

Диабетическая нейропатия: клинические проявления и терапия

Маньковский Борис Никитич, доктор медицинских наук Заведующий отделением профилактической диабетологии Института эндокринологии и обмена веществ им.В.П.Комиссаренко АМН Украины

Хронические осложнения сахарного диабета - ретинопатия, нефропатия, нейропатия и мак-роангиопатии - являются в настоящее время основной причиной инвалидизации и смертности больных.

Диабетическая нейропатия (ДН), являющаяся наиболее частым осложнением, представляет собой поражение нервной системы, затрагивающее как ее дис-тальные отделы, так и головной и спинной мозг, и не -посредственно обусловленное сахарным диабетом.

Распространенность ДН колеблется, по данным разных эпидемиологических исследований, от 15,5 до 47,6%, что, во многом, зависит от методов, применяемых для ее выявления [Boulton A.J.M., 1997]. В недавно проведенном исследовании EURODLAB, которое охватывало 3250 больных с инсулинзависимым сахарным диабетом, находящихся под наблюдением 31 диабетологического центра в 16 странах Европы, установлено, что распространенность ДН составляет 28%, причем данный показатель существенно не отличается в различных географических регионах [Tsfaye S. et al., 1996]. При использовании высокочувствительных способов диагностики нейропатии (электрофизиологические тесты), позволяющих выявить скрытые суб-клинические формы данного осложнения, показатель распространенности возрастает до 80%.

Установлено, что частота ДН нарастает с увеличением возраста пациентов и длительности заболевания. Другими факторами, предрасполагающими к формированию осложнения, являются:

- декомпенсация сахарного диабета;
- рост выше среднего;
- наличие диабетической ретинопатии (что указывает на связь нейропатии с поражением сосудистых бассейнов другой локализации);
- микроальбуминурия (являющаяся проявлением развившейся диабетической нефропатии, с одной стороны, и маркером эндотелиальной дисфункции, с другой);
- курение;
- низкая секреция инсулина;
- снижение содержания липопротеинов высокой плотности; повышенный уровень триглицеридов;
- перенесенные диабетические (кетоацидотические) комы в анамнезе;
- повышенное диастолическое давление;
- сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная патология).

В настоящее время не вызывает сомнения роль гипергликемии в патогенезе нейропатии, равно как и сосудистых осложнений сахарного диабета. Вместе с тем, механизмы, опосредующие влияние гипергликемии на периферические нервы и непосредственно ответственные за формирование нейропатии, остаются невыясненными. Предполагается участие в патогенезе осложнения таких факторов, как усиление оксидативного стресса с избыточным накоплением продуктов перекисного окисления и свободных радикалов, активация полиолового пути обмена глюкозы с накоплением в тканях осмотически активного сорбитола, неэнзиматическое гликозили-рование белков, в том числе миелина нервной ткани.

Классификация ДН в зависимости от преимущественной локализации поражения выделяет периферическую соматическую и периферическую вегетативную нейропатии, а также центральную нейропа-тию, проявляющуюся изменениями функционирования головного и спинного мозга. Периферическая нейропатия по клиническим синдромам подразделяется на: диффузную симметричную дистальную сенсорно-моторную нейропатию (полинейропатия); диабетическую амиотрофию; диффузную моторную нейропатию; острую болевую нейропатию; инсулиновый неврит: мононейропатии (периферических, черепно-мозговых нервов), а также разнообразные вегетативные нейропатии.

При этом дистальная полинейропатия является наиболее часто регистрируемым осложнением сахарного диабета, значительно превосходя по своей частоте другие проявления нейропатии и составляя более 80% случаев ДН.

Клинические проявления

Диабетическая полинейропатия клинически проявляется типичным симптомокомплексом: постепенно нарастающие боли, онемение, чувство жжения, парестезии, судороги в нижних и, реже, верхних конечностях (преимущественно в дистальных отделах по типу «носков и перчаток»). В основном больные предъявляют жалобы на развитие этих симптомов в ночное время и в состоянии покоя, что является характерным дифференциально-диагностическим признаком данного осложнения диабета, поскольку при преимущественно сосудистых поражениях болевой синдром возникает при нагрузке в течение дня. При клиническом неврологическом исследовании больного обычно выявляется снижение или выпадение коленных, голеностопных рефлексов, неравномерное снижение чувствительности. Нередко отмечаются фасцикуляции мелких мышечных

волокон и атрофия мышц. При осмотре обращает на себя внимание нормальная или повышенная температура кожи в области пораженных отделов конечностей, сохраненная пульсация крупных артерий, хотя при сочетании нейропатии и диабетических микро- и макроангиопатий также могут выявляться изменения, характерные для поражения соответствующих сосудов.

Диагностика диабетической полинейропатии осуществляется на основании характерных клинических проявлений, данных неврологического обследования, а также с помощью специальных тестов. Достаточно простым в осуществлении и высокоинформативным методом является определение порога температурной, болевой, тактильной и дискриминационной чувствительности. При этом у больных с полинейропатией обнаруживается резкое повышение порога чувствительности, что, в свою очередь, определяет нечувствительность этих пациентов к различным микротравмам и высокую предрасположенность их к развитию характерных диабетических нейропатических язв стоп. Так, по данным исследований, проведенных в США, нейропатические язвы стопы развиваются у 3% больных диабетом ежегодно.

В научно-исследовательских целях применяется определение скорости проведения нервного импульса с помощью метода электронейромиографии. При этом уже в начальных стадиях заболевания отмечается снижение скорости нервного проведения. Вместе с тем, несмотря на точность и информативность электронейромиографии, данный метод не применяется широко в клинической практике в силу его трудоемкости, высокой стоимости и возможности постановки диагноза без исследования скорости нервной проводимости.

Особо следует отметить, что диагноз диабетической полинейропатии (равно как и других клинических вариантов нейропатии у больных сахарным диабетом) - это диагноз исключения, т.е. при постановке его следует прежде всего исключить нейропатию другой этиологии (см. ниже).

Мононейропатии встречаются реже - приблизительно в 15% случаев ДН [Young M.J., Jones G.C., 1997] - и проявляются поражением одного нерва (периферического или краниального). Мононейропатии чаще развиваются у пациентов старших возрастных групп и характеризуются острым началом с выраженным болевым синдромом. Из периферических нервов чаще всего поражаются (в порядке частоты): медиальный, локтевой, лучевой, бедренный и седалищный. В настоящее время считается, что изолированное поражение периферических соматических нервов развивается вследствие сочетания характерных для сахарного диабета метаболических расстройств и избыточного давления на пораженный нерв.

Среди краниальных нервов наиболее часто в патологический процесс вовлекаются глазодвигательные и лицевой. Мононейропатия III пары черепных нервов весьма типична для сахарного диабета. Сейчас показано, что в основе изолированных мононейропатий черепных нервов лежит поражение сосудов, кровоснабжающих нерв. Так, было найдено, что развитие микроинфарктов в области ядер черепных нервов обуславливает формирование диабетической краниальной Мононейропатии [Hopf H.C., Guttmann L., 1990]. Следует подчеркнуть, что течение диабетических Мононейропатий черепных нервов достаточно благоприятное, и симптомы данного осложнения обычно исчезают в течение нескольких месяцев, не требуя специального лечения. Существует несколько других, достаточно редко встречающихся синдромов ДН. Так, острая проксимальная двигательная нейропатия или диабетическая амиотрофия обычно поражает мужчин в возрасте 50-60 лет, страдающих инсулиннезависимым типом заболевания и имеющих высокие показатели гликемии. Это осложнение характеризуется острым началом с выраженным болевым синдромом, обычно в области передней поверхности бедра, и выраженной атрофией мышц (четырёхглавой мышцы бедра и мышц тазового дна). Этот синдром может приводить к существенной потере массы тела пациентов (до 40%). При проведении дифференциальной диагностики у таких больных необходимо исключить злокачественные новообразования, поражения спинного мозга. До настоящего времени не существует эффективных методов терапии данного синдрома. В большинстве случаев проявления амиотрофии начинают самопроизвольно уменьшаться через 6 мес после возникновения при условии достижения компенсации сахарного диабета, хотя выздоровление может длиться до 4 лет.

Диабетическая амиотрофия в далеко зашедшей стадии может приводить к т.н. диффузной моторной нейропатии, характеризующейся интенсивной атрофией мышц и их слабостью.

Крайне редко встречается острая болевая нейропатия, обычно развивающаяся у больных с декомпенсацией сахарного диабета, и проявляющаяся интенсивным болевым синдромом в области туловища и конечностей, значительной слабостью и атрофией мышц. Иногда такое состояние описывается как «нейропатическая кахексия». Достижение компенсации основного заболевания (обычно с помощью введения адекватных доз инсулина) приводит к постепенному исчезновению симптомов, однако процесс улучшения может занять около 1 года.

Весьма необычным проявлением поражения нервной системы у больных сахарным диабетом является инсулиновый неврит. Данное осложнение иногда развивается у пациентов, у которых достигнута компенсация сахарного диабета путем оптимальной ин-сулинотерапии после предшествующего длительного периода декомпенсации. У этих больных спустя 6 нед после начала инсулинотерапии развиваются выраженные симптомы нейропатии. Вместе с тем, явления нейропатии при этом проходят в течение нескольких последующих месяцев при продолжении введения инсулина и поддержании адекватного метаболического контроля сахарного диабета.

Одним из достаточно часто встречающихся и, вместе с тем, редко диагностируемых проявлений ДН, является вегетативная нейропатия. Симптомы ее весьма разнообразны и проявляются дисфункцией тех органов, иннервация которых нарушена вследствие развития нейропатии. Со стороны сердечно-сосудистой системы проявлениями данного осложнения являются тахикардия в покое, ортоста-тическая гипотензия, аритмия; со

стороны желудочно-кишечного тракта - гастропарез (обычно проявляющийся частой рвотой, анорексией, задержкой пассажа пищи по желудочно-кишечному тракту), диарея (чаще в ночное время), запоры, рефлюксы; со стороны мочеполовой системы импотенция, ретроградная эякуляция, атония мочевого пузыря, недержание мочи, увеличение размеров мочевого пузыря (в свою очередь предрасполагающие к инфекциям мочевыводящих путей); со стороны кожи - потливость после приема пищи (особенно острой), сухость ног, расширение вен на ступнях. Наличие вегетативной нейропатии является фактором, влияющим на прогноз заболевания у больных диабетом: выявлено существенное увеличение смертности у лиц с признаками вегетативной нейропатии (прежде всего кардиальной) по сравнению с пациентами, не имеющими нарушений висцеральной регуляции.

Диагностика вегетативной нейропатии осуществляется на основании клинических проявлений, исключении соматической патологии, а также при помощи специальных проб, таких как проба Вальсальвы, оценка изменений частоты сердечных сокращений в ответ на глубокий вдох и некоторые другие.

Все больные сахарным диабетом подлежат скринингу на выявление ДН. Проведение дифференциальной диагностики предполагает исключение других возможных причин поражения нервной системы у больного - инфекций, метаболических заболеваний, недостаточности витаминов, интоксикации лекарственными препаратами, солями тяжелых металлов, генетических заболеваний, поражения сосудов, злокачественных новообразований.

Лечение

При лечении ДН следует придерживаться следующих основных принципов.

1. Достижение оптимального метаболического контроля сахарного диабета.

2. Обучение пациента правилам ухода за ногами с целью предотвращения и раннего выявления диабетических язв стопы, предрасположенность к развитию которых значительно повышена у лиц с нейропатией.

3. Проведение симптоматической терапии, прежде всего с целью купирования болевого синдрома.

У больных с установленным диагнозом ДН лечение, в первую очередь, должно быть направлено на достижение оптимального метаболического контроля сахарного диабета, поддержание нормогликемии путем подбора адекватных доз и схем введения инсулина и/или пероральных сахароснижающих средств. В проведенном в США исследовании DCCT (1995), которое охватывало более 1400 больных, наблюдавшихся в разных диабетологических центрах в течение 9 лет, было установлено, что строгая компенсация сахарного диабета благодаря интенсивной инсулинотерапии способна на 60% замедлить как развитие, так и прогрессирование уже имеющейся ДН у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом. Вместе с тем, несмотря на важность поддержания нормогликемии для первичной и вторичной профилактики ДН, само по себе достижение компенсации сахарного диабета не всегда сопровождается выраженным уменьшением симптомов уже развившейся нейропатии. Существует определенная закономерность - чем острее развитие симптомов нейропатии, тем большее значение имеет компенсация диабета в купировании клинических проявлений нейропатии.

Следует подчеркнуть, что эффективное обучение больных сахарным диабетом позволяет предотвратить развитие язв стопы в более чем 50% случаев.

С учетом большого значения субъективных факторов в клинической картине ДН психологическая поддержка пациента приобретает роль важного лечебного фактора. Об этом свидетельствуют результаты ряда клинических исследований, в которых была выявлена достаточно высокая эффективность назначения только плацебо в 50-60% случаев.

При болевом синдроме в качестве препаратов первой линии целесообразно назначать простые анальгетики (нестероидные противовоспалительные средства). В случае их неэффективности рекомендуют применение трициклических антидепрессантов (амитриптилин, доксепин, имипрамин и др.). Ами-триптилин является высокоэффективным средством симптоматической терапии ДН. С другой стороны, учитывая, что у многих больных с длительно текущей болевой формой ДН отмечаются выраженные депрессивные настроения, основное действие препарата как антидепрессанта также может явиться полезным. Снотворное действие трициклических антидепрессантов позволяет осуществлять более эффективную терапию, т.к. симптомы нейропатии обычно наиболее выражены именно в ночное время. Amitриптилин обычно назначают по 25 мг днем и вечером, хотя в некоторых случаях требуется повышение дозы препарата до 100 мг в день. Дальнейшее увеличение дозы обычно ограничивается развитием побочных эффектов (головокружение, снижение артериального давления, другие антихолинергические эффекты).

В случаях неэффективности или наличия противопоказаний к применению трициклических антидепрессантов можно применять средства, обладающие противосудорожным действием. Так, в клинических исследованиях продемонстрирована эффективность использования карбамазепина (тегретол) для купирования симптомов ДН. Препарат назначают, начиная с небольших доз - 100 мг 2 раза в сутки с дальнейшим увеличением дозы до 400-1000 мг/сутки. Эффективность использования другого противосудорожного препарата фенитоина пока не настолько четко подтверждена клиническими исследованиями. Побочными эффектами данной группы средств являются головокружения, атаксия, желудочно-кишечные расстройства.

Опубликованы результаты, свидетельствующие об эффективности местного применения препарата капсаицин (получаемого из красного перца) для уменьшения болевого синдрома у больных с ДН [Capsaicin Study Group, 1992]. Однако, побочные эффекты препарата в виде эритемы, воспаления кожи, а также раздражения дыхательной системы (кашель, насморк) не позволяют рекомендовать широкое использование капсаицина в настоящее время.

Имеются указания на возможность использования в терапии ДН лидокаина внутривенно (5 мг/кг массы) или мексилетина перорально (10 мг/кг массы). Однако, больные должны находиться под наблюдением, учитывая риск развития аритмий и головокружений.

Следует отметить, что эффективность ранее широко применявшихся для терапии ДН витаминов группы В не получила подтверждения при проведении клинических исследований. Из этих препаратов в настоящее время можно рекомендовать только назначение витамина В₁₂ внутримышечно.

Важно подчеркнуть, что все вышеперечисленные препараты представляют собой средства симптоматического, а не патогенетического лечения нейропатии. Вместе с тем, исследования последних лет, направленные на расшифровку патогенетических механизмов развития ДН, позволяют активно разрабатывать новые подходы, способные воздействовать на основные звенья развития данного осложнения сахарного диабета.

В течение последних 15-20 лет большое внимание исследователей (как экспериментаторов, так и клиницистов) привлекала возможность разработки и использования в клинической практике ингибиторов альдозоредуктазы - фермента, активация которого, как предполагается, играет ключевую роль в патогенезе нейропатии. Однако, несмотря на создание нескольких препаратов этой группы, ни один из них не получил широкого распространения в клинике и не разрешен к применению в настоящее время в странах Западной Европы и Северной Америки.

Исследуется возможность использования вазодилаторов для терапии ДН. Опубликованы предварительные результаты, свидетельствующие об определенной эффективности ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла (назначаемого в течение 3 мес), в плане улучшения скорости нервной проводимости и восстановления чувствительности [Reja A. et al., 1995].

Представляют определенный интерес результаты трех недавно завершенных клинических исследований, в которых была доказана эффективность применения γ -линоленовой кислоты, позволяющей замедлить прогрессирование и уменьшить выраженность симптомов ДН, а также повысить исходно сниженную скорость нервной проводимости [Horrobin D.F., 1997]. γ -линоленовая кислота содержится в розовом масле и других продуктах, представляет собой эссенциальную жирную кислоту и является биологическим предшественником простаглицина. Полученные данные открывают перспективы ее использования при нейропатии у больных сахарным диабетом.

Недавно был предложен новый препарат для терапии ДН α -липовая кислота (эспа-липон, тиоктацид). Механизм действия α -липоевой кислоты при сахарном диабете заключается в уменьшении оксидативного стресса; увеличении эндогенного антиоксидантного потенциала; уменьшении перекисного окисления липидов в периферических нервах; улучшении эндоневрального кровотока, что приводит к увеличению скорости нервной проводимости [Cameron N.E. et al., 1994; Nickander K.K. et al., 1996]. С другой стороны, α -липовая кислота является метаболически активным препаратом, способствуя стимуляции захвата и утилизации глюкозы в мышечной ткани независимо от действия инсулина [Jacob V. et al., 1995], увеличению содержания макроэргических соединений в скелетных мышцах больных с моторной нейропатией, а также коррекции нарушенного метаболизма железа и меди.

Эффективность применения α -липоевой кислоты была недавно убедительно доказана завершенным в Германии многоцентровым двойным слепым рандомизированным исследованием «ALADIN», которое охватывало 328 больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом. В результате исследования установлено, что внутривенное введение препарата в дозе 600 мг в течение 3 нед приводит к значительному уменьшению симптомов ДН - болей, парестезии, чувства жжения, онемения. Поддерживающая пероральная терапия в дальнейшем позволяла достичь стабилизации терапевтического эффекта [Ziegler D. et al., 1995].

Терапия вегетативной нейропатии является, в основном, симптоматической. Так, при гастропарезе эффективным оказывается назначение метоклопрамида (церукал). Имеются также указания на эффективность эритромицина для лечения этого осложнения. При диабетической диарее применяют ферментные препараты (панкреатин, фестал, панзинорм и др.), лоперамид (имодиум), кодеина фосфат. Несмотря на неинфекционный характер диареи при ДН, описаны положительные результаты назначения тетрациклина у таких пациентов. При выраженной ортостатической гипотензии рекомендуют обучать больного проявлять осторожность при изменении положения тела, а в тяжелых случаях назначают минералокортикоиды.

В недавно опубликованном исследовании DEKAN проведена оценка эффективности α -липоевой кислоты в дозе 800 мг в день для купирования симптомов вегетативной нейропатии у 73 больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. Показано, что лечение в течение 4 мес приводило к существенному уменьшению проявлений кардиальной вегетативной ДН [Ziegler D. et al., 1997].

Таким образом, лечение диабетической нейропатии должно сочетать патогенетическую и симптоматическую терапию и быть направлено на устранение как субъективных, так и объективных проявлений этого осложнения, улучшение качества жизни пациентов.

Рекомендуемая литература

- Boulton A.J.M. Diabetic Neuropathy.— Exeter: Marius Press. 1997.- 207 p.
The Diabetic foot (2nd ed.)/Boulton A.J.M., Connor H., Cavanagh P.R. (eds.).- John Willey and Sons, 1994.- 156 p.
Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy//Ann. Intern. Med.- 1995.- V.122.- P. 561-568.
International Guidelines on the Out-patient Management of Diabetic Peripheral Neuropathy.- The Medicine Group Education. Oxfordshire, 1998.- 16 p.
Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M. et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study//Diabetologia.- 1996.- V.39, N11.- P. 1377-1384.
Ward J.D. Diabetic neuropathy. 1996.- 40 p.

Ключевые слово: сахарный диабет, диабетическая нейропатия, клинические проявления, терапия

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ТЕРАПИЯ Маньковский Б.Н.

Диабетическая нейропатия - наиболее часто встречающееся осложнение сахарного диабета. Представляет собой поражение нервной системы, затрагивающее как наиболее ее дистальные отделы, так и головной и спинной мозг, и непосредственно обусловленное сахарным диабетом. Приведены современные представления об эпидемиологии, ведущих патогенетических механизмах развития, основных клинических проявлениях поражения нервной системы при сахарном диабете. Изложены принципы терапии диабетической нейропатии с учетом результатов недавно завершенных крупных клинических исследований.

DIABETIC NEUROPATHY: CLINICAL FEATURES AND THERAPY

Mankovsky B.

Diabetic neuropathy is the commonest complication of diabetes mellitus. This complication involves either distal or proximal parts of nervous system and is specifically caused by diabetes mellitus. In the article the current views regarding the epidemiology of diabetic neuropathy are presented, the main patho-genetic mechanisms are discussed, the clinical features of the main syndromes of neuropathy are described. The principles of therapy of this complications of diabetes are outlined including the results of the recently completed clinical trials establishing new approaches to the pathogenetic treatment of diabetic neuropathy.

Эспа-липон α-липоевая кислота **препарат первого выбора при лечении диабетической** **полинейропатии**

- Восстанавливает проводимость нервных волокон
- Оказывает нейропротекторное действие
- Нормализует нарушенный обмен веществ в нервной системе
- Противостоит энергетическим потерям в нервных клетках,
- способствует синтезу АТФ
- Защищает ткани от повреждающего воздействия свободных радикалов,
- будучи естественным антиоксидантом
- Снижает инсулинорезистентность, улучшает утилизацию глюкозы тканями

ЭСПА-ЛИПОН таблетки 600 мг №30, таблетки 200 мг №30

ЭСПА-ЛИПОН ампулы 600 мг №5, ампулы 300 мг №10

Состав: 1 таблетка эспа-липона 200 содержит 200 мг α-липоевой кислоты, 1 таблетка эспа-липона 600 содержит 600 мг α-липоевой кислоты. 1 мл р-ра для инъекций содержит 32,3 мг этилендиаминовой соли α-липоевой кислоты (соответствует 25 мг α-липоевой кислоты).

Показания: диабетическая полинейропатия, алкогольная полинейропатия, хронический гепатит, цирроз печени, отравления солями тяжелых металлов, хроническая интоксикация.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость липоевой кислоты, повышенная чувствительность к препарату. Не назначают новорожденным.

Побочные эффекты: аллергические реакции (крапивница, анафилактический шок), гипогликемия (в связи с улучшением утилизации глюкозы), в отдельных случаях после в/в введения - судороги, диплопия, при слишком быстром введении - ощущение тяжести в голове и затруднение дыхания, которые проходят самостоятельно.

Взаимодействие с другими препаратами: липоевая кислота уменьшает действие цисплатина, повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, в связи с чем может возникнуть необходимость коррекции дозы инсулина и пероральных сахароснижающих средств.

Дозировка: при выраженности симптомов полинейропатии лечение следует начинать с парентерального введения препарата. Эспа-липон назначают по 600-900 мг/сут ежедневно в/в капельно с физиологическим раствором в течение 2-4 недель. В дальнейшем переходят на поддерживающую терапию таблетированными формами в дозе 600 мг/сут и выше. Для профилактики диабетической полинейропатии начальная доза составляет 200 мг/сут, поддерживающая доза - 600 мг/сут.

Срок годности и условия хранения. Срок годности препарата 3 года. После окончания срока годности применять не следует. Препарат хранят в сухом месте, при температуре до 25°C. Из-за высокой светочувствительности действующего вещества ампулы извлекают из картонной коробки непосредственно перед употреблением.

Крупномасштабные строго контролируемые клинические **исследования доказали высокую эффективность альфа-** **липоевой кислоты при лечении** **полинейропатии**