

14. Государственное учреждение здравоохранения Ярославская областная клиническая больница, эндо-кринологический центр (гл. исследователь – канд. мед. наук М.Е.Яновская).

Со стороны Украины в исследовании принимали участие следующие центры:

1. Харьковский государственный медицинский университет, кафедра нервных болезней, областная клиническая больница (гл. исследователь – д.м.н., проф. И.А.Григорова),

2. Городская клиническая больница №27, г. Харьков, (гл. исследователь – канд. мед. наук Л.Г.Кононенко),

3. Институт проблем эндокринной патологии им. В.Д.Данилевского АМН Украины (гл. исследователь – д.м.н., проф. Ю.И.Караченцев),

4. Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины (гл. исследователь – д.м.н., проф. Т.С.Мищенко),

5. Институт эндокринологии и метаболизма им. В.П.Комиссаренко АМН Украины, отдел эндокринологии (гл. исследователь – д.м.н. С.Н.Ткач),

6. Институт эндокринологии и метаболизма им. В.П.Комиссаренко АМН Украины, отдел клинической фармакологии (гл. исследователь – д.м.н., проф. В.В.Корпачев),

7. Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МОЗ Украины (гл. исследователь – д.м.н., проф. Б.Н.Маньковский),

8. Центр эндокринологии и метаболизма, городская центральная больница, г. Киев (гл. исследователь – д.м.н., проф. П.Н.Боднар),

9. Днепропетровская государственная медицинская академия, кафедра факультетской терапии и эндокринологии, городская клиническая больница №9 (гл. исследователь – д.м.н., проф. Т.А.Перцева),

10. Днепропетровская государственная медицинская академия, кафедра нервных болезней и нейрохирургии факультета последипломного образования (гл. исследователь – д.м.н., проф. Л.А.Дзяк).

Со стороны Казахстана в исследовании принимали участие следующие центры:

1. Городская клиническая больница №7 Департамента здравоохранения г. Алматы, эндокринологическое отделение (гл. исследователь – к.м.н., доцент Т.Ф.Косенко),

2. Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, отделение эндокринологии, гастроэнтерологии и гематологии, г. Алматы (гл. исследователь – д.м.н., проф. Ж.А.Абылайулы).

Спонсором данного исследования выступила фармацевтическая компания «Nycomed Austria GmbH».

Диагностика и лечение диабетической полиневропатии

О.С.Левин

Кафедра неврологии Российской медицинской академии последипломного образования

Поражение периферической нервной системы (диабетическая невропатия) относится к наиболее частым осложнениям сахарного диабета (СД) [1, 5]. С другой стороны, СД является самой частой причиной периферических невропатий в развитых странах [2]. 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 при количественной оценке чувствительности – до 90% [8, 11, 32]. Полиневропатия с тяжелыми проявлениями при СД встречается в 5–10% случаев [9]. Наличие диабетической невропатии, особенно с поражением вегетативных волокон, у больного с СД повышает риск летального исхода и служит основным фактором развития диабетической стопы [3, 5, 8, 11].

Классификация диабетической невропатии

Выделяют различные варианты диабетической невропатии, которые отличаются по клинической картине, патогенезу, гистологиче-

ским изменениям, течению, реакции на лечение, прогнозу [2, 30, 32, 34]. Как и другие заболевания периферической нервной системы, диабетические невропатии могут быть условно разделены на следующие:

- фокальные (моновневропатии, радикулопатии, плексопатии);
- множественные, или мультифокальные (множественные невропатии);
- диффузные (полиневропатии) [2].

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 является нередкая комбинация разных форм поражения периферической нервной системы, поэтому выделить «чистые формы» представляется возможным не всегда [2].

По течению диабетические невропатии можно разделить на острые (краниальные и другие моновневропатии, радикулопатии, радикулоплексопатию, острую сенсорную полиневропатию и др.) и хрониче-

ские (дистальную сенсомоторную и вегетативную полиневропатию, туннельные невропатии и т.д.; табл. 1) [13, 28, 32]. Первые часто бывают обратимыми, могут развиваться на любой стадии диабета, в том числе и на ранней, а их тяжесть плохо коррелирует с уровнем гипергликемии. Они чаще возникают у пациентов с СД типа 2, особенно у мужчин среднего и пожилого возраста. Вторые наблюдаются более часто и, как правило, возникают у лиц, длительно страдающих СД и имеющих другие его осложнения. Они примерно с одинаковой частотой наблюдаются у пациентов с СД типа 1 и 2, у мужчин и женщин. Их тяжесть в большей степени соответствует уровню и длительности гипергликемии [2, 28]. 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

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

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 [32]. При удовлетворительном контроле уровня глюкозы в крови частота невропатии через 15 лет от момента развития заболевания не превышает 10%, тогда как при плохом контроле гликемии увеличивается до 40–50% [30]. С другой стороны, прямая зависимость между тяжестью СД и вероятностью невропатии прослеживается не всегда. Например, тяжелые формы невропатии иногда наблюдаются у лиц с относительно легким диабетом [15].

Вероятность развития невропатии при СД типа 1 и 2 примерно равна, но поскольку СД типа 2 может длительное время развиваться субклинически, невропатию выявляется у более значительной части больных со вновь диагностированным СД типа 2. Различие между двумя основными формами СД может проявляться и в том, что у больных с СД типа 1 проявления полиневропатии наиболее быстро нарастают в первые 2–3 года заболевания, после чего стабилизируются, тогда как при СД типа 2 тенденция к прогрессированию проявляется в течение всего заболевания. Тем не менее, как показывают результаты проспективных исследований, и при СД типа 2 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 [34].

Патогенез диабетической полиневропатии

Ключевую роль в развитии диабетической полиневропатии (ДПН) играет гипергликемия [1, 2, 34]. Гипергликемия может приводить к повреждению нервной ткани за счет различных механизмов. Возникаю-

щая в результате гипергликемии активация полиолового пути через ряд промежуточных этапов приводит к избыточному образованию активных форм кислорода – свободных радикалов, превышающему возможности естественных антиоксидантных систем (окислительный стресс).

Чувствительность к окислительному стрессу может повышаться при нарушении продукции энергии в нейронах. Важным фактором поражения нервных волокон может быть также интенсификация неферментативного гликирования белков, что сопровождается быстрым накоплением в клетках токсичных конечных продуктов гликирования, которые могут играть важнейшую роль в развитии многих осложнений диабета. Содержание конечных продуктов гликирования в нервных волокнах и *vasa nervorum* у больных с СД типа 2 существенно выше, чем в норме, и, более того, коррелирует с численностью миелинизированных волокон в периферическом нерве. Накопление полиолов, конечных продуктов гликирования, интенсификация перекисного окисления липидов могут приводить к дисфункции эндотелия и снижению продукции NO, сопровождающемуся снижением реактивности сосудов и развитием ишемии [15]. Финалом развития полиневропатии может быть торможение аксоплазматического транспорта, что в итоге вызывает 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 [11].

Патоморфологически при ДПН выявляется широкий спектр изменений, включающий аксональную дегенерацию, сегментарную демиелинизацию, ремиелинизацию, атрофию шванновских клеток, регенерацию нервных волокон с явлениями спрутинга. Наряду с вторичной 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 [23].

Хроническая дистальная сенсомоторная полиневропатия

Хроническая дистальная сенсомоторная полиневропатия – самая частая форма диабетической невропатии, преимущественно поражающая аксоны нервных волокон, уязвимость которых четко 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 страдают болевая и температурная чувствительность, отражая преимущественное и наиболее раннее вовлечение тонких миелинизированных и немиелинизированных волокон. В связи с этим часто отмечается и развитие вегетативной невропатии, что проявляется, в частности, гипогидрозом и сухостью кожи, вазомоторными нарушениями и снижением температуры на стопах. В меньшей степени и на более позднем этапе страдают крупные миелинизированные волокна, обеспечивающие глубокую чувствительность, и еще в меньшей степени – двигательные волокна. Поэтому слабость и атрофия мышц у большинства больных отсутствуют либо бывают выражены слабо [15].

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 ДПН во многом остаются неясными. По-видимому, она не связана с регенерацией тонких немиелинизированных волокон. У большинства больных боль имеет тенденцию к спонтанному улучшению в течение нескольких месяцев, но иногда она неуклонно

Таблица 2. Стадии ДПН (по Р.Дукк и соавт., 1993 г.) [12]

Стадия	Описание	Критерии
0 (N0)	ДПН отсутствует	Отсутствуют клинические* и параклинические** признаки ДПН
1А (N1a)	Асимптомная ДПН	Отсутствуют субъективные и параклинические проявления невропатии
1Б (N1b)	Асимптомная ДПН	Отсутствуют субъективные проявления невропатии, минимальные (параклинические) проявления ДПН, оценка по ШНН ≥ 2
2А (N2a)	Легкая ДПН	Субъективные проявления полиневропатии, минимальные (параклинические) критерии ДПН, снижение силы тыльного сгибания стопы не более чем на 50% с обеих сторон
2Б (N2b)	Умеренно выраженная ДПН	Субъективные проявления полиневропатии, минимальные (параклинические) критерии ДПН, снижение силы тыльного сгибания стопы более чем на 50% с обеих сторон
3 (N3)	Тяжелая (инвалидизирующая) ДПН	Выраженный сенсомоторный дефект, интенсивный болевой синдром; тяжелая вегетативная недостаточность; трофические язвы, диабетическая стопа, остеоартропатия

Примечание. *Клинические критерии ДПН – снижение ахиллова рефлекса и/или порога восприятия вибрации в области большого пальца стопы (снижение должно быть выражено в той степени, которую нельзя объяснить особенностями возраста, пола, роста, массы тела. Отсутствие ахиллова рефлекса у лиц 65 лет и старше не считается патологией!).

**Параклинические (минимальные) критерии ДПН:

- 1) при исследовании скорости проведения по нервам – изменение хотя бы одного показателя при исследовании двух и более удаленных друг от друга нервов;
- 2) изменение вариабельности пульса при глубоком дыхании;
- 3) при количественном исследовании чувствительности — повышение порога восприятия вибрации, холода или тепловой боли.

ШНН – шкала невропатических нарушений. ШНН включает оценку слабости мышц, негативных и позитивных сенсорных симптомов, вегетативных нарушений.

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) [34].

При неврологическом осмотре выявляется снижение болевой и температурной чувствительности в дистальных отделах (по типу «носок» и «перчаток»), снижение вибрационной чувствительности (иногда оно бывает наиболее ранним проявлением полиневропатии), ослабление или отсутствие ахилловых, на более поздней стадии – коленных рефлексов. 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 сохраненными, 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 нарушение кровообращения и трофические нарушения в конечности. В патогенезе язв имеют значение несколько факторов: поражение мелких сосудов, нарушение чувст-

вительности, 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 неправильно подобранной обувью) 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 важное 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) [13].

В соответствии с часто используемой классификацией Дукк и соавт., выделяют три стадии ДПН (табл. 2).

В клинической практике можно использовать упрощенную схему, предусматривающую выделение трех основных стадий ДПН:

– I стадия соответствует асимптомной (субклинической) полиневропатии, выявляющейся с помощью электронейромиографии (ЭНМГ), 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 [2].

Диабетическая вегетативная невропатия

Важное клиническое значение имеет вегетативная невропатия, проявления которой выявляются более чем у половины больных с диабетической невропатией [1, 31]. При диабете типа 1 вегетативная невропатия возникает в среднем через 2 года после начала заболевания, в то время как при первичной диагностике диабета типа 2 ее признаки часто уже присутствуют. Прогрессирование вегетативной невропатии происходит, главным образом, при недостаточном уровне контроля метаболических нарушений. Основные проявления вегетативной невропатии представлены в табл. 3.

У больных с вегетативной невропатией нарушается способность распознавать гипогликемию, что объясняется исчезновением симпатoadреналовой реакции на гипогликемию вследствие поражения симпатических волокон и денервации мозгового слоя надпочечников. Практические врачи часто не уделяют достаточного внимания ее диагностике, между тем наличие вегетативной невропатии – один из важнейших факторов, предопределяющих неблагоприятный прогноз СД, высокий риск инсульта и повышенную смертность (смертность у больных с вегетативной невропатией превышает смертность больных без вегетативной невропатии почти в 5 раз) [5, 24, 32].

Таблица 3. Основные проявления различных вариантов диабетической вегетативной невропатии

Тип невропатии	Основные клинические проявления
Кардиоваскулярная	Ортостатическая гипотензия Тахикардия покоя Снижение вариабельности сердечного ритма Снижение толерантности к физическим нагрузкам Кардиоваскулярная нестабильность при оперативных вмешательствах Вегетативная кардиопатия Безболевая ишемия миокарда
Гастроинтестинальная	Дискинезия пищевода Гастропарез Запоры Диарея и недержание кала Атония желчного пузыря (холецистопатия)
Урогенитальная	Нейрогенный мочевой пузырь (цистопатия) Эректильная дисфункция Ретроградная эякуляция Нарушение вагинальной lubricации
Судомоторная	Ангидроз (сухость кожи) Гипергидроз лица, связанный с приемом пищи

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 сахара в крови и быстро регрессирует после восстановления эугликемии. Быстрота регресса проявлений полиневропатии свидетельствует о том, что она связана с функциональными и метаболическими, а не со структурными изменениями в периферических нервных волокнах. Является ли транзиторная гипергликемическая полиневропатия предвестником более стойкого поражения периферической нервной системы, вопрос остается неясным [2].

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 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 сохраненными. Эти особенности объясняются преимущественным вовлечением тонких волокон. Острая сенсорная полиневропатия чаще всего развивается у мужчин с длительно протекающим, но не рас-

познанным или плохо контролируемым СД (чаще СД типа 1). В ряде случаев аналогичная клиническая картина проявляется вскоре после диагностики диабета и начала инсулинотерапии или приема пероральных сахароснижающих средств («инсулиновый неврит»).

Полагают, что поражение нервов может быть связано с уменьшением энергетического субстрата в результате резкого снижения содержания глюкозы в крови могут спровоцировать снижение кровотока по сосудам нервов и ишемию нервных волокон. Полное восстановление после стабилизации уровня сахара в крови является правилом, но происходит в течение 6–24 мес, что связывают с завершением регенерации аксонов [2, 13].

Гипогликемическая полиневропатия

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

Диабетическая радикулоплексопатия

Диабетическая радикулоплексопатия формально не относится к полиневропатии и характеризуется мультифокальным поражением корешков, спинно-мозговых нервов и сплетений, преимущественно на пояснично-крестцовом уровне [4, 14]. 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 лиц среднего и пожилого возраста, страдающих СД типа 2 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 [14].

Диагностика ДПН

Проблема диагностики ДПН включает два 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 ДПН могут уменьшить риск тяжелых осложнений и повышать качество жизни больных [1, 3, 13]. У всех больных с СД независимо от наличия характерных жалоб необходим 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 [5].

Для диагностики вегетативной недостаточности проводятся кардиоваскулярные тесты (оценка изменения пульса при глубоком вдохе,

Таблица 4. Методы симптоматической терапии болевого синдрома при ДПН

Средства	Эффективная доза
Трициклические антидепрессанты Амитриптилин Кломипрамин	10–150 мг однократно на ночь 25–150 мг в 2–3 приема
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 300–600 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/сут До 4 раз в день (не более 6–8 нед)
Немедикаментозные методы лечения Лечебная гимнастика Бальнеотерапия Чрескожная электронейростимуляция Плацебо	Рефлексотерапия Магнитотерапия Электростимуляция спинного мозга Психотерапия

после вставания из положения лежа, при пробе Вальсальвы, изменения артериального давления в тесте на сжимание рук и ортостатической пробе). Наиболее чувствительным и простым тестом является исследование дыхательной аритмии: в процессе регистрации электрокардиограммы 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 с СД с интервалом в 1–2 года [2, 5].

Электрофизиологическое исследование редко необходимо в типичных случаях ДПН и обычно проводится при сомнениях в диагнозе. При ЭНМГ 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 проявляться 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 хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия – ХВДП), которая может «накладываться» на течение диабетической невропатии. В пользу ХВДП, требующей активной иммунотерапии, могут также свидетельствовать проксимальные

парезы и выраженное повышение уровня белка в цереброспинальной жидкости (при диабетической невропатии этот показатель, хотя и бывает повышен, редко достигает 1 г/л). У больных с СД важно исключать и другие возможные причины полиневропатии, связанные с побочным эффектом лекарственных средств, уремии, васкулитами, дефицитом витамина B₁₂, парапротеинемией и т.д. [2, 4, 13, 15, 26].

Принципы терапии диабетической невропатии

Поскольку гипергликемия – основной патогенетический фактор развития диабетической невропатии, оптимизация уровня сахара в крови – основное условие стабилизации и регресса проявлений диабетической невропатии, а также ее профилактики. Наилучшим показателем, на который следует ориентироваться при проведении лечения СД, является уровень гликозилированного гемоглобина Hb_{A1c}, который должен быть менее 7% [5, 13, 32]. Гипергликемия может снижать болевой порог и уменьшать эффект анальгетиков, поэтому нормализация содержания глюкозы в крови может привести к существенному уменьшению боли. С другой стороны, важно избежать выраженных колебаний уровня сахара в крови, которые сами по себе оказывают повреждающее действие на нервные волокна.

Связь между улучшением контроля гипергликемией и более благоприятным течением полиневропатии особенно четко выявляется у пациентов с СД типа 1, в то же время у пациентов с СД типа 2 ситуация менее определенная. В нескольких исследованиях не удалось показать, что более интенсивная терапия СД типа 2 замедляет прогрессирование полиневропатии. Возможно, что достижению положительного результата противодействует инерция ра-

нее запущенного патологического процесса, связанная с механизмами «метаболической памяти» [8, 10]. Таким образом, оптимизация контроля над гипергликемией, хотя и, безусловно, необходима, не решает всех проблем. В связи с этим сохраняется потребность в лекарственных средствах, воздействующих на разные звенья патогенеза диабетической невропатии. Для лечения диабетической невропатии в разные годы были предложены разные средства нейрометаболического действия, однако в клинической практике наиболее широкое распространение получили препараты α-липоевой кислоты – Актовегин и тиамин.

Механизм лечебного действия α-липоевой кислоты связывают прежде всего с ее антиоксидантным действием. Противодествуя окислительному стрессу, α-липоевая кислота предупреждает ингибирование активности NO-синтазы и усиливает кровоток в эндоневрии, снижая риск ишемического поражения нервной ткани и увеличивая скорость проведения импульсов по нерву [16, 20]. Эффективность α-липоевой кислоты подтверждена в нескольких рандомизированных двойных слепых контролируемых плацебо-исследованиях, показавших способность препарата уменьшать как субъективные, так и объективные проявления ДПН [6, 33, 35].

Механизм действия тиамина (витамина B₁) при диабетической невропатии связан прежде всего с его способностью тормозить гликолиз, образование лактата и конечных продуктов гликирования, ослабляя тем самым токсический эффект гипергликемии. За счет активации транскетолазы блокируются основные пути гипергликемического повреждения эндотелия, что приводит к улучшению микроциркуляции. Наиболее рационально применение жирорастворимых производных тиамина, обладающих более высо-

Таблица 5. 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 в течение 3–10 нед
Кардиальная дисфункция	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента β-Блокаторы (бисапролол)
Дисфункция мочеполовой системы	Антагонисты α ₁ -адренорецепторов* Периодическая катетеризация Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (силденафил и др.)*
Дисфункция желудочно-кишечного тракта	Диета Метоклопрамид (домперидон) 10 мг 3 раза в день

Примечание. *С осторожностью при ортостатической гипотензии.

кой биодоступностью и лучше проникающих через гематоневральный барьер. Их эффективность подтверждена в ряде контролируемых плацебо-исследований [7, 27]. Важно иметь в виду, что длительный прием высоких доз витамина B₆, например, превышающих 200 мг/сут, может вызывать повреждение сенсорных волокон [30]. Применение Актовегина при диабетической невропатии подробно рассмотрено ниже.

Исследования патогенеза позволили предположить, что применение ингибиторов альдоредуктазы, протеинкиназы, ангиотензинпревращающего фермента, а также нейротрофические средства могут сдерживать развитие ДПН, однако в клинических испытаниях подтвердить их эффективность пока не удалось [32]. При диабетической радикулоплексопатии средствами выбора являются кортикостероиды или иммуноглобулин, которые позволяют добиться более быстрого регресса неврологического дефицита [14]. Применение плазмафереза у пациентов с вегетативной невропатией может быть опасным. Важное значение имеет симптоматическая терапия, прежде всего лечение болевого синдрома (табл. 4) и вегетативной недостаточности (табл. 5), а также правильный уход за стопами [2, 3, 24].

Применение Актовегина при ДПН

Актовегин – депротеинизированный гемодериват, получаемый из крови телят путем ультрафильтрации. В состав препарата входят лишь низкомолекулярные соединения массой до 5000 дальтон. Актовегин содержит инозитолфосфолипосахариды, которые активируют транспорт глюкозы и стимулируют активность определенных ферментов, включая пируватдегидрогеназу – ключевой фермент цикла Кребса. Инсулинонезависимая активация переносчиков глюкозы может частично ослаблять метаболические

последствия инсулинорезистентности, развивающейся при СД типа 2. Кроме того, Актовегин увеличивает утилизацию кислорода, что в итоге приводит к увеличению синтеза аденозинтрифосфата и креатинфосфата. Кроме того, как показывают экспериментальные данные, Актовегин оказывает антигипоксический эффект, защищая клетки от гипоксического повреждения, и нейротрофический эффект, способствуя торможению апоптоза (за счет блокирования каспазы-3), увеличению численности нейронов и синаптических связей, а также росту аксонов [18, 19, 22]. Положительный эффект Актовегина при диабетической невропатии доказан в ряде открытых и контролируемых плацебо-исследований [21, 25].

Так, M.Poremba и H.Krott показали, что внутривенная инфузия Актовегина (250 мл 20% раствора) в течение 30 дней у больных с сенсорной полиневропатией, развившейся на фоне СД типа 1, приводит к уменьшению болевых ощущений и нарушений чувствительности, что сопровождается увеличением амплитуды сенсорных потенциалов действия [26]. Причем наиболее выраженный клинический эффект наблюдался у пациентов с более тяжелым поражением. W.Jansen и E.Beck (1987 г.) в 24-недельном исследовании, включавшем 70 пациентов с клинически и электрофизиологически подтвержденной ДПН, показали, что курс лечения Актовегином приводит к уменьшению клинической симптоматики и нарастанию скорости проведения по нервам [21]. Первоначально больные принимали Актовегин в дозе 600 мг 3 раза, но после достижения улучшения (через 8–16 нед) доза была снижена до 400 мг 3 раза в день. На фоне лечения снизилась выраженность болевого синдрома, уменьшились выраженность сенсорного дефицита и общее самочувствие. Отмечено, что терапевтический эффект стал отчетливо на-

блюдаться с 8-й недели исследования. H.Heidrich и соавт. в двойном слепом контролируемом плацебо-исследовании, включавшем 20 пациентов с СД и 20 лиц с нормальным углеводным метаболизмом, показали, что Актовегин, не влияя на уровень инсулина в крови, улучшает утилизацию глюкозы (выявляется в тесте на толерантность к глюкозе) [17].

В недавно завершившемся наиболее крупном международном многоцентровом контролируемом плацебо-исследовании, включавшем 567 пациентов с СД типа 2, имевших симптомы полиневропатии, показано, что курс лечения Актовегином в течение 160 дней приводит к достоверному уменьшению выраженности как субъективных (в первую очередь болевых), так и объективных (прежде всего сенсорных) симптомов полиневропатии (как по отношению к исходному уровню, так и по отношению к плацебо), а также к улучшению ментального компонента качества жизни. Курс лечения Актовегином включал внутривенные инфузии по 2 г/сут (раствор 20% Актовегина в 250 мл физиологического раствора) в течение 20 дней с последующим переходом на прием внутрь по 600 мг (3 таблетки по 200 мг) 3 раза в день [36]. На фоне лечения отмечено снижение порога восприятия вибрации, что может в перспективе снижать риск развития трофических язв на стопе. Важно отметить, что положительный эффект Актовегина в данном исследовании продемонстрирован, несмотря на высокий и, что особенно интересно, стойкий эффект плацебо. Доля респондеров с более чем 50% уменьшением выраженности невропатических симптомов (оцениваемой по шкале TSS) на фоне введения Актовегина составила 73%, тогда как на фоне введения плацебо – 61%. Эффект Актовегина проявлялся уже на 1–2-й неделе лечения и продолжал нарастать до самого конца исследования.

Во всех проведенных исследованиях Актовегин по безопасности был сопоставим с плацебо. Положительное действие Актовегина при диабетической невропатии может быть связано как с улучшением энергетического метаболизма нервных волокон, так и с противодействием их гипоксии и ишемии, что особенно важно, учитывая важную роль в развитии диабетической невропатии не только метаболических нарушений, но и снижения эндоневрального кровотока и ишемии нервов. Таким образом, Актовегин существенно расширяет возможности лечения диабетической невропатии и должен включаться в программы терапии данной категории больных. При этом следует обратить внимание на дозозависимый характер лечебных эффектов Актовегина, который следует назначать в адекватных дозах.

Литература

1. Берткин АЛ, Ткачева ОН, Подпругина НГ и др. Диабетическая автономная невропатия: диагностика и метаболическая нейропатия. *Клин. фармакол. и тер.* 2004; 4: 4–8.
2. Левин О.С. *Полинейропатия*. М: МИА, 2006.
3. Строков ИА, Баринов АН. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полинейропатии. *Неврологич. журн.* 2001; 6: 47–54.
4. Штульман ДР, Левин О.С. *Неврология. Справочник практического врача*. М: МЕДпресс-информ, 2008.
5. American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl. 1): S62–7.
6. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid. *Diabetes Care* 2003; 26: 770–6.
7. Bitsch K, Wolf M, Moller J et al. Bioavailability assessment of the lipophilic benfotiamine as compared to a water-soluble thiamin derivative. *Ann Nutr Metab* 1991; 35: 292–6.
8. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC et al. *Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association*. *Diabetes Care* 2005; 28 (4): 956–62.
9. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1518–22.
10. DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995; 122: 561–8.
11. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC et al. The Rochester Diabetic Neuropathy study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology* 1992; 42: 1164–70.
12. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy study. *Neurology* 1993; 43: 817–24.
13. Dyck PJ, Thomas PK (eds). *Diabetic neuropathy*. 2d ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999.
14. Dyck PJ. *Diabetic Radiculoplexus Neuropathies*. In: JH Noseworthy (ed), *Neurological therapeutics: principles and practice*. Martin Dunitz, 2003; p. 2007–10.
15. Gries FA, Cameron NE, Low PA (eds). *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Stuttgart: Thieme, 2003.
16. Haak E, Usadel KH, Kusterer K et al. Effects of alpha-lipoic acid on microcirculation in patients with peripheral diabetic neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 168–74.
17. Heidrich H, Quendnau J, Schirop T. Response of blood sugar and serum insulin to intravenous long-term treatment with actovegin. *Clinical double-blind study*. *Med Klin* 1979; 74: 242–5.
18. Herrmann WM, Bohn-Olszewsky WJ, Kuntz G. Infusions-therapie mit Actovegin bei Patienten mit primärer degenerativer Demenz vom Alzheimer-Typ und Multiinfarkt-Demenz. *Z Geriatrie* 1992; 5: 46–55.
19. Jacob S, Dietze GJ, Macbicaio F et al. Improvement of glucose metabolism in patients with type II diabetes after treatment with a hemodialysate. *Arzneimittelforschung* 1996; 46: 269–72.
20. Jacob S, Henriksen EJ, Tischler HJ et al. Improvement of insulin-simulated glucose disposal in type 2 diabetes after repeated parenteral administration of thioctic acid. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 284–8.
21. Jansen W, Beck E. Treatment of diabetic polyneuropathy. A controlled double blind study. *Die Medizinische Welt* 1987; 38: 838–41.
22. Kanouski S, Kintzler E, Lebmam E et al. Confirmed clinical efficacy of Actovegin in elderly patients with organic brain syndrome. *Pharmacopsychiat* 1995; 28: 125–33.
23. Kramer H, Rolke R, Hecht M et al. Follow-up of advanced diabetic neuropathy. *J Neurol* 2005; p. 315–20.
24. Lou PA, Bemud-Larsen LM, Slatten DM et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care* 2004; 27: 2942–7.
25. Poremba M, Kroth H. Clinical and electrophysiological findings in association with treatment of diabetic polyneuropathy with a protein-free haemodialysate. *Metabolische und endzündliche Polyneuropathien*. Berlin, Eidelberg, 1984; p. 289–92.
26. Said G, Baudouin D, Toyooka K. Sensory loss, pains, motor deficit and axonal regeneration in length-dependent diabetic polyneuropathy. *J Neurol* 2008; 255: 1693–702.
27. Stracke H, Linemamm A, Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 311–6.
28. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003; 60: 108–11.
29. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM 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: 1377–84.
30. Trencle DL. Peripheral neuropathy in diabetes: is it diabetic neuropathy? *Clin Diabet* 2002; 20: 103–4.
31. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 53–81.
32. Vinik AI, Mebrayyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin North Am* 2004; 88: 947–99.
33. Ziegler D et al. ALADIN Study Group. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995; 38: 1425–33.
34. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain. *Diabetes Care* 2008; 31: 255–61.
35. Ziegler D, Hanefeld M, Rubnau RJ et al. The ALADIN III Study group. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with antioxidant alpha-lipoic acid. *Diabetes Care* 1999; 22: 1296–301.
36. Ziegler D, Mousesyan L, Mankovsky B et al. Treatment with Actovegin in Type 2 Diabetic Patients with Symptomatic Polyneuropathy. *Diabetes Care* 2009; 10.2337/dc09-0545.

Индекс лекарственных препаратов
Депротеинизированный гемодериват из телячьей
крови: АКТОВЕГИН (Никомед)



Мощный современный антигипоксикант для профилактики и лечения неврологических и сосудистых осложнений сахарного диабета

- Обладает комплексным противоишемическим и нейропротективным действием
- Безопасен для пациентов всех возрастных групп
- Не имеет серьезных побочных эффектов
- Используется в комбинированной терапии «диабетической стопы», диабетической энцефалопатии и полинейропатии

Для лечения диабетической энцефалопатии и полинейропатии: по 400–800 мг (10–20 мл) в/в капельно 10–14 дней, далее по 1–2 таблетке 3 раза в день не менее 4–6 недель

Для лечения «диабетической стопы»: по 800–2000 мг в/в капельно 10–14 дней, далее по 1–2 таблетке 3 раза в день не менее 4–6 недель

www.actovegin.ru
www.nycomed.ru

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентра»:
 119049 г. Москва, ул. Шаболовка, 10, корпус 2, 4 этаж.
 Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 18 25