

7. Colosia AD, Palencia R, Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013; 6: 327–38.
8. Coutinho M, Gerstein H, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22 (2): 233–40.
9. Davies M, Storms F, Shuller S et al. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care* 2005; 28 (6): 1282–8.
10. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003; 289 (17): 2254–64.
11. Eliašbewitz FG, Calvo C, Valbuena H et al. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. *Arch Med Res* 2006; 37 (4): 495–501.
12. Evans ML, Sharplin P, Owens DR et al. Insulin usage in type 2 diabetes mellitus patients in UK clinical practice: a retrospective cohort-based analysis using the THIN database. *Br J Diabetes & Vasc Dis* 2010; 10 (4): 178–82.
13. Gwalthney C, Martin ML, Gruenberger JB. Type 2 Diabetes patient perspectives on hypoglycemia. *Value in Health* 2010; 13 (7): A297.
14. Hanefeld M, Fleischmann H, Landgraf W, Pistrosch F. EARLY Study: early basal insulin therapy under real-life conditions in type 2 diabetes. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 2012; 2: 91–7.
15. Hirsch IB, Bergenstal RM, Parkin CG et al. A real-world approach to insulin therapy in primary care practice. *Clin Diabetes* 2005; 23 (2): 78–86.
16. Holz B, Schroder-Bernardi D, Kostev K. Prevalence and outcome of insulin analogue treatment comparing Germany, UK, and France. *Value in Health* 2010; 13 (7): A285.
17. Home PD, Lagareme P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia* 2009; 52 (12): 2499–506.
18. Joshi S, Joshi P. A review of insulin and insulin regimens in type 2 diabetes SA. *Fam Pract* 2009; 51 (2): 97–102.
19. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000; 49 (12): 2142–8.
20. Neumiller JJ, Odegard PS, Wysam CH. Update on insulin management in type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum* 2009; 22: 85–91.
21. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein H et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367 (4): 319–28.
22. Pfohl M, Dippel FW, Kostev K et al. Different persistence on initial basal supported oral therapy in type 2 diabetes is associated with unequal distributions of insulin treatment regimens under real-life conditions in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48 (11): 761–6.
23. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care* 2005; 28 (5): 1107–12.
24. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Treat-to-Target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 3080–6.
25. Robertson C. Physiologic insulin replacement in type 2 diabetes: optimizing postprandial glucose control. *Diabetes Educator* 2006; 32 (3): 423–32.
26. Rosenstock J, Davies M, Home P et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51 (3): 408–16.
27. Schreiber SA, Haak T. Insulin glargine benefits patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic treatment: an observational study of everyday practice in 12 216 patients. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 31–8.
28. Schreiber SA, Russmann A. The effects of insulin glargine treatment and an educational program on glycaemic control in type 2 diabetes patients in clinical practice. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (2): 335–41.
29. Shim WS, Kim SK, Kim HJ. Decremental of postprandial insulin secretion determines the progressive nature of type-2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006; 155 (4): 615–22.
30. Singh SR, Ahmad F, Lal A et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180 (4): 385–97.
31. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocr Res* 2007; 32: 19–37.
32. Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006; 49: 442–51.
33. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet.* 1998; 352 (9131): 837–53.
34. Wajsbienberg BL.  $\beta$ -Cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocrine Rev* 2007; 28: 187–218.
35. Weng J, Li Y, Xuet W et al. Effect of intensive insulin therapy on  $\beta$ -Cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008; 371: 1753–60.
36. Jr White JR, Campbell RK, Hirsch I. Insulin analogues: new agents for improving glycemic control. *Postgrad Med* 1997; 101 (2): 58–70.

## Диабетическая полинейропатия

### Взгляд эксперта-эндокринолога

И.В.Гурьева

ФГУП Федеральное бюро медико-социальной экспертизы;  
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

### Взгляд эксперта-невролога

О.С.Левин

Кафедра неврологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России,  
Москва

## Взгляд эндокринолога

### Клинические проявления

Диабетическая полинейропатия (ДПН) наблюдается у 30% людей, страдающих сахарным диабетом (СД), и сопровождается высокой заболеваемостью и смертностью. Наиболее часто встречается типичная диабетическая периферическая сенсомоторная форма нейропатии, которая по международному согласительному совещанию экспертов в Торонто является результатом многофакторного поражения, вызванного хронической гипергликемией и микрососудистыми нарушениями, а также другими сердечно-сосудистыми факторами риска [1]. В связи с важнейшим установленным фактором риска ДПН как хронической гипергликемией длительность диабета имеет важное значение. Таким образом, превентивные стратегии должны фокусироваться на выявлении начальных симптомов ДПН и

проведении ранних профилактических мероприятий. Интенсивный контроль диабета важен, однако не может полностью предотвратить развитие и прогрессирование микрососудистых осложнений, особенно при СД типа 2, поэтому дополнительные терапевтические стратегии, основанные на патогенетической концепции развития ДПН, оправданны, несмотря на персистирующую гипергликемию (исследование Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications – DCCT/EDIC Neuropathy Trial).

Различают **болеую** (острая и хроническая) и **безболеую форму ДПН**. Как первая, так и вторая приносят значительные ограничения в жизнь пациента. **Невропатическая боль** характеризуется стреляющими и жгучими болями, позитивным симптомом «онеме-

ния в ногах», а также парестезиями, в некоторых случаях стимулозависимой болью, например аллодинией, когда прикосновение постельного белья вызывает интенсивную боль. Вместе с ноцицептивными структурами могут поражаться рядом расположенные нервные образования, проводящие глубокую чувствительность, и нервные структуры, обеспечивающие движения. Особенно типично это для периферической невропатической боли, так как в нерве все волокна (двигательные, чувствительные, автономные) располагаются рядом друг с другом. Поэтому возможно обремление болевой симптоматики другими сенсорными симптомами, двигательным (парезы) или вегетативным (появление отеков, изменения кожи) дефектом. В основе развития невропатической боли лежат разные механизмы повышения возбудимости болевых рецепторов и нервных волокон, нейронов центральной нервной системы (ЦНС). При периферическом поражении на болевых нервных волокнах появляется много натриевых каналов и возникают эктопические очаги возбуждения. Болевые нейроны ЦНС становятся гипервозбудимыми, и в этих условиях страдают нисходящие тормозные антиноцицептивные влияния, которые блокируют боль на уровне заднего рога спинного мозга.

### Терапия ДПН с позиции доказательной медицины

Хроническая боль – это не только симптом заболевания, но и болезнь сама по себе, и она требует обязательного лечения. Согласно разным международным рекомендациям и отечественным алгоритмам, основывающимся на доказательной медицине, были сформированы следующие позиции: установлена и подтверждена эффективность трициклических антидепрессантов – например, амитриптилин (характеризуется большим количеством побочных эффектов); противосудорожных – прегабалин, габапентин; ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина – дулоксетин, венлафлаксин; опиоидов – трамадол. С 2010 г. в международных гайдлайнах появились рекомендации по назначению  $\alpha$ -липоевой кислоты (АЛК) для лечения невропатической боли (уровень доказательств А) [1].

Данные препараты имеются в арсенале российских эндокринологов для лечения пациентов с невропатической болью, связанной с ДПН.

Клинически типичная безболевая форма ДПН проявляется в прогрессирующем развитии болевой и температурной анестезии, а также снижении или утрате тактильной, вибрационной и проприоцептивной чувствительности, снижении ахилловых и коленных рефлексов, развитием типичных деформаций стоп, составляющих так называемую стопу риска (см. рисунок) [2].

Обнаружение стопы риска указывает на серьезное поражение периферических нервов [3]. При отсутствии проведения мер профилактики развивается невропатическая язва в зонах риска или нейроостеоартропатия (стопа Шарко), проявляющаяся асептической деструкцией и остеоллизисом.

Для **скрининга больных ДПН**, составляющих группу риска синдрома диабетической стопы, апробированы некоторые методы, позволяющие оценить отсутствие «защитной чувствительности» на стопах.

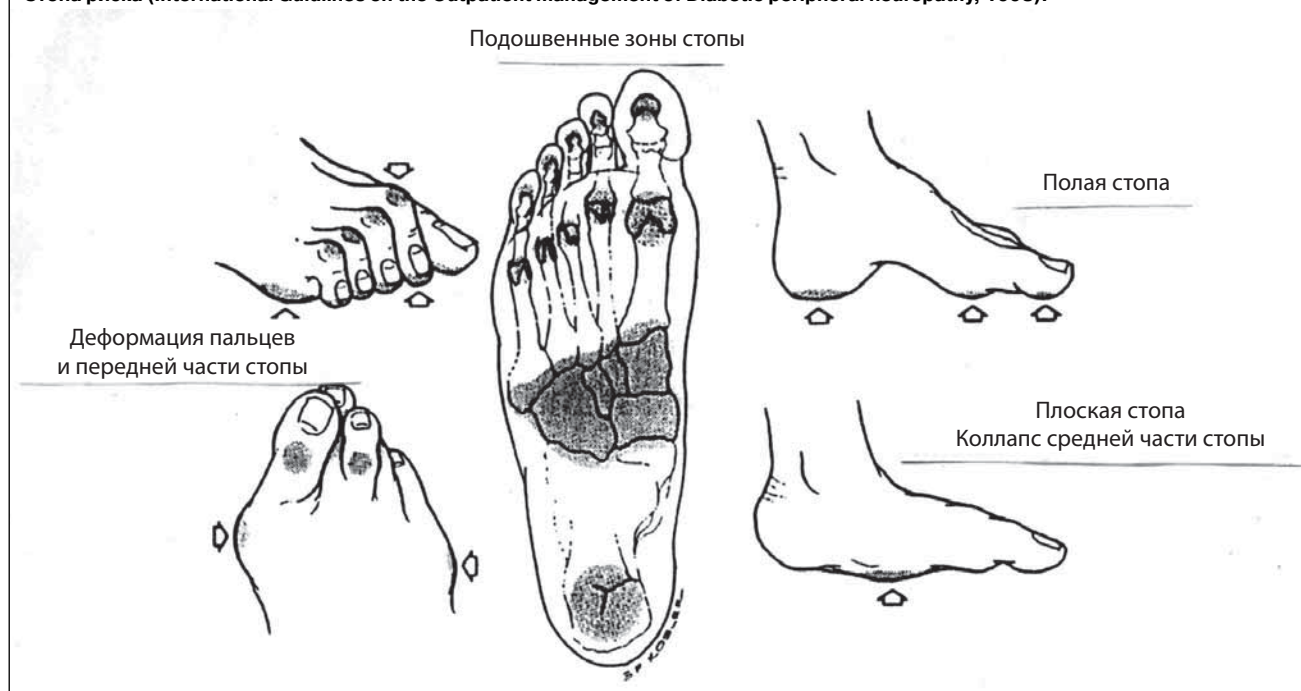
Наиболее отвечающей задачам скрининга считается детекция порогов вибрационного и тактильного чувства. Для определения степени защиты кожи от внешних воздействий используется прибор – детектор монофиламент SW (Semmens-Weinstein). Монофиламент позволяет оказывать стандартизированное тактильное воздействие на группу быстро адаптирующихся механорецепторов кожи, передающих импульс в ЦНС через крупные миелинизированные нервные волокна.

Защитная чувствительность на стопах считается сохранной, если ощущается давление монофиламентом 4,17 (логарифм силы монофиламента весом 1,5 г). Однако существует зависимость порога тактильной чувствительности от пола (женщины ощущают монофиламент лучше, чем мужчины), возраста и места прикосновения (передняя часть стопы или пятка).

В целом отсутствие защитной чувствительности диагностируется, если пациент не ощущает на стопе воздействие монофиламента 5,07 весом 10 г. R.Johansson и соавт. [4] показали, что сенсорное нарушение анестезированной стопы, соответствующее сохранной чувствительности к монофиламенту, является минимальным порогом защитной чувствительности.

По мнению международных экспертов и результатам научных исследований, для скрининга пациентов с невропатией, составляющих группу риска, рекомендуются следующие методы:

Стопа риска (International Guidelines on the Outpatient management of Diabetic peripheral neuropathy, 1998).



- Укол тупой иглой на тыльной поверхности большого пальца.
- 10-граммовый монофиламент (5,07 Semmes-Weinstein) на подошве.
- Камертон, вибрирующий с частотой 128 Гц на большом пальце.

*У пациента есть риск развития синдрома диабетической стопы, если он не ощущает прикосновения монофиламента более чем в одной точке, либо не чувствует боли при уколе тыльной поверхности большого пальца, либо вибрационная чувствительность по показаниям камертона 3 у.е. и менее.*

Для получения более точного результата рекомендовано применение хотя бы двух методов одновременно [2, 5].

Важнейшим фактором, способствующим развитию диабетических язв стоп, является высокое **плантарное давление**. Воздействует данный фактор только в комбинации с нейропатией. Именно поэтому любое лечение должно обязательно учитывать необходимость частичной или полной разгрузки определенных зон или всей стопы.

По мнению практически всех исследователей, причиной повышенных плантарных давлений у больных диабетом является сенсомоторная нейропатия в сочетании с синдромом ограничения подвижности суставов, который приводит к снижению объема движений в стратегически важных суставах – подтаранном, таранно-пяточном и 1-м метатарзальном [6, 7]. При обследовании больных с повышенным плантарным давлением в течение 2,5 года у 28% из них возникли язвы, в то время как у пациентов с нормальным давлением не было зарегистрировано ни одного случая образования язвы.

**Ограничение подвижности суставов** – одна из основных причин, вызывающих повышение плантарных давлений. Для скрининга ограничения подвижности суставов достаточно измерять дорсифлексию большого пальца. При измерении гониометром нормальной считается дорсифлексия равная 700 по одним данным и более 300 – по другим. Значительное снижение угла дорсифлексии ассоциировано с повышением плантарного давления в области большого пальца и 1-го метатарзального сустава [6, 8].

Развитию деформаций стоп при диабете способствует **моторная нейропатия**. Ослабление мелких мышц стопы, дисфункция мышц сгибателей и разгибателей пальцев приводят к опусканию свода стопы и формированию типичных молоткообразных пальцев. При этом защитная жировая ткань перемещается проксимально, оголяя головки метатарзальных костей. В зонах повышения плантарного давления формируется мозоль или **гиперкератоз**, который является дополнительным фактором, усиливающим воздействие как вертикальных сил давления на стопу, так и горизонтальных, или «разделяющих» сил (shear-stress). По мнению A.Boulton и соавт., гиперкератоз – это результат сочетания сухой кожи (как следствие автономной нейропатии) и действия вертикальной и горизонтальной сил, но до конца генез возникновения гиперкератозов остается неясным [9]. Многие склонны рассматривать их как инородное тело, постоянно травмирующее подлежащие мягкие ткани. В исследовании, проведенном H.Murray, показатель соответствия гиперкератозов (odds ratio) был равен 77,3, т.е. язвы в 77 раз чаще возникают в местах локализации мозолей [10]. Это очень важное открытие, так как гиперкератозы без труда идентифицируются при рутинном осмотре и, следовательно, могут быть вовремя замечены и удалены.

Гиперкератоз является патогномоничным проявлением нейропатической стопы. Наиболее часто гиперкератоз располагается плантарно в области головок плюсневых костей, а также в области I пальца. Локализация гиперкератоза четко указывает на зоны избыточной нагрузки нейропатической стопы. Иногда гиперке-

ратоз и язвенный дефект локализуются одновременно на подушечке пальца и в области тыла межфаланговых суставов пальцев (tip-top-toe ulcer pressure syndrom).

Среди внешних факторов повышения плантарного давления наиболее часто наблюдаются использование неадекватной обуви, а также обработка стоп острыми предметами [8].

## Патогенез

На основании анализа научных данных сформулированы основные механизмы патогенеза ДПН:

- сосудистый (уменьшение в плазме количества оксида азота, увеличение активности протеинкиназы C и блокада обмена жирных кислот с уменьшением содержания сосудистых простагландинов с развитием гипоксии и ишемии);
- активация полиолового пути обмена глюкозы (с накоплением сорбитола и фруктозы, с уменьшением содержания миоинозитола, снижением активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -аденозинтрифосфатазы);
- блокирование гексозаминового пути утилизации глюкозы с накоплением промежуточных продуктов обмена глюкозы, а именно глюкозо-6-фосфата, с активацией сигнальных полимераз – поли(аденозиндифосфат-рибоза)-полимеразы – PARP;
- неферментативное гликирование белков с образованием избыточного количества конечных продуктов гликирования;
- снижение уровня факторов роста нервов, инсулиноподобного фактора роста, нейротрофина-3;
- нарушение аксонального транспорта;
- иммунологический механизм [11, 12].

Центральным механизмом в развитии поздних осложнений СД являются **нарушения энергетического обмена**, играющего первостепенную роль в жизнедеятельности тканей, особенно нервной, а также усиление оксидативного стресса [12]. Данные процессы приводят к ослаблению антиоксидантной защиты, что служит мощным фактором повреждения нервной ткани, приводя к демиелинизации и аксональной дегенерации, сопровождаясь снижением скорости проведения возбуждения по нерву и, соответственно, нарушением его функции. Оксидативный стресс играет ключевую роль в повреждении эндоневрального кровотока [13].

**Оксидативный стресс** – один из наиболее важных факторов развития ДПН. Его причиной при СД является образование большого числа свободных радикалов на фоне недостаточности собственных антиоксидантных систем [13–15]. Эту гипотезу отчасти подтверждает зависимость сроков развития ДПН от полиморфизма генов митохондриальной и эндотелиальной супероксиддисмутазы и гена PARP [12, 13].

Важным остается вопрос о возможности профилактики развития ДПН и улучшении функции периферических нервов при нормализации углеводного обмена. В исследовании DCCT/EDIC было продемонстрировано уменьшение риска развития ДПН у больных СД типа 1 при хорошем гликемическом контроле [16]. Результаты исследований UKPDS и ADVANCE не показали достоверного влияния хорошего гликемического контроля в течение длительного времени на состояние периферических нервов больных СД типа 2 [17, 18].

## Возможности патогенетической терапии

Современные представления о механизмах формирования ДПН определяют использование в качестве патогенетической терапии метаболических препаратов с выраженным антиоксидантным эффектом, снижающих оксидативный стресс, обеспечивающих предупреждение развития и прогрессирования нейропатии.

АЛК (при внутривенном назначении) является единственным средством патогенетической терапии с под-

твержденной эффективностью в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях и мета-анализе (уровень рекомендаций А) [1]. Терапия АЛК способствует не только регрессу клинической симптоматики, но и улучшает объективные показатели функции периферической нервной системы [19–23]. При пероральной терапии ДПН используются разные схемы и режимы назначения АЛК. В большинстве случаев пероральная суточная доза АЛК составляет 600–1800 мг. Клиническая эффективность препаратов АЛК зависит не только от исходного уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), но и от степени сенсорного дефицита [23, 24]. Наиболее эффективен прием АЛК у пациентов без выраженного сенсорного дефицита, тяжелой полинейропатии и уровнем  $HbA_{1c} < 8\%$ . Следует отметить, что если АЛК применяется с целью предотвращения прогрессирования сенсорного дефицита (патогенетическая терапия), то длительность

лечения должна быть значительной. В частности, в исследовании NATHAN, в котором было показано влияние АЛК на прогрессирование сенсорного дефицита, длительность приема препарата составила 4 года [25].

Таким образом, применение АЛК (например, препарата Берлитион®) оправдано при более раннем выявлении ДПН, при легком и умеренном сенсомоторном дефиците. Лечение должно быть индивидуализировано в зависимости от цели: коррекция болевой симптоматики (внутривенный курс и пероральная поддерживающая фаза лечения) либо предотвращение прогрессирования и развития позднего моторного дефицита, в том числе слабости мелких мышц стоп и деформаций (постоянный многолетний прием).

Вероятны разные комбинации АЛК с другими препаратами патогенетического действия (бруфотиамин, Актовегин), половыми стероидами, витамином D, адъювантными анальгетиками [26].

## Взгляд невролога

**П**оражение периферической нервной системы – ПНС (диабетическая невропатия) относится к наиболее частым осложнениям сахарного диабета (СД). Также СД является самой частой причиной периферических невропатий в развитых странах. В среднем частота невропатии среди пациентов с СД составляет около 25%, однако при углубленном клиническом исследовании этот показатель возрастает до 50%, а при электрофизиологических методах исследования, исследовании вегетативных функций и количественной оценки чувствительности – до 90%. Полиневропатия с тяжелыми проявлениями встречается в 5–10% случаев СД. Наличие диабетической невропатии, особенно с поражением вегетативных волокон, у больного СД повышает риск летального исхода и служит основным фактором развития диабетической стопы.

Выделяют разные **варианты диабетической невропатии**, которые отличаются по клинической картине, патогенезу, гистологическим изменениям, течению, реакции на лечение, прогнозу. Как и другие заболевания ПНС, диабетические невропатии могут быть условно разделены на:

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

**Полиневропатия** – наиболее частая форма поражения ПНС при СД, характеризуется диффузным поражением нервных волокон и проявляется относительно симметричной симптоматикой. Особенностью СД является нередкая комбинация разных форм поражения ПНС, поэтому выделить «чистые формы» представляется возможным далеко не всегда.

**По течению** диабетические невропатии можно разделить на острые (краниальные и другие моновневропатии, радикулопатии, радикулоплексопатия, острая сенсорная полиневропатия и др.) и хронические (дистальная сенсомоторная и вегетативная полиневропатия, туннельные невропатии и т.д.); см. таблицу. Острые часто бывают обратимыми, могут развиваться на любой стадии диабета, в том числе и ранней, а их тяжесть плохо коррелирует с уровнем гипергликемии. Они в основном возникают у пациентов с СД типа 2, особенно у мужчин среднего и пожилого возраста. Хрониче-

ские 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 типов 1 и 2, у мужчин и женщин. Тяжесть хронических невропатий в большей степени соответствует уровню и длительности гипергликемии.

**По распределению симптомов** невропатии могут быть разделены на симметричные и асимметричные. По определению только первые могут быть формально отнесены к полиневропатиям.

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 спустя 10–20 лет она выявляется примерно у 1/2 больных. Однако частота полиневропатии зависит не только от продолжительности СД, но и от эффективности контроля гипергликемии. При удовлетворительном контроле уровня глюкозы в крови частота невропатии через 15 лет с момента развития заболевания не превышает 10%, тогда как при плохом контроле гликемии – увеличивается до 40–50%. Однако прямая зависимость между тяжестью СД и вероятностью невропатии прослеживается не всегда. Например, тяжелые формы невропатии иногда наблюдаются у лиц с относительно легким диабетом.

*Ключевую роль в развитии диабетической полиневропатии играет гипергликемия.* Гипергликемия может приводить к повреждению нервной ткани за счет разных механизмов. Возникающая 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 (КПГ), которые могут играть важнейшую роль в развитии многих осложнений диабета. Содержание КПГ в нервных волокнах и vasa ner-

vogum у больных СД типа 2 существенно выше, чем в норме, и более того – коррелирует с численностью миелинизированных волокон в периферическом нерве. Накопление полиолов, КППГ, интенсификация перекисного окисления липидов могут приводить к дисфункции эндотелия и снижению продукции оксида азота (NO), сопровождающемуся уменьшением реактивности сосудов и развитием ишемии. Финальным путем развития полиневропатии может быть торможение аксоплазматического транспорта, что в конечном итоге вызывает дистальную аксональную дегенерацию, которая может сопровождаться вторичной демиелинизацией. Помимо чисто метаболических и сосудистых нарушений в развитии невропатии важную роль играют наследственные и дизиммунные механизмы.

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.

**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 страдает 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.

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 иногда и обычного постельного белья.

**Классификация диабетических невропатий**

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

**Причины боли** при диабетической полиневропатии 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 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).

**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, 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 сохранными, несмотря на нарушение поверхностной чувствительности. При вовлечении толстых волокон обнаруживаются нарушения вибрационной чувствительности и суставно-мышечного чувства, выпадение сухожильных рефлексов, сенситивная атаксия, возможно похудение мелких мышц стоп и кистей.

В местах давления (например, в области головок плюсневых костей) могут образовываться безболезненные язвы, чему способствуют нарушение кровообращения и трофические изменения в конечности. В патогенезе язв имеет 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 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).

Часто используется **классификация P.Dyck** и соавт. В клинической практике можно использовать упрощенную схему, предусматривающую выделение трех основных стадий диабетической полиневропатии:

- I – соответствует асимптомной (субклинической) полиневропатии, выявляющейся с помощью электромиографии (ЭНМГ), количественного исследования чувствительности и/или вегетативных тестов;
- II – 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 – 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.

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. Клинические проявления вегетативной невропатии выявляются более чем у 1/2 больных с разными вариантами диабетической невропатии. Проявления 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. При этом коррекция ее проявлений – важнейший резерв повышения качества жизни больных СД.

Проблема **диагностики** диабетической полиневропатии включает два аспекта:

- 1) раннее выявление признаков поражения ПНС 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 может уменьшать риск тяжелых осложнений и повышать качество жизни больных. У всех больных СД, независимо от наличия характерных жалоб, необходим ежегодный скрининг на полиневропатию, который должен включать исследование:

- 1) болевой чувствительности;
- 2) чувствительности с помощью монофиламента;
- 3) 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. Для диагностики вегетативной недостаточности проводятся кардиоваскулярные тесты (оценка изменения пульса при глубоком вдохе, после вставания из положения лежа, при пробе Вальсальвы, изменения арте-

риального давления в тесте на сжатие рук и ортостатической пробе).

Электрофизиологическое исследование редко необходимо в типичных случаях диабетической полиневропатии 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).

**Подходы к терапии.** Поскольку гипергликемия – основной патогенетический фактор развития диабетической невропатии, оптимизация уровня сахара в крови – основное условие стабилизации и регресса всех проявлений диабетической невропатии. В то же время на фоне адекватного контроля сахара в крови ее проявления могут подвергаться частичному регрессу. Связь между улучшением контроля гипергликемии и более благоприятным течением полиневропатии 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. 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.

Одним из средств патогенетической терапии с доказанной эффективностью является тиоктовая кислота. 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. Противодествуя окислительному стрессу, тиоктовая кислота предупреждает ингибирование активности NO-синтазы и усиливает кровоток в эндоневрии, улучшает микроциркуляцию, снижая риск ишемического поражения нервной ткани и увеличивая скорость проведения импульса по нерву. Эффективность тиоктовой кислоты при диабетической полиневропатии подтверждена в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (ALADIN, ALADIN III, ORPIL, SYDNEY, DECAN и др.) [19, 21, 22, 27, 28]. Показано, что 3-недельный курс внутривенного введения тиоктовой кислоты (например, препарата Берлитион®) уменьшает позитивные сенсорные симптомы и другие клинические проявления полиневропатии. При выраженных симптомах полиневропатии тиоктовую кислоту первоначально назначают внутривенно в дозе 600 мг ежедневно или 5 раз в неделю, на курс 10–20 инфузий.

#### Литература

1. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation on Severity, and Treatments. *Diabetes Care* 2010; 33 (10).
2. Гурьева И.В., Комелягина Е.Ю., Кузина И.В. Диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия. Патогенез, клиника и диагностика. Метод. рекомендации. М., 2000.
3. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology* 1992; 42: 1164–70.
4. Johansson RS, Vallbo AB. Tactile defection. *J Physiol* 1979; 297: 405–22.
5. Комелягина Е.Ю. Алгоритм выявления пациентов из группы риска развития синдрома диабетической стопы. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
6. Fernando D, Masson E, Veyes A, Boulton AJM. Relationship of limited joint mobility to abnormal foot pressure and diabetic foot ulceration. *Diabetes Care* 1991; 14 (1): 8–11.
7. Cavanagh PR, Ulbrecht IS, Caputo GM. Biomechanical aspects of diabetic foot disease: aetiology, treatment and prevention. *Diabet Med* 1996; 13 (1): 17–22.
8. Ferguson MWJ, Herrick SE, Spenser M-J et al. The histology of diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 1996; 13 (1): 30–4.

9. Boulton AJM. The importance of abnormal foot pressure and gait in the causation of foot ulceration. In: *The diabetic foot. Proc. of the 1st Intern. Symp. on the Diabetic foot. Excerpta Med* 1991; p. 35–50.
10. Murray HI, Young MJ, Boulton AJM. Relationship between callus formation, pressures and neuropathy in diabetic foot ulceration. *Diabet Med* 1994; 11 (2): 5–9.
11. Строков И.А., Строков К.И., Албекова Ж.С. Взгляд невролога и эндокринолога на вопросы лечения диабетической полиневропатии. Эффективная фармакотерапия. Журн. неврологии и психиатрии. 2011; 4: 4–13.
12. Городецкий В.В. Лечение диабетической полиневропатии и других дистрофически-дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболитическими препаратами. Метод. рекомендации. М., 2004; с. 27.
13. Строков И.А. Диабетическая невропатия. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. М., 2011; с. 506–29.
14. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2000; 130 (10): 437–41.

15. Чернышова Т.Е. Патогенетические подходы к терапии диабетической автономной невропатии. *ТОП-Медицина*. 2001; с. 26–8.
16. Allen JW, Herman WH, Pop-Busui R et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the DCCT on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 2010; 33: 1090–96.
17. The Advance Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 560–68.
18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837–53.
19. Ziegler D, Hanefeld M, Rubnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with antioxidant alpha-lipoic acid. A 3 week multicenter randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995; 38: 11425–33.
20. Ametov A, Barinov A, Dyck P et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid. *Diabetes Care* 2003; 26 (23): 770–76.
21. Rubnau KJ, Meissner HP, Finn JR et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thi-octic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 1999; 16: 1040–3.
22. 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: 2365–370.
23. Бреговский В.Б., Посохина О.В., Карпова И.А. Препараты эффективности лечения диабетической полинейропатии нижних конечностей альфа-липоевой кислотой. *Тер. архив*. 2005; 10: 15–9.
24. Храмлини В.Н., Демидова И.Ю., Игнатова О.Ю. Оценка эффективности различных режимов пероральной терапии альфа-липоевой кислотой болевой формы диабетической периферической полинейропатии. *Сахарный диабет*. 2010; 2: 3–7.
25. Ziegler D, Low P, Litchby W et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with  $\alpha$ -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 2054–60.
26. Гурьева И.В., Светлова О.В. Перспективные стратегии в лечении диабетической полинейропатии: роль антиоксидантной терапии. *Фарматека*. 2013; 5 (528): 76–80.
27. Ziegler D, Nowak H, Kempler P et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21: 114–21.
28. Ziegler D, Schatz H, Conrad F et al. Effect of treatment with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid in cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients (DECAN Study). *Diabetes Care* 1997; 20: 369–73.

## Индивидуальные и госпитальные глюкометры: баланс между несомненной пользой и безопасностью

Т.В.Моругова<sup>1</sup>, М.В.Шестакова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа;

<sup>2</sup>ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

Лечение сахарного диабета (СД) – это сложная задача, решение которой предусматривает выполнение следующих основных принципов: соблюдение диетических рекомендаций, определяющих индивидуальную физическую активность больного СД, соблюдение режима приема сахароснижающих препаратов и самоконтроля показателей гликемии, обучение пациентов.

Одним из основных элементов управления СД является контроль углеводного обмена, который подразумевает достижение целевых показателей гликемии, что необходимо для снижения риска развития микро- и макрососудистых осложнений СД, являющихся причиной инвалидизации пациентов. Постоянное мониторирование уровня глюкозы крови стало возможным с появлением доступных средств самоконтроля: сначала тест-полосок, а затем портативных глюкометров. С появлением глюкометров началась новая эра в управлении СД – осознанное участие больных в лечении. Глюкометры позволяют определять содержание глюкозы крови во внебольничных условиях. Поскольку эти показатели определяются в повседневных, привычных больному условиях, они имеют большую ценность для коррекции лечения, чем исследованные в стационаре или поликлинике.

В последние годы глюкометры стали все шире применяться в медицинских учреждениях как приборы, используемые в urgentных ситуациях, помогающие в диагностике, а также дифференциальной диагностике острых состояний и не только: они стали приборами коллективного пользования в медицинских учреж-

дениях закрытого типа (хосписы, Вооруженные Силы, МЧС и т.д.).

Глюкометры входят в таблицу оснащения медицинских учреждений разного уровня: сельской амбулатории, бригады скорой медицинской помощи, многопрофильных больниц, консультативно-диагностических центров, диспансеров, санаториев-профилакториев, коммерческих медицинских кабинетов и центров. Широкое распространение глюкометров в медицинских учреждениях связано с преимуществами измерения перед стационарными аппаратами:

- Простота: определение глюкометром не требует специального медицинского оборудования, глюкометром можно пользоваться, ознакомившись с инструкцией. Глюкометр имеет капиллярную систему забора крови (прокалывание пальца руки), а также позволяет использовать альтернативные легкодоступные места тестирования – плечо, предплечье, но не кровь из вены или артерии, что затрудняет забор крови неподготовленным медицинским персоналом.
- Быстрота: измерение глюкозы занимает не более 2 мин, на стационарном глюкозном определителе – от 1 до 4 ч, в зависимости от пропускной способности аппарата.
- Срочность: ситуации срочности возникают как у врачей скорой медицинской помощи (для диагностики гипогликемии), так и у врачей отделений многопрофильных больниц (с целью коррекции сахароснижающей терапии больным СД, нуждающимся в суточном мониторировании глюкозы). Необходимость срочного определения гликемии возникает при оперативных вмешательствах