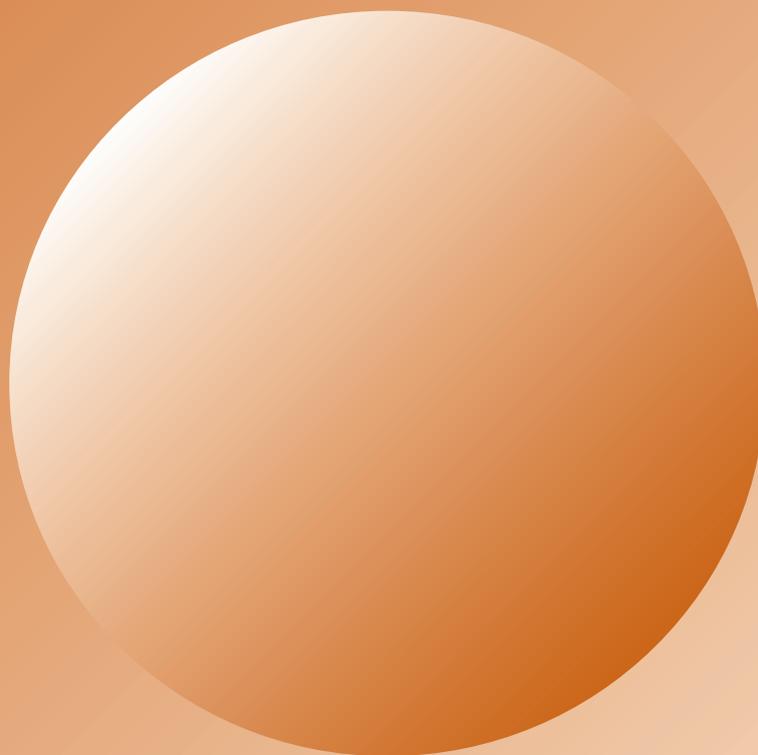


#1 2021

ISSN 2226-0757

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ



Современные подходы к диагностике
и терапии диабетической
полиневропатии: как не упустить
главное на поликлиническом приеме

О.В. Воробьева

ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ОБЗОРЫ • РЕФЕРАТЫ • НОВОСТИ



Современные подходы к диагностике и терапии диабетической полиневропатии: как не упустить главное на поликлиническом приеме

О.В. Воробьева

Точная и своевременная оценка диабетического поражения нервных волокон позволяет определять прогноз заболевания и обеспечивает наиболее адекватное ведение пациента. Врач первичного звена должен иметь настороженность в отношении развития невропатии с момента диагностики сахарного диабета. В статье обсуждаются клинические подходы к ранней диагностике хронических диффузных форм диабетической полиневропатии, включая болевую форму и автономную невропатию. Обосновывается польза раннего применения α -липоевой кислоты, воздействующей на патогенетические механизмы развития невропатии и на уменьшение боли.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия, невропатическая боль, автономная невропатия, α -липоевая кислота, Тиолепта.

Введение

Диабетическая полиневропатия (ДПН) – самая распространенная невропатия в развитых странах. На долю ДПН приходится больше госпитализаций, чем на долю всех других осложнений сахарного диабета (СД), вместе взятых. Распространенность полиневропатии при СД зависит от длительности последнего. Согласно данным нескольких крупных исследований, в течение жизни полиневропатия развивается у 50% больных СД [1, 2]. В самом первом масштабном исследовании, в котором в течение 25 лет (1947–1973 годы) серийное обследование проходили 4400 бельгийских пациентов с СД, было установлено, что у 7,5% пациентов уже имелась невропатия при постановке диагноза СД, а к завершению исследования количество больных невропатией возросло до 45% [3]. Сахарный диабет одинаково часто поражает как мужчин, так и женщин. Однако у больных СД 2-го типа мужского пола ДПН может развиваться раньше, чем у больных женского пола [4], в то время как болевая форма невропатии чаще наблюдается у женщин. Диабетическая полиневропатия может возникать у пациентов в различных возрастных группах, но ее распространенность повышается с увеличением возраста больного, повышением тяжести и продолжительности СД. В исследованиях с проведением биопсии кожи и нервов было выявлено прогрессирующее сокращение числа периферических нервных волокон с момента постановки

диагноза СД или даже на более ранних, предиабетических стадиях [5].

Коварство ДПН заключается в том, что начало болезни может оставаться незамеченным или она может проявляться неспецифичными клиническими симптомами и признаками, которые имитируют симптомы, наблюдаемые при многих других заболеваниях. К сожалению, специалисты, ведущие на практике больных СД, не всегда имеют достаточные навыки для диагностики асимптомных форм невропатии. Но даже в случае ярких симптоматических форм менее 1/3 врачей распознают их причину или обсуждают ее со своими пациентами [6]. Постоянная настороженность клинициста и знание основных приемов диагностики ДПН помогают на ранних этапах заподозрить заболевание и предупредить возможные осложнения. Важно помнить, что все пациенты с ДПН имеют повышенный риск невропатических осложнений, таких как язвы стопы и др.

Классификация ДПН

Сахарный диабет может приводить к поражению в разной степени различных волокон периферических нервов, что обуславливает широкое разнообразие симптомов ДПН. Клиническая картина может включать в себя 3 кластера симптомов:

- *сенсорный кластер* может быть представлен позитивными и/или негативными симптомами, имеющими диффузную или очаговую локализацию и обычно развивающимися незаметно для больного;
- *моторный кластер* может быть представлен дистальной, проксимальной или преимущественно локальной слабостью, которая довольно часто сочетается с сенсорными симптомами (сенсомоторная невропатия);

Ольга Владимировна Воробьева – докт. мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” МЗ РФ (Сеченовский университет).

Контактная информация: ovorobeva@mail.ru

Таблица 1. Классификация ДПН

Симметричные диффузные (хронические) невропатии: ведущий патогенетический фактор – метаболический	Асимметричные фокальные и мультифокальные (острые, подострые) невропатии: ведущий патогенетический фактор – васкулярный
<ul style="list-style-type: none"> • Дистальная сенсорная или сенсомоторная: <ul style="list-style-type: none"> – с поражением тонких волокон; – с поражением толстых волокон 	<ul style="list-style-type: none"> • Мононевропатии (краниальные/на конечностях) • Проксимальная асимметричная невропатия (диабетическая амиотрофия, диабетическая полирадикулопатия, диабетическая люмбосакральная плексопатия) • Трункальная невропатия

- *вегетативный (автономный) кластер* проявляется соматическими (органными) симптомами, которые могут быть связаны с сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочеполовой системами, нарушением работы потовых желез.

Поэтому для клинициста чрезвычайно важно уметь четко систематизировать и классифицировать многообразные поражения периферической нервной системы при СД.

Правильная оценка характера диабетического поражения нервных волокон позволяет верно определять прогноз заболевания и обеспечивает наиболее адекватное ведение пациента. Диабетические невропатии различаются по клинической картине и патогенезу. Классификация ДПН базируется на распространенности симптомов (диффузные и фокальные формы невропатий), типе ведущих клинических симптомов (сенсомоторные или вегетативные невропатии) и ведущем патогенетическом факторе (метаболические или васкулярные невропатии) (табл. 1). Возможно наложение одной формы на другую (смешанные формы), что особенно затрудняет диагностику.

Анализируя клиническую картину, клиницист должен последовательно ответить на 3 важных вопроса:

- какие симптомы преобладают (моторные, сенсорные, вегетативные)?
- как распределяются и в каких регионах тела преобладают симптомы (дистальное/проксимальное, симметричное/асимметричное поражение конечностей; преимущественное вовлечение верхних или нижних конечностей)?
- каков темп развития симптомов (острая, подострая, хроническая форма)?

Дистальная симметричная полиневропатия

Диффузные хронические невропатии, обусловленные преимущественно метаболическими нарушениями, встречаются при СД значительно чаще, чем фокальные формы. Дистальная симметричная полиневропатия (ДСПН) (это название нередко считают синонимом термина “диабети-

ческая невропатия”) является наиболее частым неврологическим осложнением СД.

При СД в первую очередь нарушается целостность самых длинных нервных волокон, поэтому первые симптомы возникают дистально и симметрично в пальцах ног и стопах. Наибольшему повреждающему воздействию при нарушении метаболизма глюкозы подвергаются слабомиелинизированные (тонкие) волокна, проводящие сенсорную информацию. Именно этим обусловлена большая выраженность сенсорных симптомов по сравнению с двигательными. Могут быть затронуты все сенсорные модальности. К сенсорным симптомам относятся боль, парестезии, гиперестезии, жжение и острые колющие ощущения. Кроме того, больные могут испытывать негативные симптомы, такие как онемение ступней, что со временем может приводить к безболезненным язвам стопы и последующей ампутации, если невропатия не будет своевременно обнаружена. До сих пор на долю ДПН приходится 50–75% нетравматических ампутаций [7]. Помимо неврологической инвалидности, связанной с потерей чувствительности и риском язв стопы и ампутаций, примерно у 15–20% пациентов наблюдаются болевые симптомы, которые могут еще больше ограничивать двигательную функцию и снижать качество жизни. При продолжительном воздействии гипергликемии поражаются более толстые (миелинизированные) крупные двигательные, а также чувствительные вибрационные и проприоцептивные волокна. Аномальная проприоцепция приводит к неустойчивости (сенсорная атаксия).

Важно отметить, что моторные симптомы появляются позднее, чем сенсорные (в том числе болевые), и остаются умеренно выраженными даже на продвинутых стадиях болезни. Первым симптомом пареза часто бывает слабость в мышцах-разгибателях стопы или большого пальца, что клинически проявляется спотыканием на ровном месте. Кроме того, могут наблюдаться крампи (пароксизмы болезненных сведений групп мышц). Электрофизиологическое исследование скорости проведения по нервам позволяет подтвердить невропатию и выявить субклиническое поражение миелинизированных волокон.

Для фенотипа ДСПН характерно следующее:

- симптомы всегда локализуются дистально и симметрично;
- всегда в первую очередь поражаются ноги;
- чувствительные нарушения преобладают над двигательными;
- поражение поверхностной (болевой и температурной) чувствительности преобладает над нарушением проприоцепции (вибрационная чувствительность и суставно-мышечное чувство);
- симптомы развиваются не остро, а постепенно.

Болевая ДСПН

Болевой синдром, связанный с ДСПН, – самое частое осложнение СД; он может быть первым симптомом, кото-

Таблица 2. Системные нарушения при диабетической автономной невропатии

Кардиоваскулярные	Гастроинтестинальные	Урогенитальные	Судомоторные	Зрачковые
<ul style="list-style-type: none"> • Тахикардия в покое • Интолерантность к физической нагрузке • Ортостатическая гипотензия • Асимптомная ишемия миокарда 	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушения моторики пищевода • Гастропарезы • Запоры • Диарея 	<ul style="list-style-type: none"> • Нейрогенный мочевого пузыря (диабетическая цистопатия) • Эректильная дисфункция • Ретроградная эякуляция • Сексуальные дисфункции у женщин (сухость влагалища и др.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ангидроз • Непереносимость жары • Сухая кожа 	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение моторики зрачка (недостаточное расширение зрачка в темноте) • Синдром Аргайлла Робертсона

рый беспокоит пациента. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что как минимум у каждого 5-го пациента с ДСПН развиваются невропатические боли (болевая ДСПН) [8]. Спектр болевых ощущений чрезвычайно широк: от нестерпимых ощущений у одних пациентов до умеренной боли у других. А некоторые пациенты с выраженной невропатией могут иметь даже изъязвление стопы и не испытывать при этом боли. Выраженность боли не коррелирует с тяжестью сенсомоторного дефицита. Болевые симптомы наблюдаются у 25% пациентов без признаков невропатии. Кроме того, риск развития болевой ДСПН связан с типом СД (в 2 раза чаще боль беспокоит пациентов с СД 2-го типа) и полом (женщины чаще предъявляют жалобы на боль).

Типичными признаками болевой невропатии являются боль и гипералгезия в ногах, обычно усиливающиеся ночью и уменьшающиеся во время ходьбы. Боль может быть постоянной или эпизодической и локализуется преимущественно в ногах. При описании своих неприятных ощущений пациенты жалуются на жжение, покалывание, стреляющие или ноющие боли, онемение в ногах. Эти ощущения могут появляться или усиливаться при соприкосновении кожных покровов ног с одеждой, постельным бельем (аллодиния). Иногда пациенты для характеристики боли используют более яркие эпитеты: горит, бьет электрическим током, колит, мозжит. Интенсивность болезненных ощущений может колебаться от слабых симптомов в одном пальце ноги до тягостных симптомов в обеих ногах [9]. Характеристики и тяжесть боли могут изменяться в процессе течения ДПН. Естественное течение болевой невропатии – флуктуирующее; большинство пациентов испытывают со временем самопроизвольное улучшение и даже полное разрешение боли. Клиницисту необходимо рассматривать жалобу на боль у пациента с СД как маркер возможной невропатии и проводить целенаправленное обследование пациента.

Хроническая диабетическая автономная невропатия

При СД вовлекаются не только тонкие слабомиелинизированные сенсорные волокна, но и немиелинизированные волокна, которые обеспечивают вегетативную иннервацию. Среди всех форм ДПН автономная (вегетативная) невропатия хуже всего диагностируется, но при этом является самым серьезным осложнением СД. Для клинициста важно знать клиническую картину этой необычной формы ДПН.

Дисфункция вегетативной системы может проявляться различными клиническими фенотипами (табл. 2), часто в сочетании с симптомами соматической сенсомоторной невропатии, но может проявляться и изолированно, только висцеральными симптомами.

Чаще всего (приблизительно у 20% больных) страдает кардиоваскулярная система, последствием чего может быть денервированное сердце или автономная кардиомиопатия. Основными осложнениями денервированного сердца являются безболевой или малосимптомный инфаркт миокарда, аритмии, ведущие к внезапной смерти, снижение толерантности к физическим нагрузкам. От четверти до половины пациентов умирают через 5–10 лет после диагностики кардиальной вегетативной невропатии. На ранних этапах заболевания нарушается функция блуждающего нерва – самого длинного вегетативного нерва, который отвечает за 75% всей парасимпатической иннервации организма. Вот почему на ранних стадиях диабетической автономной невропатии нарушается преимущественно парасимпатическая активность, что приводит к доминированию симпатикотонии [10, 11]. Самый узнаваемый симптом этой фазы болезни – тахикардия в покое (частота сердечных сокращений колеблется от 100 до 130 в 1 мин). По мере прогрессирования болезни частота сердечных сокращений уменьшается. Симпатическое доминирование сохраняется до поздней стадии заболевания, пока не развивается симпатическая денервация. Последняя характеризуется нарушением барорефлекторной чувствительности и снижением норадреналинового ответа на ортостаз, что приводит к развитию ортостатической гипотензии.

В результате нарушения симпатического и парасимпатического контроля работы сердца у пациентов с автономной невропатией имеет место фиксированный пульс, ассоциированный с тахикардией в покое. Более серьезным симптомом является нарушение поддержания артериального давления в положении стоя, в результате чего возникает ортостатическая гипотензия и тахикардия при стоянии. Ортостатическая гипотензия определяется как снижение систолического артериального давления более чем на 20 мм рт. ст. и диастолического артериального давления более чем на 10 мм рт. ст. в положении стоя или при нахождении в вертикальной позиции на поворотном столе, что сопровождается симптомами церебральной гипоперфузии. Это главное инвалидизирующее проявление у паци-

ентов с вегетативной недостаточностью. Клиницисты часто оставляют без внимания ортостатические изменения артериального давления у пациента. Обычно пациенты с ортостатической гипотензией жалуются на ощущение пустоты в голове, головокружение, предобморочное состояние, обмороки. Эти симптомы возникают в ответ на быстрый переход из положения лежа/сидя в положение стоя, при физическом усилии или приеме пищи. В то же время некоторые пациенты предъявляют жалобы, которые врачу трудно квалифицировать как гипотензивные (общая слабость, ощущение усталости, умственная заторможенность, затуманивание зрения, головная боль, боль в шее, ортостатическое диспноэ, боль в грудной клетке). Такие симптомы, как боль по задней поверхности шеи, стенокардическая боль, ортостатическое диспноэ, обусловлены процессами ишемии за пределами головного мозга (неадекватная перфузия легких, сердечной мышцы, ишемия мышц шеи). Нарушения сознания могут быть различной степени выраженности – от липотимий до глубоких обмороков. Характерными отличиями синкоп являются гипогидроз или ангидроз (“сухие обмороки”), а также отсутствие вагальной реакции – замедления пульса. Ортостатическая гипотензия усугубляется дегидратацией, физическими усилиями, повышением температуры окружающей среды, приемом алкоголя, пищи, некоторых лекарственных препаратов (трициклические антидепрессанты, гипотензивные средства, антагонисты α -адренорецепторов и др.).

Поражение гастроинтестинальной системы проявляется многообразными неспецифичными симптомами, по большей мере обусловленными вагальной дисфункцией (гастропарез). Гастропарезы обычно протекают клинически асимптомно, но в дальнейшем их тяжесть нарастает и гастропарез начинает серьезно нарушать самочувствие больного. Гастропарез проявляется ощущением быстрой насыщаемости, анорексией, тошнотой, рвотой, эпигастральным дискомфортом, вздутием живота. Эпизоды тошноты и рвоты могут длиться днями или даже месяцами либо протекать циклично. Приблизительно у 20% больных СД причиной диареи служит автономная невропатия. Диарею вызывает интестинальный стаз, приводящий к чрезмерному росту кишечных бактерий. Поэтому для лечения диареи используют прокинетиические препараты и тетрациклиновые антибиотики. К наиболее частым нарушениям тазовых функций относятся сфинктерная дисфункция, проявляющаяся сфинктерной недостаточностью или атонией мочевого пузыря, атаки диареи, особенно в ночное время, импотенция.

Периферическая судомоторная невропатия поражает нижние конечности, в результате чего кожа становится сухой, трескается, что способствует инфицированию. Этот процесс часто обозначается термином “аутосимпатэктомия”, включающим периферические вазомоторные нарушения и судомоторную невропатию. Нарушение симпатической регуляции сосудов в результате вазодилатации приводит к артериовенозному шунтированию. С расширением и недостаточностью вен стоп связаны резистентные к диуретикам отеки стоп. Таким образом, формируются “теплые” невропатические стопы.

Важно диагностировать автономную невропатию до развития необратимых изменений. Клинические симптомы обычно возникают спустя несколько лет после начала СД, но субклинические вегетативные нарушения идентифицируются уже в 1-й год после диагностики СД [12].

Стадии хронической диабетической невропатии

В некоторых случаях симптомы у пациентов появляются задолго до того, как при обычном клиническом обследовании выявляются отклонения. В некоторых случаях симптомы могут полностью отсутствовать, а неврологические знаки можно обнаружить только при детальном неврологическом обследовании. Поскольку прогноз ДСПН в значительной степени зависит от ранней диагностики и своевременного лечения, важно выделять бессимптомные стадии заболевания.

Диабетическая полиневропатия обычно подразделяется на следующие стадии:

- N0 – невропатии нет;
- N1a – есть неврологические признаки, но отсутствуют симптомы невропатии;
- N2a – симптоматическая ДПН легкой степени тяжести; сенсорные, моторные или вегетативные симптомы; пациент может ходить на пятках;
- N2b – тяжелая симптоматическая ДПН; пациент не может ходить на пятках;
- N3 – ДПН с ограниченными функциональными возможностями.

Тяжесть симптомов невропатии связана с плохим гликемическим контролем, пожилым возрастом, гипертонической болезнью, продолжительностью СД, дислипидемией, курением, злоупотреблением алкоголем, высоким ростом, индексом массы тела, фенотипом HLA-DR3/4 [13].

Диагностика хронической диабетической невропатии

Настороженность в отношении развития невропатии позволяет диагностировать поражение в период асимптомной (субклинической) фазы заболевания, а не только в период активной клинической манифестации. Для этого каждый больной СД ежегодно должен проходить осмотр по алгоритму скрининга ДПН (табл. 3). Следует особо подчеркнуть, что необходимо расспрашивать о болевых симптомах всех пациентов с СД, а не только тех, у кого имеются клинические проявления невропатии. Надо помнить, что почти у 1/3 пациентов боль служит единственным клиническим проявлением невропатии. Значительно облегчают работу клинициста специально разработанные шкалы для оценки боли – TSS (Total Symptom Score – общая шка-

ла симптомов) и ID Pain (оценка невропатической окраски боли). Для клинического подтверждения ДСПН наиболее надежными являются два скрининговых теста: оценка тактильной чувствительности на стопе с помощью монофиламента и оценка вибрационной чувствительности большого пальца ноги [14].

Дополнительно проводится исследование скорости проведения возбуждения по моторным и сенсорным волокнам для выявления субклинического поражения быстропроводящих (толстых) волокон. В случае изолированного повреждения тонких волокон скорость проведения возбуждения будет нормальной. В такой ситуации рекомендуется провести обследование, направленное на выявление возможного поражения вегетативных волокон. Для ранней диагностики автономной невропатии выполняют тестирование кардиоваскулярных рефлексов – это наиболее простая, неинвазивная, высокочувствительная и воспроизводимая методика. Она включает оценку таких параметров, как частота сердечных сокращений в покое (патологическое значение более 100 в 1 мин), вариабельность сердечного ритма (лежа, при глубоком дыхании и в ортопробе), повышение артериального давления в ответ на проведение пробы Вальсальвы, частоты сердечных сокращений и систолического артериального давления через 2 мин после перехода из горизонтального положения в вертикальное, диастолического артериального давления в ответ на изометрическое усилие, а также расчет нормированного QT-интервала. Патологические результаты ≥ 2 тестов подтверждают поражение тонких вегетативных волокон, иннервирующих сосуды и сердце. Альтернативными методами диагностики автономной невропатии могут служить определение частотных показателей кардиоинтервалографии и 24-часовой мониторинг вариабельности сердечного ритма; последний метод является более чувствительным, чем стандартные кардиальные тесты, и позволяет верифицировать вегетативные нарушения на очень ранних стадиях болезни.

Наконец, в диагностически сложных случаях может помочь метод кожной биопсии. Преимущество использования кожной биопсии заключается в том, что этот метод позволяет одновременно оценить состояние миелинизированных и немиелинизированных волокон.

При отсутствии каких-либо симптомов поражения нервных волокон повторное всестороннее неврологическое обследование пациента следует проводить через 12 мес. В случае обнаружения клинических/субклинических признаков невропатии, в том числе нарушения чувствительности плантарной поверхности стопы, повторное всестороннее неврологическое обследование пациента проводится каждые 6 мес.

Лечение

Лечение диабетической невропатии – сложная задача и для врача, и для пациента. Наилучшим образом зареко-

Таблица 3. Последовательность обследования пациента для диагностики невропатии согласно руководству Международной федерации диабета (2017) [15]

1. Оценка тактильной чувствительности в 4 зонах плантарной части стопы с помощью монофиламента (нарушение тактильной чувствительности в 1 из 4 зон позволяет диагностировать невропатию)
2. Оценка вибрационной чувствительности (при отсутствии вибрационной чувствительности на большом пальце стопы следует продолжать оценивать чувствительность с более проксимальных костных структур (лодыжки, коленная чашечка, вертел), пока пациент не почувствует вибрацию)
3. Оценка порогов вибрационной чувствительности с использованием электромеханических инструментов (Biothesiometer или Vibrameter). Порог чувствительности >25 В как минимум на одной стопе ассоциирован с высоким кумулятивным риском невропатической язвочки, порог между 16 и 24 В соответствует среднему риску, а нормальный показатель <15 В характеризуется низким риском
4. Оценка температурной чувствительности дорсальной поверхности стопы с использованием специального прибора Tip Therm или 2 тубов (пробирок), одного с холодной водой ($5-10^{\circ}\text{C}$) и второго с теплой водой ($35-45^{\circ}\text{C}$). Температурная чувствительность градируется как нормальная, слабая или отсутствующая. При полном отсутствии температурной чувствительности, как правило, отсутствует и боль, поскольку оба эти ощущения передаются через тонкие немиелинизированные волокна
5. Оценка болевой чувствительности с использованием шкал TSS (Total Symptom Score – общая шкала симптомов; интегративный показатель тяжести и частоты/длительности боли, ранжированный от 0 до 14,64 балла; показатель по TSS >3 баллов рассматривается как патологический) и ID Pain (оценка невропатической окраски боли)
6. Оценка рефлекторной сферы и мышечной силы. Следует дополнительно исследовать мышечную силу в функциональных пробах, например попросить пациента походить на пятках и носках. Легкая мышечная слабость и сенситивная атаксия могут способствовать падениям больного

мендовал себя систематический пошаговый подход, который включает гликемический контроль и контроль метаболического синдрома, обучение и консультации по уходу за ногами и мерам безопасности, а также патогенетическое и симптоматическое лечение. Важность контроля глюкозы крови (снижение уровня HbA1c (гликированный гемоглобин) $<7\%$) признается всеми экспертами. Но поскольку в обозримом будущем достижение нормогликемии не представляется возможным у большинства пациентов, особое значение приобретают препараты, направленные на уменьшение патогенных эффектов гликемии, в частности антиоксидантного стресса. Опосредованный свободными радикалами оксидантный стресс индуцирует невроаскулярную дисфункцию, в результате которой формируется эндоневральная гипоксия и последующее повреждение нервных волокон. Уменьшение оксидантного стресса с помощью α -липоевой кислоты (АЛК) на экспериментальных моделях СД демонстрирует ее превентивный эффект в отношении нервного волокна и обосновывает использование АЛК у больных СД. Изначально АЛК была известна как

незаменимый биохимический кофактор для митохондриальных ферментов. Однако в дальнейшем было обнаружено, что АЛК и промежуточный продукт ее обмена – дигидролипоевая кислота являются мощными антиоксидантами. Приблизительно с 1980-х годов большинством исследователей АЛК признается одним из самых мощных антиоксидантов [16]. Уже на протяжении более 50 лет препараты АЛК используются для лечения диабетической невропатии. При изучении механизма действия АЛК у пациентов с диабетической невропатией было установлено комплексное ее воздействие, включая влияние на эндоневральный кровоток, уменьшение оксидантного стресса и васкулярной дисфункции.

В 2004 г. были опубликованы данные метаанализа 4 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II), суммарно включавших свыше 1000 больных. Метаанализ убедительно показал, что уже после 3 нед внутривенного введения АЛК в дозе 600 мг положительный эффект наблюдался более чем у 50% больных [17], причем улучшение отмечалось как в отношении позитивных сенсорных симптомов (боль), так и в отношении неврологического дефицита. В настоящее время АЛК включена как в российские, так и в европейские (EASD, NEURODIAB) рекомендации по лечению ДПН. Благодаря результатам 9 рандомизированных контролируемых исследований АЛК признана единственным патогенетическим средством лечения ДПН любого типа с доказанной эффективностью [18]. Дополнительно способность АЛК улучшать функцию вегетативных волокон доказана в исследовании DEKAN [19, 20]. В исследовании выявлены достоверное увеличение вариабельности сердечного ритма и положительная динамика интервала QT в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$), при этом по частоте побочных эффектов группы не различались.

Среди препаратов отечественного производства выделяется препарат Тиолепта (производство ЗАО “Канон-фарма продакшн”), продемонстрировавший эффективность в отношении диабетической и алкогольной невропатии, а также значительное экономическое преимущество [21]. В сравнительном исследовании было отмечено, что дополнительное применение Тиолепты в дозе 600 мг/сут (1 таблетка 600 мг или 2 таблетки по 300 мг однократно) в течение 2 мес у пациентов, получавших базовую терапию для поддержания эугликемии, обеспечивало более выраженную тенденцию к регрессу симптомов ДПН в сравнении с пациентами, получавшими только базовую терапию [22]. К концу лечения выраженность ДПН была меньше в основной группе пациентов, получавших Тиолепту: нормализация показателя по шкале NDS (Neuropathy Disability Score – шкала неврологических расстройств) наблюдалась у 50% больных (в контрольной группе – только у 30%), исчезновение неврологической симптоматики по шкале TSS – у 30% больных (в контрольной группе неврологическая симптоматика сохранялась). При электронейромиографическом

исследовании была отмечена статистически незначимая ($p > 0,05$) тенденция к более выраженному увеличению скорости проведения импульса по чувствительным и двигательным нервам, а также амплитуд моторных и сенсорных ответов в основной группе.

Симптоматическое лечение может представлять собой сложную проблему. β -блокаторы, в частности бисопролол, могут быть эффективны на ранних стадиях диабетической автономной невропатии, поскольку снижают симпатическую активность, что сопровождается преобладанием парасимпатического звена вегетативной нервной системы. Клинически восстановление кардиального вегетативного баланса на фоне приема β -блокаторов проявляется увеличением вариабельности сердечного ритма [23]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента затрудняют нисходящие симпатические влияния, но данные по клиническому эффекту препаратов этого класса остаются противоречивыми. Эффективное лечение боли подразумевает правильную оценку баланса между выигрышем от редукции боли и возможными побочными эффектами проводимой терапии. В отличие от лекарств патогенетической направленности симптоматические препараты модулируют боль без значимого влияния на невропатию. Наибольшую доказательную базу в уменьшении боли имеют антидепрессанты (амитриптилин, дулоксетин) и противосудорожные препараты (прегабалин, габапентин, вальпроаты). В исследованиях с дизайном случай–контроль не было выявлено различий между габапентиноидами и антидепрессантами в достижении обезболивающего эффекта у лиц, страдающих болевой формой ДПН [24].

Таким образом, большинство симптоматических лекарств не обеспечивает полное облегчение симптомов ДПН. Наиболее обоснованной стратегией является максимально ранняя диагностика и своевременное патогенетическое лечение диабетической невропатии. Наибольшую пользу от применения АЛК получают пациенты с ранними стадиями невропатии (N1a, N2a), у которых удается полностью нивелировать симптомы и замедлить прогрессирование заболевания.

Список литературы

1. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman KA, Hokanson JL, Low PA, O'Brien PC. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology* 1995 Jun;45(6):1115-21.
2. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacology & Therapeutics* 2008 Oct;120(1):1-34.
3. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complication: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978 Jul;1(4):252-63.
4. Aaberg ML, Burch DM, Hud ZR, Zacharias MP. Gender differences in the onset of diabetic neuropathy. *Journal of Diabetes and its Complications* 2008 Mar-Apr;22(2):83-7.
5. Pittenger GL, Ray M, Burcus NI, McNulty P, Basta B, Vinik AI. Intraepidermal nerve fibers are indicators of small-fiber neuropathy in both diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care* 2004 Aug;27(8):1974-9.

6. Herman WH, Kennedy L. Underdiagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005 Jun;28(6):1480-1.
7. Holzer SE, Camerota A, Martens L, Cuedon T, Crystal-Peters J, Zagari M. Costs and duration of care for lower extremity ulcers in patients with diabetes. *Clinical Therapeutics* 1998 Jan-Feb;20(1):169-81.
8. Sloan G, Shillo P, Selvarajah D, Wu J, Wilkinson ID, Tracey I, Anand P, Tesfaye S. A new look at painful diabetic neuropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2018 Oct;144:177-91.
9. Quattrini C, Tesfaye S. Understanding the impact of painful diabetic neuropathy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2003 Jan-Feb;19(Suppl 1):S2-8.
10. Pop-Busui R. What do we know and we do not know about cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes? *Journal of Cardiovascular Translational Research* 2012 Aug;5(4):463-78.
11. Jordan J, Tank J. Complexity of impaired parasympathetic heart rate regulation in diabetes. *Diabetes* 2014 Jun;63(6):1847-9.
12. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook DL, Reenan A, Halter JB, Ensinck JW, Porte D Jr. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* 1984 Sep-Oct;7(5):447-53.
13. Dorsey RR, Eberhardt MS, Gregg EW, Geiss LS. Control of risk factors among people with diagnosed diabetes, by lower extremity disease status. *Preventing Chronic Disease* 2009 Oct;6(4):A114.
14. Tseng MT, Chiang MC, Chao CC, Tseng WY, Hsieh ST. fMRI evidence of degeneration-induced neuropathic pain in diabetes: enhanced limbic and striatal activations. *Human Brain Mapping* 2013 Oct;34(10):2733-46.
15. IDF clinical practice recommendation on the diabetic foot: a guide for health care professionals. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017. 70 p.
16. Воробьева О.В. Альфа-липоевая кислота – спектр клинического применения. *Медицинский алфавит* 2012;3(15):69-75.
17. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetes & Medicine* 2004 Feb;21(2):114-21.
18. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010 Oct;33(10):2285-93.
19. Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, Ulrich H, Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-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 Mar;20(3):369-73.
20. Ziegler D, Reljanovic M, Mehnert H, Gries FA. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 1999;107(7):421-30.
21. Строчков И.А., Ахметжанова Л.Т., Солоха О.А. Эффективность лечения диабетической полиневропатии таблетированной формой альфа-липоевой кислоты. *Трудный пациент* 2010;8(3):13-8.
22. Баранцевич Е.Р., Посохина О.В. Подходы к терапии неврологических проявлений сахарного диабета. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2010;10(4):63-6.
23. Pousset F, Copie X, Lechat P, Jaillon P, Boissel JP, Hetzel M, Fillette F, Remme W, Guize L, Le Heuzey JY. Effects of bisoprolol on heart rate variability in heart failure. *The American Journal of Cardiology* 1996 Mar;77(8):612-7.
24. Chou R, Carson S, Chan BK. Gabapentin versus tricyclic antidepressants for diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia: discrepancies between direct and indirect meta-analyses of randomized controlled trials. *Journal of General Internal Medicine* 2009 Feb;24(2):178-88. ●

Current Approaches to the Diagnosis and Treatment of Diabetic Polyneuropathy: How to Not Miss the Main Point at an Outpatient Consultation

O.V. Vorobieva

Accurate and timely evaluation of nerve fiber damage in diabetes mellitus makes it possible to predict the course of the disease and provides the most appropriate management of the patient. Primary care physician should be vigilant about the development of neuropathy since diabetes mellitus has been diagnosed. We discuss clinical approaches in early diagnosis of chronic diffuse types of diabetic polyneuropathy, including painful and autonomic neuropathy. We provide evidence on the benefits of early treatment with α -lipoic acid, which has an impact on pathogenesis of neuropathy and pain reduction.

Key words: diabetic polyneuropathy, neuropathic pain, autonomic neuropathy, α -lipoic acid, Thiolepta.

Тиолепта®

Тиоктовая (α-липоевая)
кислота

Достойная лепта в терапию полиневро- патии



- ✓ Достоверно снижает¹:
 - Боль
 - Жжение
 - Парестезии
 - Онемение
- ✓ Длительно действует¹
- ✓ Хорошо переносится¹

¹ Строчков И.А., Фокина А.С. Тиолепта® уменьшает позитивную невропатическую симптоматику при диабетической полиневропатии – исследование «Этика». Медицинский совет, 2012; 4: 60–5.
² Инструкция по применению препарата.

 **КАНОНФАРМА**
продакшн
www.canonpharma.ru

ЗАО «Канонфарма продакшн»
г. Щелково, Московская обл., ул. Заречная, д. 105
Тел.: +7 (495) 797-99-54, факс: +7 (495) 797-96-63

