страдает позже. Тем не менее одной из характерных особенностей диабетической вегетативной невропатии является ретроградная эякуляция, которую больные, как правило, замечают случайно, обратив внимание на необычный внешний вид мочи [3, 7, 19].

Судомоторные нарушения часто характеризуются гипо- или ангидрозом нижней части туловища и гипергидрозом верхней части туловища. В результате ангидроза нарушается терморегуляция, и больные не переносят теплой погоды.

Ослабление реакции на гипогликемию. У больных с вегетативной невропатией нарушается способность распознавать гипогликемию, что объясняется исчезновением симпатоадреналовой реакции на нее вследствие

поражения симпатических волокон и денервации мозгового слоя надпочечников. В результате того что пациенты своевременно не распознают гипогликемию, они не предпринимают необходимые меры по ее коррекции. В подобных случаях первым и единственным проявлением гипогликемии бывает внезапная потеря сознания. Нераспознанная гипогликемия может являться одной из причин внезапной смерти у больных СД. Гипогликемия после начала регулярного лечения инсулином сама по себе способна вызывать дисфункцию вегетативных волокон, которая ослабляет восприятие последующих эпизодов гипогликемии, замыкая порочный круг. Тем не менее этот феномен может быть обратимым. Если в течение 2–3 нед удастся избежать гипогликемии, то ее симптомы становятся более явными [3, 7, 19].

Диагностика диабетической полиневропатии

Проблема диагностики диабетической полиневропатии включает 2 аспекта: 1) раннее выявление признаков поражения периферической нервной системы у пациентов с уже установленным диагнозом СД; 2) диагностика СД и установление его этиологической роли у пациента с клинически явной полиневропатией. Раннее выявление и адекватная терапия диабетической полиневропатии могут уменьшить риск тяжелых осложнений и повысить качество жизни больного [1, 8, 11]. У всех больных СД, независимо от наличия характерных жалоб, необходимо проводить ежегодный скрининг на полиневропатию, который должен включать: 1) исследование болевой чувствительности; 2) исследование чувствительности с помощью монофиламента; 3) исследование вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона. Снижение чувствительности при исследовании монофиламентом и камертоном не только помогает в ранней диагностике невропатии, но и позволяет выявить пациентов, которым угрожает изъязвление стопы [2].

Для диагностики вегетативной недостаточности проводятся кардиоваскулярные тесты (оценка изменения пульса при глубоком вдохе, после вставания из положения лежа, при пробе Вальсальвы; оценка изменения артериального давления в тесте на сжатие рук и при ортостатической пробе). Наиболее чувствительным и простым тестом является исследование дыхательной аритмии: в процессе регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) больной глубоко вздыхает 6 раз за 1 мин (продолжительность вдоха и выдоха должна составлять 5 с). В норме разница между максимальной (вдох) и минимальной (выдох) частотой сердечных сокращений должна быть не менее 10. С целью скрининга данный тест рекомендуется проводить у больных СД с интервалом в 1–2 года [2, 3].

Для выявления выраженных изменений бывает достаточно регистрации ЭКГ во время одного глубокого вдоха. Если в записи ЭКГ четко выявляется дыхательная аритмия, вегетативная невропатия исключается. Диагностика диабетической энтеропатии

проводится путем исключения возможных причин. В комплекс обследования входят рентгеноскопия с барием, колоноскопия, микробиологическое исследование стула, в некоторых случаях — биопсия слизистой кишечника. Во всех случаях нарушения мочеиспускания нужно исключить урологические и гинекологические заболевания. До назначения лечения необходимо измерение объема остаточной мочи. В сложных случаях проводят цистометрию, уроцистоскопию, нейрофизиологическое исследование мышц тазового дна [7, 19]. При относительно изолированной вегетативной полиневропатии у больного СД следует исключить другие причины вегетативной дисфункции, в том числе амилоидную полиневропатию, первичную вегетативную невропатию, мультисистемную атрофию, надпочечниковую недостаточность, гипопитуитаризм и другие состояния [3].

Электрофизиологическое исследование редко бывает необходимым в типичных случаях диабетической полиневропатии и обычно проводится при сомнениях в диагнозе. При электронейромиографии могут выявляться признаки, соответствующие как аксонопатии (снижение амплитуды М-ответа), так и демиелинизации (легкое или умеренное снижение скорости проведения по нервам, увеличение дистальной латенции, изменение F-волн). Скорость проведения по моторным и сенсорным нервам может снижаться уже на ранней стадии развития невропатии, но в последующем длительное время остается стабильной, тогда как признаки аксонопатии неуклонно нарастают. Следует учитывать, что легкое снижение скорости проведения по двигательным волокнам может отражать не столько демиелинизацию, сколько значительную утрату крупных аксонов. С другой стороны, выраженные признаки демиелинизации должны побуждать к исключению идиопатической воспалительной невропатии (особенно хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии), которая может «накладываться» на течение диабетической невропатии. У больных СД важно исключать и другие возможные причины полиневропатии, связанные с побочными эффектами лекарственных средств, уремией, васкулитами, дефицитом витамина В₁₂, парапротеинемией и т. д. [3, 11, 14, 16, 20].

Патогенетическая терапия

Оптимизация уровня глюкозы в крови является основным условием стабилизации и регресса всех проявлений диабетической невропатии, поскольку гипергликемия — основной патогенетический фактор ее развития. На фоне адекватного контроля глюкозы в крови проявления диабетической невропатии могут подвергаться частичному регрессу. Наилучшим показателем, на который следует ориентироваться при лечении СД, является уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [2, 6, 11]. С другой стороны, важно избегать выраженных колебаний уровня сахара в кро-

ви, которые сами по себе оказывают повреждающее действие на нервные волокна. Повторные эпизоды тяжелой длительной гипогликемии при неадекватной инсулинотерапии могут быть причиной появления или усиления полиневропатии.

Связь между улучшением контроля гипергликемии и более благоприятным течением полиневропатии четко выявляется у пациентов с СД 1-го типа, в то же время у больных СД 2-го типа ситуация менее определенная. В нескольких исследованиях не удалось показать, что более интенсивная терапия СД 2-го типа замедляет прогрессирование полиневропатии. Таким образом, оптимизация контроля гипергликемии не решает всех проблем, хотя она, безусловно, необходима. В связи с этим сохраняется потребность в лекарственных средствах, воздействующих на различные звенья патогенеза диабетической невропатии.

Препараты тиамин. Тиамин (витамин В₁), как и другие витамины группы В, десятилетиями применяется при диабетической невропатии. Хотя его лечебный эффект не может считаться окончательно доказанным, существуют клинические и экспериментальные аргументы, позволяющие на сегодняшний день считать его облигатным компонентом схем лечения диабетической невропатии. Механизм действия тиамин может быть связан прежде всего с его способностью тормозить гликолиз, образование лактата и КПП, ослабляя тем самым токсический эффект гипергликемии. Тормозя гликирование белков, тиамин и его активный метаболит – тиаминпирофосфат – могут блокировать развитие невропатии у больных СД и способствовать регрессу уже существующего поражения нервных волокон. Тиаминпирофосфат выступает в роли кофермента в процессах окислительного фосфорилирования и способствует оптимальной утилизации глюкозы, что также может объяснять нейропротекторный эффект тиамин. За счет активации тиамин транскетолазы блокируются основные пути гипергликемического повреждения эндотелия, что приводит к улучшению микроциркуляции.

Недостаточная эффективность применявшихся ранее препаратов тиамин объяснялась, среди прочего, тем, что он является водорастворимым соединением и его всасывание в кишечнике происходит за счет активного транспорта, возможности которого ограничены. Поэтому при увеличении дозы препарата сверх определенной величины отмечается насыщение, и в дальнейшем концентрация препарата в крови увеличивается незначительно – за счет малоэффективной диффузии.

Более того, являясь водорастворимым соединением, тиамин плохо проникает сквозь мембрану нейронов, и поэтому в нейронах создается очень низкая внутриклеточная концентрация препарата. Введение в практику жирорастворимых производных тиамин, прежде всего бенфотиамин, открыло новые перспективы в лечении диабетической полиневропатии. Степень всасывания бенфотиамин в кишечнике суще-

ственно выше, причем количество всосавшегося препарата пропорционально принятой внутрь дозе. При приеме бенфотиамин терапевтическая концентрация препарата в крови поддерживается дольше, чем при приеме традиционных препаратов. Кроме того, бенфотиамин значительно лучше проникает через гематоневральный барьер и, накапливаясь в более высокой концентрации внутри клетки, быстрее преобразуется в тиаминпирофосфат, являющийся общим активным метаболитом различных производных тиамин. В недавнем плацебо-контролируемом исследовании BENDIP было показано, что применение бенфотиамин в дозе 600 мг/сут в течение 6 нед приводит к достоверному снижению оценки по шкале NSS (Neuropathy Symptom Score), оценивающей выраженность симптомов полиневропатии, при исключительно низкой частоте нежелательных явлений [12].

Таким образом, применение бенфотиамин рассматривается многими авторами как важный элемент патогенетической терапии диабетической невропатии, который может способствовать регрессу болевого синдрома, нарушений чувствительности, вегетативных проявлений невропатии. Бенфотиамин назначается как отдельно (препарат бенфогамма), так и в комбинации с пиридоксин (препарат Мильгамма® композитум) [18, 21]. Показано, что применение бенфотиамин в комбинации с витамином В₆ улучшает как субъективные, так и объективные проявления невропатии. При диабетической полиневропатии рекомендуют повторные курсы Мильгаммы композитум по 1 драже 3 раза в день продолжительностью 4 нед с интервалами 2–3 мес. В тяжелых случаях, особенно при наличии выраженного болевого синдрома, на начальном этапе рекомендуют введение Мильгаммы внутримышечно по 2 мл в течение 10 дней (в ампуле Мильгаммы, помимо 100 мг тиамин и 100 мг пиридоксин, содержится 1000 мкг витамина В₁₂), после чего переходят на прием Мильгаммы композитум в форме драже внутрь.

Препараты тиоктовой (альфа-липовой) кислоты. Тиоктовая кислота состоит из липоамидной группы пирувата и α -кетоацидодегидрогеназного комплекса и является естественным кофактором пируватдегидрогеназного комплекса, который связывает ацильные группы и переносит их из одной части комплекса в другую. Лечебное действие тиоктовой кислоты объясняют прежде всего ее антиоксидантным эффектом – способностью инактивировать свободные радикалы и повышать активность антиоксидантных систем организма, восстанавливая внутриклеточный уровень глутатиона и витамина Е [21–23]. Противостоя окислительному стрессу, тиоктовая кислота предупреждает ингибирование активности NO-синтетазы и усиливает кровоток в эндоневрии, улучшает микроциркуляцию, снижая риск ишемического поражения нервной ткани и увеличивая скорость проведения импульса по нерву [14, 24, 25].

Таблица 3. Методы симптоматической терапии болевого синдрома при диабетической полиневропатии

Средства	Эффективная доза
Трициклические антидепрессанты Амитриптилин	10–150 мг однократно на ночь
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина Дулоксетин	30–120 мг в 1–2 приема
Антиконвульсанты Габапентин Прегабалин Карбамазепин	900–3600 мг в 3 приема 150–600 мг в 2 приема 200–800 мг в 2–3 приема
Опиоидные анальгетики Трамадол	50–400 мг в 1–3 приема
Местное лечение Лидокаиновые пластины Капсаицин (0,025–0,075 % крем)	1–3 пластины на 12 ч в сутки До 4 раз в день (не более 6–8 нед)
Немедикаментозные методы лечения Лечебная гимнастика Рефлексотерапия Бальнеотерапия Магнитотерапия Чрескожная электронейростимуляция Электростимуляция спинного мозга Психотерапия Плацебо	

Эффективность тиоктовой кислоты при диабетической полиневропатии подтверждена в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (ALADIN, ALADIN III, ORPIL, SYDNEY и др.) [26, 27]. Показано, что 3-недельный курс внутривенного введения тиоктовой кислоты уменьшает позитивные сенсорные симптомы и другие клинические проявления полиневропатии [28]. По результатам исследования SYDNEY 2, оптимальной для приема внутрь является доза 600 мг 1 раз в день [29]. В исследовании ISLAND на фоне приема 300 мг тиоктовой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с блокатором ангиотензиновых рецепторов ирбесартаном отмечено увеличение эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии. Наконец, в исследовании DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) показано, что прием тиоктовой кислоты больными СД 2-го типа в течение 4 мес приводит к ослаблению проявлений вегетативной недостаточности [23, 30]. При выраженных симптомах полиневропатии тиоктовую кислоту первоначально назначают внутривенно в дозе 600 мг ежедневно или 5 раз в неделю, на курс 10–20 инфузий.

В настоящее время выпускаются несколько препаратов, содержащих различные соли тиоктовой кислоты (этилендиаминовую, трометамоловую, меглюминовую). При введении меглюминовой соли тиоктовой кислоты (препарат Тиогамма®) частота побочных эффектов ниже, чем при инфузии других солей тиоктовой кислоты. В настоящее время Тио-

Таблица 4. Лечение вегетативной недостаточности при диабетической невропатии

Синдром	Лечение
Ортостатическая гипотензия	Увеличение потребления соли и воды Эластичное бинтование нижних конечностей Приподнимание изголовья постели Отмена препаратов с гипотензивным действием Пиридостигмин 60–180 мг/сут Флудрокортизон 0,05–0,2 мг/сут Мидодрин 5–10 мг 2–3 раза в день (в первой половине дня) Октреотид 25–200 мкг подкожно Эритропоэтин 50 ЕД/кг 3 раза в неделю, 3–10 нед
Кардиальная дисфункция	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента Бета-блокаторы (биспролол)
Дисфункция мочеполовой системы	Антагонисты альфа1-адренорецепторов* Периодическая катетеризация Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил и др.)*
Дисфункция желудочно-кишечного тракта	Диета Метоклопрамид или домперидон 10 мг 3 раза в день

* С осторожностью при ортостатической гипотензии.

гамма® выпускается в форме флаконов по 50 мл, содержащих необходимую дозу препарата (600 мг) в разведенном виде, что значительно упрощает процедуру его введения. К флаконам прилагаются свето-защитные футляры из черного полиэтилена, предохраняющие препарат от воздействия света. По окончании курса внутривенных инфузий тиоктовую кислоту назначают внутрь по 600 мг/сут (1 таблетка) или из расчета 10–15 мг/кг в сутки. Эту дозу назначают 1 раз в день натощак, обычно за 30–45 мин до завтрака. При положительном эффекте проводят повторные курсы лечения по 3 мес.

В недавнем многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 567 пациентов с СД 2-го типа, было показано, что курс лечения высокими дозами актовегина (2 г/сут) внутривенно, затем внутрь в течение 160 дней приводит к уменьшению выраженности субъективных (в первую очередь болевых) и объективных (прежде всего сенсорных) симптомов полиневропатии (как по отношению к исходному уровню, так и по отношению к плацебо), к улучшению ментального компонента качества жизни.

Симптоматическая терапия полиневропатии

Симптоматическое лечение определяется ведущим синдромом, его клинической значимостью и «синдромальным окружением». Одна из первоочередных задач – лечение болевого синдрома (табл. 3).

Не менее важную роль играет коррекция вегетативной недостаточности (табл. 4), а также правильный уход за стопами [3, 8, 31].

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Подпругина Н.Г. и др. Диабетическая автономная нейропатия: диагностика и метаболическая нейропатия. *Клин фармакол и тер* 2004;(4):4–8.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 1):S62–7.
3. Левин О.С. Полиневропатия. М.: МИА, 2006.
4. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28(4):956–62.
5. Dyck P.J., Karnes J.L., O'Brien P.C. et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology* 1992;42(6):1164–70.
6. Vinik A.I., Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin North Am* 2004;88(4):947–99.
7. Boulton A., Tesfaye S. (eds.) *Diabetic neuropathy*. Oxford: Oxford Diabetes Library, 2009.
8. Строков И.А., Баринов А.Н. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии. *Неврол журн* 2001;6(6):47–54.
9. Trence D.L. Peripheral neuropathy in diabetes: is it diabetic neuropathy? *Clin Diabetes* 2002;20(2):103–4.
10. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 2):S255–21.
11. Dyck P.J., Thomas P.K. (eds.) *Diabetic neuropathy*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999.
12. Stracke H., Gaus W., Achenbach U. et al. Benfotiamine in Diabetic Polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116(10):600–5.
13. Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M. et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996;39(11):1377–84.
14. Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A. (eds.) *Textbook of diabetic neuropathy*. Stuttgart: Thieme, 2003.
15. Kramer H.H., Rolke R., Hecht M. et al. Follow-up of advanced diabetic neuropathy. *J Neurol* 2005;252(3):315–20.
16. Штульман Д.Р., Левин О.С. *Неврология. Справочник практического врача*. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
17. Dyck P.J. Diabetic radiculoplexus neuropathies. In: Noseworthy J.H. (ed.) *Neurological therapeutics: principles and practice*. Martin Dunitz, 2003. Pp. 2007–10.
18. Shaw J.E., Zimmet P.Z., Gries F.A., Ziegler D. Epidemiology of diabetic neuropathy. In: Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A., Ziegler D. (eds.) *New York: Textbook of Diabetic Neuropathy*, 2003. Pp. 64–82.
19. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26(5):1553–79.
20. Said G., Baudoin D., Toyooka K. Sensory loss, pains, motor deficit and axonal regeneration in length-dependent diabetic polyneuropathy. *J Neurol* 2008;255(11):1693–702.
21. Androne L., Gavan N.A., Veresiu I.A., Orasan R. *In vivo* effect of lipoic acid on lipid peroxidation in patients with diabetic neuropathy. *In Vivo* 2000;14(2):327–30.
22. Han D., Handelman G., Marcocci L. et al. Lipoic acid increases de novo synthesis of cellular glutathione by improving cysteine utilization. *Biofactors* 1997;6(3):321–38.
23. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic neuropathy: a critical review. *Treat Endocrinol* 2004;3(3):173–89.
24. Heitzer T., Finckh B., Albers S. et al. Beneficial effects of alpha-lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2001;31(1):53–61.
25. Kishi Y., Schmelzer J.D., Yao J.K. et al. Alpha-lipoic acid: effect on glucose uptake, sorbitol pathway, and energy metabolism in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 1999;48(10):2045–51.
26. Reljanovic M., Reichel G., Rett K. et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. *Free Radic Res* 1999;31(3):171–9.
27. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau R.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. *Diabetes Care* 1999;22(8):1296–301.
28. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 2003;26(3):770–6.
29. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006;29(11):2365–70.
30. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004;21(2):114–21.
31. Low P.A., Benrud-Larsen L.M., Sletten D.M. et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care* 2004;27(12):2942–7.