

Пациент с диабетической полиневропатией на амбулаторном приеме

В.В.Захаров^{✉1}, В.Б.Сосина²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №51» Департамента здравоохранения города Москвы. 121309, Россия, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33

[✉]zakharovenator@gmail.com

Сахарный диабет приводит к разнообразным заболеваниям периферической нервной системы, самым распространенным из которых является хроническая, преимущественно сенсорная симметричная дистальная полиневропатия. Она развивается у 30–50% пациентов и существенно снижает качество жизни из-за хронической невропатической боли, других неприятных сенсорных ощущений и автономной недостаточности. Адекватный метаболический контроль снижает вероятность развития невропатии, особенно при сахарном диабете типа 1. Патогенетическая антиоксидантная терапия препаратами α -липоевой кислоты приводит к достоверному регрессу выраженности неврологических симптомов. С целью симптоматического лечения невропатической боли используются антидепрессанты и антиконвульсанты.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия, сахарный диабет, α -липоевая кислота.

Для цитирования: Захаров В.В., Сосина В.Б. Пациент с диабетической полиневропатией на амбулаторном приеме. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Неврология и Ревматология): 45–51.

REVIEW

Patient with diabetic polyneuropathy on an outpatient visit

V.V.Zakharov^{✉1}, V.B.Sosina²

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

²City Clinical Hospital №51. 121309, Russian Federation, Moscow, ul. Aliab'eva, d. 7/33

[✉]zakharovenator@gmail.com

Abstract

Diabetes mellitus leads to different disorders of peripheral nervous system, but the most prevalent one is chronic predominantly sensory symmetrical distal polyneuropathy. It is developed in 30–50% of patients and significantly decreases quality of life because of neuropathic pain, other unpleasant sensations and autonomic insufficiency. Appropriate metabolic control decrease the risk of neuropathy development especially in diabetismellittis type 1. Antioxidant therapy with α -lipoic acid is also proven from pathogenetic position and had shown efficacy with regard to diminish of neurological symptoms. Symptomatic therapy of neuropathic pain includes antidepressants and anticonvulsants.

Key words: diabetic neuropathy, diabetes mellitus, α -lipoic acid.

For citation: Zakharov V.V., Sosina V.B. Patient with diabetic polyneuropathy on an outpatient visit. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Neurology and Rheumatology): 45–51.

Поражение периферических нервов является самым распространенным осложнением сахарного диабета (СД), опережая по частоте встречаемости диабетическую ретино- и нефропатию. У пациентов с СД клинические симптомы диабетической полиневропатии (ДПН) отмечаются в 30%, а риск развития клинически манифестной ДПН в течение всей жизни составляет 50% [1]. Использование электрофизиологических и морфологических методов исследования позволяет установить заинтересованность периферических нервов у 90–100% пациентов с длительным (20 лет и более) стажем заболевания [2, 3]. Следует подчеркнуть, что поражение периферической нервной системы закономерно развивается как при СД типа 1, так и при СД типа 2. Однако распространенность ДПН у пациентов с СД типа 1 типа выше, чем у пациентов с СД типа 2 [4].

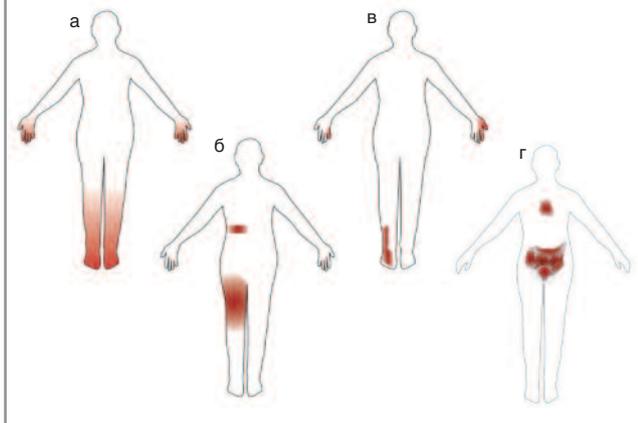
У 8% пациентов с впервые установленным диагнозом СД уже находят клинические признаки невропатии [5]. К настоящему времени накоплено немало данных о том, что не только сам диабет, но и предшествующие ему коморбидные обменные расстройства, такие как метаболический синдром, являются доказательными факторами риска поражения периферической нервной системы. От 25 до 62% пациентов с идиопатической периферической полиневропатией имеют метаболические расстройства, которые могут рассматриваться как преддиабет. Среди них у 11–25% периферическая сенсорная невропатия, а в 13–21% случаев выявляется невропатическая боль [6]. У 5% пациентов неврологические нарушения являются первыми признаками СД и основанием для исследования углеводного обмена [7].

ДПН существенно снижает качество жизни пациента. В первую очередь это связано с тяжелым болевым синдромом, который зачастую принимает затяжное течение, плохо реагирует на проводимую терапию. Невропатическая боль – очень распространенный и нередко один из самых ранних признаков поражения периферических нервов. Она отмечается приблизительно в 20–30% случаев [8]. Другой не менее распространенный и тяжелый симптом – трофические расстройства в нижних конечностях, которые могут приводить к развитию диабетической стопы. Серьезную угрозу для жизни и здоровья пациента представляет прогрессирующая периферическая автономная недостаточность, которая также может развиваться в рамках диабетической невропатии. По данным эпидемиологических наблюдений недостаточность автономной иннервации сердечно-сосудистой системы, связанная с СД, в 3 раза увеличивает смертность пациентов [9].

Важно отметить, что наиболее распространенная форма поражения периферической нервной системы при СД – дистальная преимущественно сенсорная полиневропатия – развивается очень медленно. Очевидной клинической картины предшествует достаточно длительный бессимптомный или малосимптомный период. Не вызывает серьезных сомнений, что более раннее начало терапии способствует ее большей эффективности. Поэтому у клинициста должна присутствовать врачебная настороженность в отношении заболеваний периферических нервов при работе с больными СД. Следует ориентироваться на самые ранние и даже субклинические проявления невропатии.

С нашей точки зрения, в повседневной практике полезно исходить из «презумпции невропатии» при СД. Иными

Рис. 1. Локализация неврологических (сенсорных, моторных, автономных) расстройств при разных видах диабетической невропатии: а – дистальная симметричная полиневропатия; б – радикулопатия и радикулоплексопатия; в – множественная мононевропатия; г – автономная невропатия.



словами, при наличии любых периферических неврологических симптомов (субъективные или объективные сенсорные симптомы, автономные расстройства и др.) у пациента с СД следует считать, что они связаны с диабетической невропатией, пока не доказано обратное. Это поможет максимально рано начинать лечение – до развития тяжелых, снижающих качество жизни и угрожающих здоровью пациента последствий.

Виды периферической невропатии при СД

СД вызывает разнообразные заболевания периферической нервной системы:

- хроническую дистальную преимущественно сенсорную или сенсомоторную полиневропатию (рис. 1, а);
- острую радикулоплексопатию, или диабетическую амиотрофию, – боль, слабость и похуждение проксимального отдела бедра на одной стороне; острую некомпрессионную радикулопатию (рис. 1, б);
- мононевропатии, в том числе краниальные (поражение глазодвигательного, отводящего нерва) и множественные мононевропатии (рис. 1, в);
- преимущественно автономную полиневропатию (рис. 1, г);
- другие виды (проксимальная симметричная полиневропатия, смешанные варианты и т.д.).

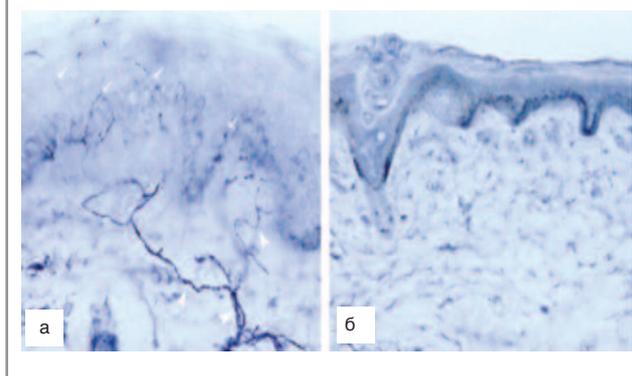
Чаще всего в клинической практике встречается хроническая преимущественно сенсорная дистальная ДПН. Как уже было сказано ранее, ДПН развивается незаметно для пациента и постепенно прогрессирует. На развернутых стадиях наблюдается классический дистальный тип неврологических расстройств («носочки» и «перчатки»). Эта особенность объясняется связью между тяжестью поражения периферического нерва и его длиной: при ДПН, как и при многих других полиневропатиях, в первую очередь и в наибольшей степени страдают более длинные нервы [1, 7]. Самые длинные нервы иннервируют стопы, поэтому раньше всего при ДПН симптоматика появляется в стопах («носочки»), во вторую очередь – в кистях («перчатки»).

Клиническая картина диабетической невропатии

Клиническая картина ДПН складывается из сенсорных, автономных и моторных симптомов, при этом сенсорные и автономные симптомы встречаются значительно чаще и на более ранних стадиях заболевания.

Сенсорные симптомы могут носить преимущественно субъективный характер или выражаться в объективном изменении поверхностных и/или глубоких видов чувствительности. Иногда субъективные симптомы опережают в своем развитии появление объективных изменений чув-

Рис. 2. Биоптат кожи: а – норма; б – невропатия тонких волокон (определяется уменьшением плотности тонких безмиелиновых нервных волокон).



ствительности. Поэтому для максимально ранней диагностики ДПН клиницисту следует чрезвычайно внимательно относиться к жалобам пациента. Жалобы на разнообразные неприятные или необычные ощущения в стопах свидетельствуют о высокой вероятности ДПН даже в отсутствие каких-либо объективных изменений неврологического статуса. Более того, патологические изменения могут отсутствовать даже при проведении рутинного электромиографического исследования. Это объясняется тем, что преобладание в клинической картине субъективных сенсорных симптомов часто отражает избирательное вовлечение в патологический процесс тонких безмиелиновых волокон (так называемая невропатия тонких волокон) [1]. Для верификации диагноза в этих случаях необходимо проведение количественного сенсорного тестирования или патоморфологического исследования биоптата кожи (рис. 2). Так как в повседневной клинической практике указанные методики используются редко, вероятностный диагноз ДПН у пациентов с СД может базироваться исключительно на словах пациента («презумпция невропатии»). В дальнейшем, по мере прогрессирования невропатии, в большинстве случаев к поражению тонких волокон добавляется заинтересованность более крупных нервных стволов. Однако у части больных поражение периферической нервной системы в течение многих лет ограничивается исключительно тонкими волокнами.

К характерным для ДПН субъективным сенсорным симптомам относятся [10–13]:

- чувство онемения в стопах, ощущение «надетого носка», «уснувшая», «омертвевшая» стопа;
- чувство стягивания, напряжения, распираания, перетягивания («как будто тугой резинкой носка»);
- ощущение несоответствия обуви («как будто ботинки велики или малы»), насыпанного в обувь песка или мелкой гальки;
- парестезии – спонтанные, т.е. возникающие без внешнего раздражителя, ощущения покалывания, «мурашек», чувство «как отсидел» и другие неприятные ощущения;
- аллодиния – болезненные ощущения при неболевых раздражителях, например при прикосновении к стопе; в некоторых случаях пациент предпочитает спать в носках, чтобы избежать тактильного контакта стоп с простыней или одеялом;
- спонтанные (без внешнего раздражителя) боли, обычно жгучего, колющего или режущего характера, а также боли по типу прохождения электрического тока.

Обычно боли и другие неприятные ощущения максимально выражены в вечернее и ночное время, уменьшаются днем, при ходьбе или совершении движений ногами.

Для количественного измерения выраженности субъективных симптомов ДПН используется специальная шкала

| Таблица 1. Шкала выраженности субъективных невропатических симптомов TSS (стопы) | | | | | | | | |
|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------|
| Испытывал ли пациент за последние 24 ч: | | | | | | | | |
| Симптом | Интенсивность | | | | Частота | | | Общая оценка |
| | Нет | Легкая | Умеренная | Тяжелая | Редко | Часто | Постоянно | |
| Прострелы | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0,33 | <input type="checkbox"/> 0,66 | |
| Жжение | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0,33 | <input type="checkbox"/> 0,66 | |
| Парестезия | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0,33 | <input type="checkbox"/> 0,66 | |
| Онемение | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0,33 | <input type="checkbox"/> 0,66 | |
| Суммарная оценка | | | | | | | | |
| Оценку провел (подпись/ФИО) _____ | | | | | | | | |

Рис. 3. Исследование: а – болевой; б – тактильной; в – вибрационной чувствительности при СД.

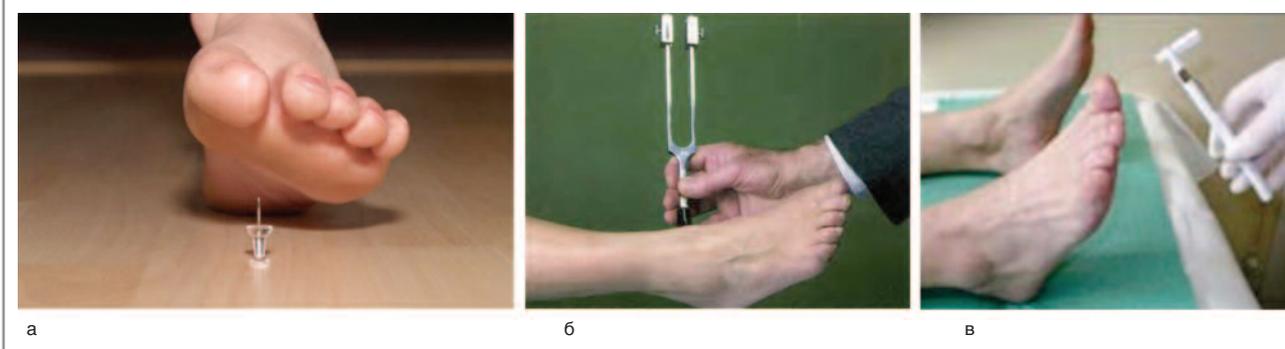


Рис. 4. Стадии диабетической стопы: а – шелушение; б – язвы; в – некроз.



Total Symptoms Score – TSS (табл. 1). Изменение показателя данной шкалы на фоне терапии может служить критерием эффективности.

Объективные сенсорные симптомы ДПН выражаются в симметричном изменении (гипестезия или гиперестезия) чувствительности в дистальных отделах конечностей (полиневропатический тип сенсорных расстройств) [1, 7, 10–13]. Сенсорные расстройства начинаются с пальцев стоп, а затем постепенно распространяются в проксимальном направлении. Страдают все виды чувствительности, в том числе мышечно-суставное чувство, что может приводить к развитию синдрома сенситивной атаксии (рис. 3). При этом пациенты жалуются на несистемное «головокружение» и неустойчивость в темное время суток [14]. Так как страдает афферентное звено рефлекторной дуги, заинтересованность мышечно-суставного чувства при ДПН

может сопровождаться снижением или исчезновением ахилловых и коленных рефлексов.

Автономные симптомы ДПН обычно сочетаются с сенсорными расстройствами, но изредка наблюдаются изолированно [1, 7, 10, 13]. Морфологически преимущественно автономная диабетическая невропатия является разновидностью невропатии тонких волокон [1]. Она особенно трудна для диагностики, так как проявляется почти изолированно «соматическими» симптомами в отсутствие расстройств чувствительности или движений.

К наиболее характерным автономным симптомам диабетической невропатии относятся [1, 7, 10, 13]:

- ортостатическая гипотензия, обычно она сочетается с артериальной гипертензией в положении лежа;
- «фиксированная тахикардия», увеличение частоты сердечных сокращений и отсутствие изменений кардиаль-

- ного ритма в ответ на эмоциональные и физические нагрузки;
- быстрая утомляемость и непереносимость физических нагрузок;
 - безболевая ишемия миокарда;
 - эректильная дисфункция у мужчин и нарушение lubrication у женщин;
 - задержка мочеиспускания, неполное опорожнение мочевого пузыря;
 - гастропарез, хронические запоры, дуоденогастральный и/или гастроэзофагеальный рефлюкс;
 - сухость кожи, нарушение потоотделения, непереносимость жаркой погоды.

Сенсорные и автономные нарушения являются одним из ключевых факторов риска развития диабетической стопы [7, 10, 13]. Прогрессирующая автономная недостаточность ведет к усугублению микроциркуляторных и периферических трофических нарушений, а недостаточность сенсорной иннервации нивелирует защитную роль болевой афферентации. В результате в местах максимального давления на кожу стопы образуются язвенные дефекты, которые могут быть нечувствительны для пациента. Они длительное время не заживают и формируют входные ворота для присоединения вторичной инфекции, что приводит к развитию гнойных осложнений и гангрене конечности (рис. 4).

Моторные симптомы при хронической дистальной ДПН встречаются достаточно редко, как правило, лишь на продвинутых стадиях заболевания. Поэтому наличие вялого пареза стоп в большинстве случаев говорит о длительно существующей «запущенной» ДПН. Добиться регресса неврологических нарушений в этих случаях бывает очень непросто. При наличии моторных расстройств следует особенно внимательно проводить дифференциальный диагноз с другими видами полиневропатии, такими как наследственная сенсорная моторная невропатия (болезнь Шарко–Мари), хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия и др. [7, 10, 13].

Диагностика

Залогом раннего выявления заинтересованности периферических нервов при СД является тщательный и подробный расспрос пациента и внимательный детальный анализ его жалоб и анамнеза. Значение грамотного построенного диалога с пациентом трудно переоценить, так как в некоторых случаях, как уже говорилось, объективные изменения неврологического статуса и отклонения при рутинном электронейромиографическом исследовании отсутствуют.

Согласно ведущим мировым экспертам по заболеваниям периферической нервной системы P.Dyck и P.Dyck (1999 г.) диагностическими критериями ДПН являются:

- наличие СД;
- продолжительная хроническая гипергликемия;
- дистальная симметричная сенсомоторная полиневропатия;
- исключение других причин сенсомоторной полиневропатии;
- диабетическая ретино- или нефропатия близки по тяжести к полиневропатии [15, 16].

Для верификации диагноза ДПН используются электрофизиологические и, в сомнительных случаях, патоморфологические методы исследования. При электронейромиографии (ЭНМГ) выявляются признаки преимущественно аксонопатии (снижение амплитуды М-ответа), в ряде случаев – в сочетании с признаками демиелинизации (легкое или умеренное снижение скорости проведения по нервам, увеличение дистальной латенции, изменение показателей F-волн) [15, 16]. Патоморфологическим субстратом ДПН является уменьшение числа осевых цилиндров (аксонов) в

периферических нервах, истончение миелиновых оболочек, локальные участки демиелинизации, уменьшение плотности и просвета vasa nervorum, утолщение базальной мембраны капилляров [17].

Как видно из приведенных диагностических критериев, одним из необходимых условий для установления клинического диагноза является исключение других причин невропатии. Следует отметить, что СД часто сочетается с недостаточностью витамина В₁₂, которая может быть вызвана метформином [18]. Другими частыми коморбидными состояниями остаются уремия и гипотиреоз. Все указанные заболевания могут вызывать поражение периферических нервов, поэтому при наличии признаков невропатии у пациентов с СД необходимо исследовать уровень креатинина и азота мочевины, витамина В₁₂ и тиреотропного гормона. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия также встречается у пациентов с СД чаще, чем в популяции [18]. Об этом заболевании свидетельствуют значительные моторные расстройства или выраженная сенсорная атаксия, заинтересованность проксимальных отделов конечностей, значительное снижение скорости проведения возбуждения по нервам по данным ЭНМГ. В сомнительных случаях проводится исследование спинномозговой жидкости, в которой при хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии повышается содержание белка.

Общепринятое разделение ДПН на стадии приведено в табл. 2.

Терапия ДПН

Основными направлениями ведения пациентов с диабетической невропатией являются:

- лечение основного заболевания;
- патогенетическая антиоксидантная терапия;
- симптоматическое облегчение невропатической боли.

Лечение основного заболевания и ДПН. Представляется самоочевидной рекомендацией, что у всех пациентов с СД следует в первую очередь стремиться к достижению адекватного метаболического контроля. Однако влияние терапии СД на риск невропатических осложнений, по-видимому, существенно различается при СД типа 1 и 2. Долговременные эпидемиологические наблюдения свидетельствуют, что при СД типа 1 достижение целевых показателей гликемии снижает вероятность поражения периферических нервов в течение 5 лет на 60–70%. В то же время при СД типа 2 аналогичное снижение риска составляет всего 5–7%, что, по данным исследований, не достигало статистической значимости. Недостаточно исследовано влияние базисной терапии на клинические и электрофизиологические характеристики уже сформировавшейся ДПН [1].

Иногда поспешное достижение целевых показателей метаболического контроля вызывает дополнительное поражение периферических нервов. Существует особая форма диабетической невропатии – невропатия, индуцированная лечением диабета. Она является разновидностью невропатии тонких волокон и клинически характеризуется острым началом, выраженной невропатической болью и/или автономной дисфункцией. Невропатия, индуцированная лечением диабета, развивается в первые 8 нед «агрессивного» лечения СД. Под этим выражением понимается снижение уровня гликированного гемоглобина свыше 2% в течение 3 мес [19, 20]. По данным С.Gibbons и R.Freeman, невропатия, индуцированная лечением диабета, отмечается у 10,9% пациентов с СД [19]. Невропатия, индуцированная лечением диабета, практически всегда развивается на фоне использования инсулина. Она чаще встречается у больных СД типа 1, хотя может быть у пациентов с СД типа 2, получающих инсулин. Патогенез данного вида периферической невропатии изучен недостаточно. Предпола-

Таблица 2. Стадии ДПН (по Р.Дук и соавт., 1993) [16]

| Стадия | Описание | Критерии |
|----------|--------------------------------|--|
| 0 (N0) | ДПН отсутствует | Отсутствуют клинические и параклинические признаки ДПН |
| 1А (N1a) | Асимптомная ДПН | Снижение скорости проведения по нервам без объективных или субъективных симптомов нейропатии |
| 1Б (N1b) | Асимптомная ДПН | Снижение скорости проведения по нервам, минимальные клинические проявления, отсутствие субъективных симптомов |
| 2А (N2a) | Легкая ДПН | Субъективные и объективные признаки полиневропатии, нормальная сила или снижение силы тыльного сгибания стопы не более чем на 50% с обеих сторон |
| 2Б (N2b) | Умеренно выраженная ДПН | Субъективные и объективные признаки полиневропатии, 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 |

гается, что быстрое снижение уровня глюкозы приводит к увеличению артериовенозного шунтирования крови, что вызывает ишемическое повреждение тонких нервных волокон [21].

Патогенетическая терапия. Согласно современным представлениям одними из основных механизмов поражения периферических нервов при СД являются снижение активности эндогенных антиоксидантов и накопление активных форм кислорода. Это приводит к активации процессов перекисного окисления липидов нейрональных мембран и повреждению эндотелия сосудов с развитием эндотелиальной дисфункции, уменьшением плотности и просвета микрососудов *vasa nervorum*. Таким образом, накопление свободнорадикальных форм кислорода повреждает периферические нервы как непосредственно, так и вызывая хроническую ишемию и гипоксию. Возможно, роль сосудистого фактора объясняет характерный преимущественно дистальный тип невропатических нарушений: как известно, кровоснабжение в дистальных отделах конечностей несколько уступает проксимальным [22, 23].

Исходя из патогенетической роли оксидантного стресса в лечении ДПН в настоящее время активно используются антиоксидантные препараты. Доказанным антиоксидантным эффектом обладает α -липоевая (тиоктовая) кислота (АЛК). Впервые она была получена в 1948 г. O'Kane и Gunsalus в 1948 г., которые несколько позже определили ее структурную формулу [24]. Молекула АЛК имеет в своем составе две тиоловые группы, которые связывают свободные радикалы. АЛК дезактивирует ионы металлов, которые входят в состав ферментов, катализирующих процессы перекисного окисления липидов. АЛК хорошо растворяется как в водной, так и в жировой среде и легко проникает через клеточные мембраны. Оказывая антиоксидантный эффект, АЛК не только осуществляет нейропротекцию, но и способствует уменьшению эндотелиальной дисфункции, а следовательно, улучшает микроциркуляцию в эндонервии, снижает риск ишемического повреждения периферических нервов, улучшает функциональную активность нейронов.

Помимо антиоксидантного, АЛК обладает также другими метаболическими эффектами. Показано, что на фоне применения данного препарата отмечается усиление процессов утилизации глюкозы без увеличения потребности в ней, повышается активность цикла Кребса, уменьшается резистентность периферических тканей к инсулину. Согласно экспериментальным данным, АЛК способствует также увеличению синтеза и активности фактора роста и регенерации аксонов, что благоприятно влияет на нейро-репаративные процессы и нормализует аксональный транспорт [25, 26].

Клиническая эффективность АЛК при хронической преимущественно сенсорной дистальной ДПН была убедительно продемонстрирована в ряде серьезных международных исследований. Так, в исследовании ALADIN

(Alpha-Lipoic Acidin Diabetic Neuropathy) было показано, что на фоне инфузионного применения АЛК отмечается постепенный регресс субъективных и объективных неврологических симптомов ДПН. При этом наибольший терапевтический эффект при удовлетворительной безопасности и переносимости был отмечен при использовании АЛК в дозе 600 мг/сут. Увеличение дозировки до 1200 мг сопровождалось повышением частоты нежелательных явлений при сопоставимой терапевтической эффективности [27].

В исследовании ALADIN II изучались эффекты АЛК при длительной терапии. Препарат назначался 65 пациентам сначала внутривенно в течение первых 5 дней, а затем перорально по 600 мг (одна группа) и 1200 мг (другая группа) в течение 2 лет. Эффективность терапии оценивали с помощью количественных шкал оценки выраженности сенсорных и моторных симптомов невропатии. Через 24 мес наблюдения было получено статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение показателей количественных тестов в обеих контрольных группах по сравнению с группой, получавшей плацебо. В наибольшей степени терапия оказывала влияние на сенсорные симптомы ДПН [28].

В 2001 г. было закончено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SYDNEY (Symptomatic Diabetic Neuropathy), в котором участвовали 120 пациентов с СД типа 1 и 2 из США и России. Из них 60 больных получали плацебо, а еще 60 – АЛК. Результаты исследования свидетельствовали о несомненном благоприятном влиянии АЛК на сенсорные и автономные расстройства, а также электрофизиологические показатели (данные ЭНМГ) [29]. В исследовании SYDNEY II была продемонстрирована связь между дозировкой назначенного препарата АЛК и скоростью наступления терапевтического эффекта. При назначении 600 мг препарата улучшение самочувствия отмечалось через 3 нед лечения, а при использовании более высоких доз (1200 и 1800 мг) – в более короткие сроки [30, 31].

На положительное воздействие терапии АЛК на автономную недостаточность указывают также результаты исследования DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie). В цитируемой работе участвовали пациенты с СД типа 2, которые принимали препарат перорально в дозе 800 мг/сут в течение 4 мес. На фоне такого лечения выраженные автономных симптомов значительно регрессировала [32].

В настоящее время рекомендуется следующая схема применения АЛК при диабетической невропатии:

- внутривенная инфузионная терапия в течение 2–4 нед в дозах 300–600 мг/сут;
- последующий пероральный прием в дозировке 600 мг/сут в течение 3–4 мес и более.

Следует отметить, что в нашей стране АЛК включена в федеральный стандарт лечения диабетической и алкогольной полиневропатии.

Симптоматическая терапия невропатической боли

Боль и другие неприятные сенсорные ощущения существенно снижают качество жизни пациента и поэтому требуют незамедлительной коррекции. Однако терапевтический эффект патогенетической терапии виден не сразу, иногда он достигает клинической значимости лишь спустя несколько недель. Поэтому представляется целесообразным одновременное проведение симптоматической противоболевой терапии. Помимо очевидной помощи пациенту эффективная симптоматическая терапия способствует большей приверженности этиотропному и патогенетическому лечению.

Так как боль при ДПН является невропатической, средства, действующие на периферические этапы ноцицепции, такие как нестероидные противовоспалительные препараты, малоэффективны. С симптоматической целью используются лекарственные формы, воздействующие на центральные механизмы передачи и рецепции боли – антидепрессанты и антиконвульсанты. Дополнительно назначаются также местные анестетики и местные раздражающие вещества (капсаицин) [33–35].

Механизм действия антидепрессантов заключается в повышении активности антиноцицептивной церебральной системы, подавляющей формирование болевого ощущения на церебральном уровне. Ключевыми медиаторами антиноцицептивной системы являются не только серотонин, но и норадреналин и дофамин, поэтому в терапии невропатической боли предпочтительны неселективные препараты. Исторически раньше стали использоваться трициклические антидепрессанты (амитриптилин, нортриптилин и др.), поэтому в их отношении накоплен наибольший клинический опыт. На сегодняшний день эффективность данных лекарственных средств при обсуждаемой патологии не вызывает никаких сомнений. Однако трициклические антидепрессанты в ряде случаев вызывают достаточно серьезные или неприятные побочные эффекты, такие как кардиальные аритмии, тахикардию, прибавку массы тела, повышенную сонливость, интеллектуальные расстройства, а у пожилых – эпизоды спутанного сознания с дезориентацией и психомоторным возбуждением. Более безопасны и лучше переносятся ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин, венлафаксин) [36–38].

Антиконвульсанты, блокируя ионные каналы, вызывают гипертоническую возбудимость нейрональных мембран, что также препятствует центральной передаче и рецепции боли. Наиболее исследованы и зарекомендовали себя в клинической практике прегабалин и габапентин [36, 37]. Американские рекомендации (American Academy of Neurology) упоминают также вальпроат натрия в качестве лекарственного средства с доказательной базой уровня В [38].

Таким образом, диабетическая невропатия представляет собой самое распространенное осложнение СД, которое не только снижает качество жизни пациента из-за боли и других неприятных сенсорных ощущений, но и способствует развитию диабетической стопы, сопряжено с повышенной смертностью пациентов. Достижение адекватного метаболического контроля не всегда приводит к регрессу неврологических нарушений. Поэтому необходимо одновременное проведение патогенетической терапии антиоксидантными препаратами, среди которых наиболее хорошо зарекомендовала себя АЛК. Ранняя диагностика и максимально раннее начало антиоксидантной терапии невропатических нарушений являются необходимыми условиями для профилактики тяжелых последствий невропатии у пациентов с СД.

Литература/References

1. Callaghan BC, Cheng H, Stables C et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestation and current treatment. *Lancet Neurology* 2012; 11 (6): 521–34.

- 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.
- Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman NA et al. Variables influences neuropathic endpoints. The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology* 1995; 45: 1115–21.
- Zillox L, Russell JW. Treatment of diabetic sensory polyneuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2011; 13 (2): 143–59.
- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther* 2008; 120: 1–34.
- Burns T, Mauerermann M. The evaluation of polineuropathies. *Neurology* 2011; 76: 6–13.
- Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина, 2000; с. 439. / Kotov S.V., Kalinin A.P., Rudakova I.G. *Diabeticheskaia neiropatiia*. M.: Meditsina, 2000; s. 439. [in Russian]
- Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27 (7): 629–38.
- Deli G, Bosnyak E et al. Diabetic Neuropathies: Diagnosis and management. *Endocrinology* 2013; 98: 267–80.
- Строков И.А. Диабетическая нейропатия. В кн.: Сахарный диабет 2 типа. Под ред. А.С.Аметова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013: 597–620. / Strokov I.A. *Diabeticheskaia neiropatiia*. V kn.: *Sakharnyi diabet 2 tipa*. Pod red. A.S.Ametova. M.: GEOTAR-Media, 2013: 597–620. [in Russian]
- Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина, 2000; с. 228. / Kotov S.V., Kalinin A.P., Rudakova I.G. *Diabeticheskaia neiropatiia*. M.: Meditsina, 2000; s. 228. [in Russian]
- Строков И.А. Болевая форма диабетической полиневропатии. Фарматека. 2012; 7: 75–80. / Strokov I.A. *Bolevaia forma diabeticheskoi polinevropatii*. Farmateka. 2012; 7: 75–80. [in Russian]
- Баринов А.Н. Неврологические осложнения сахарного диабета. Эффективная фармакотерапия. 2012; 28–35. / Barinov A.N. *Nevrologicheskie oslozheniia sakharnogo diabeta*. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2012; 28–35. [in Russian]
- Федорова О.С., Гурьева И.В., Строков И.А. и др. Роль диабетической дистальной полиневропатии в нарушении равновесия у пациентов с сахарным диабетом (обзор литературы). *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2013; 1: 43–50. / Fedorova O.S., Gur'eva I.V., Strokov I.A. i dr. *Rol' diabeticheskoi distal'noi polinevropatii v narushenii rovnovesiia u patsientov s sakharnym diabetom (obzor literatury)*. *Endokriologiya: novosti, mneniia, obuchenie*. 2013; 1: 43–50. [in Russian]
- Строков И.А., Фокина А.С., Строков К.И., Дроконова О.О. Современные принципы диагностики и лечения диабетической полинейропатии. *Мед. совет*. 2014; 5: 38–43. / Strokov I.A., Fokina A.S., Strokov K.I., Dronkova O.O. *Sovremennye printsipy diagnostiki i lecheniia diabeticheskoi polinevropatii*. *Med. sovet*. 2014; 5: 38–43. [in Russian]
- Левин О.С. Принципы диагностики и лечения диабетической полиневропатии. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия*. 2011; 2: 52–60. / Levin O.S. *Printsipy diagnostiki i lecheniia diabeticheskoi polinevropatii*. *Effektivnaia farmakoterapiia*. *Nevrologiia i psikiatriia*. 2011; 2: 52–60. [in Russian]
- Malik RA, Tesfaye S, Thompson SD et al. Endoneuriallocalisation of microvascular damage in human diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1993; 36 (5): 454–9.
- Beulens JW, Hart HE, Kuijs R et al. Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin. *Acta Diabetol* 2015; 52 (1): 47–53.
- Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol* 2010; 67 (4): 534–41.
- Ellenberg M. Diabetic neuropathic cachexia. *Diabetes* 1974; 23 (5): 418–23.
- Tesfaye S, Malik R, Harris N et al. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetologia* 1996; 39 (3): 329–35.
- Gianni C, Dyck PJ. Pathologic alterations in human diabetic polyneuropathy. *Diabetic neuropathy*. Ed. by P.J.Dyck, P.K.Thomas. 2nd ed. Philadelphia: Saunders W.B., 1999; p. 279–95.
- Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. *Pharmacol Res* 2014; 80: 21–35.
- 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. / Strokov I.A., Strokov K.I., Albekova Zh.S. *Vzgliad nevrologa i endokrinologa na voprosy lecheniia diabeticheskoi polinevropatii*. *Effektivnaia farmakoterapiia*. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii*. 2011; 4: 4–13. [in Russian]
- Аметов А.С., Строков И.А., Самигуллин Р. Антиоксидантная терапия диабетической полиневропатии. *ПМЖ*. 2005; 13 (6): 339–43. / Ametov A.C., Strokov I.A., Samigullin R. *Antioksidantnaia terapiia diabeticheskoi polinevropatii*. *RMZh*. 2005; 13 (6): 339–43. [in Russian]

26. Балаболкин М.И., Креминская В.М., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами α -липоевой кислоты. Проблемы эндокринологии. 2005; 51 (3): 22–32. / Balabolkin M.I., Kreminskaia V.M., Klebanova E.M. Rol' oksiditelnogo stressa v patogeneze diabeticheskoi neiropatii i vozmozhnost' ego korreksii preparatami α -lipoevoi kisloty. Problemy endokriologii. 2005; 51 (3): 22–32. [In Russian]
27. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). Diabetologia 1995; 38: 1425–33.
28. Reljanovic M, Reichel G, Rett K et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (α -lipoic acid): a two year randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Free Radic Res 1999; 31: 171–9.
29. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ et al. SYDNEY Trial Study Group. Diabetes Care 2003; 26: 770–6.
30. Ziegler D, Ametov A, Barinov A et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. Diabetes Care 2006; 29: 2365–70.
31. Аметов А.С., Строков И.А., Баринов А.Н. и др. Альфа-липоевая кислота в лечении симптомной диабетической полиневропатии: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial. Фарматека. 2004; 11 (88): 69–73. / Ametov A.S., Stokov I.A., Barinov A.N. i dr. Alfa-lipoevaia kislota v lechenii simptomnoi diabeticheskoi polinevropatii: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial. Farmateka. 2004; 11 (88): 69–73. [In Russian]
32. Ziegler D, Schatz H, Conrad F et al. Effects of treatment with the antioxidant α -lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care 1997; 20: 369–73.
33. Данилов А.Б. Фармакотерапия болевого синдрома при диабетической полиневропатии. Consilium Medicum. 2006; 8 (9): 123–6. / Danilov A.B. Farmakoterapiia boleвого sindroma pri diabeticheskoi polinevropatii. Consilium Medicum. 2006; 8 (9): 123–6. [In Russian]
34. Callaghan BC, Feldman EL. Painful diabetic neuropathy: many similarly effective therapies with widely dissimilar costs. Ann Intern Med 2014; 161 (9): 674–5.
35. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. Diabetes Metab Res Rev 2011; 27 (7): 629–38.
36. Attal N, Crucci G, Haanpaa P et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 2006; 13 (11): 1153–69.
37. Attal N, Crucci G, Haanpaa P et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010; 17 (9): 1113–88.
38. Bril V, England J, Franklin GM et al. Evidence-based guideline: treatment of pain full neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neurological and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Neurorehabilitation. Neurology 2011; 76 (20): 1758–65.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Захаров Владимир Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: zakharovinator@gmail.com
 Сосина Вероника Борисовна – канд. мед. наук, врач-невролог отделения сосудистой неврологии с палатой интенсивной терапии ГКБ №51