

# Диабетическая невропатия

М.И. БАЛАБОЛКИН, В.М. КРЕМИНСКАЯ (Москва)

## Diabetic neuropathy

M.I. BALABOLKIN, V.M. KREMINSKAYA

Сахарный диабет является одной из актуальных проблем здравоохранения. Количество больных сахарным диабетом увеличивается во всех странах, и, по данным ВОЗ, оно уже превышает 150 млн.

В Российской Федерации по данным обращаемости зарегистрировано более 2 млн. больных сахарным диабетом, из которых около 300 тыс. приходится на больных с инсулинзависимой и около 1 700 000 - с инсулиннезависимой формой. Однако истинная заболеваемость сахарным диабетом значительно выше, и, согласно результатам проведенных в Москве, Санкт-Петербурге, Новосибирске и других городах Российской Федерации эпидемиологических исследований, составляет 6-8 млн.

Большая социальная значимость проблемы сахарного диабета определяется тем, что он приводит к ранней инвалидизации и смерти, что обусловлено его поздними сосудистыми осложнениями: микроангиопатией (ретинопатия и невропатия), макроангиопатией (инфаркт миокарда, инсульт, гангрена нижних конечностей), невропатией. Сахарный диабет - очень частая причина слепоты, смерти от уремии. При диабете наиболее высок риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Более 40% всех не обусловленных травмой ампутаций нижних конечностей приходится на случаи синдрома диабетической стопы и гангрены нижних конечностей. Дистальная полиневропатия и автономная невропатия влияют на качество жизни больных, приводя к снижению трудоспособности и к инвалидизации.

Сахарный диабет - тяжелое бремя для здравоохранения. Так, R. Rubin и соавт. [9] сообщают, что в США в 1992 г. из общих расходов на здравоохранение 720,5 млрд долларов на сахарный диабет пришлось 105,2 млрд, или 14,6%. Эти расходы постоянно растут: в 1984 г. в США они составляли 14 млрд, в 1987 г. - 20,4 млрд. В 1992 г. расходы на одного больного без диабета составили в год 2604 доллара, на больного диабетом - 9493 доллара, а на больного с тяжелым течением диабета - 11 157 долларов.

Приведенные данные наглядно показывают социальную и экономическую важность проблемы сахарного диабета. Снизить заболеваемость и соответственно уменьшить расходы на медицинскую помощь больным диабетом, уменьшить частоту его поздних осложнений, повысить качество жизни больных возможно лишь при четкой организации всех звеньев диабетологической службы.

При всей сложности патогенеза поздних осложнений сахарного диабета основную роль в их появлении и прогрессировании играет хроническая гипергликемия. Это убедительно подтверждено исследованиями Американской диабетической ассоциации, результаты которых были доложены в 1993 г. на ее 53-м съезде в Лас-Вегасе. Эти исследования, известные как DCCT (The Diabetes Control and Complication Trial - «Контроль диабета и его поздние осложнения»), показали, что успешное лечение диабета в отношении снижения и поддержания в норме сахара в крови позволяет осуществлять первичную профилактику ретинопатии на 76%, ее вторичную профилактику на 54%, снижать частоту полиневропатии на 60%, микроальбуминурии на 39%, альбуминурии на 54% [12]. Таким образом, основной задачей лечения сахарного диабета остается достижение его длительной компенсации.

### Классификация и клинические проявления диабетической полиневропатии

Невропатии являются наиболее распространенным осложнением диабета, частота их коррелирует с длительностью заболевания. Как правило, для диабета характерно множественное поражение периферических нервов, но в некоторых случаях может развиваться диабетическая мононевропатия. При этом могут быть поражены черепные. (III, IV и VI пары) или крупные периферические (бедренный, седалищный, срединный или лучевой) нервы. В многочисленных исследованиях показано, что при манифестации диабета у 3,5-6,1 % больных уже имеются определенные признаки диабетической невропатии. Через 5 лет от начала заболевания они выявляются у 12,5-14,5% больных, через 10 лет - у 20-25%, через 15 лет - у 23-27%, через 25 лет - у 55-65%. При этом частота выявления полиневропатии зависит от метода диагностики поражения периферической нервной системы. Так, при применении электрофизиологических методов исследования и, прежде всего электромиографии выявляемость поражений функции периферических нервов увеличивается до 70-90%. Чаше при сахарном диабете встречается поражение вегетативной нервной системы.

Предложено несколько клинических классификаций диабетической невропатии, в соответствии с которыми поражение нервной системы подразделяется на несколько синдромов:

1. Синдром периферической (двусторонней) невропатии: а) преимущественное поражение чувствительных волокон; б) преимущественное поражение двигательных волокон; в) комбинированное поражение чувствительных, двигательных и вегетативных волокон.
2. Синдром проксимальной (симметричной или асимметричной) невропатии двигательных нервов: а) черепных; б) нервов конечностей.
3. Синдром полирадикуло- и плексопатии.
4. Синдром автономной (вегетативной) невропатии.

Представленная классификация основывается на клинических проявлениях невропатии. Однако при использовании различных чувствительных методов исследования у больного часто выявляются нарушения некоторых функций нервной системы при отсутствии жалоб. В этой связи, как нам представляется, правомерно выделить су б клиническую и клиническую стадии невропатии.

### Классификация диабетической невропатии

#### I. Субклиническая стадия невропатии

А. Нарушены показатели электродиагностических тестов: снижена скорость проведения импульса по чувствительным и двигательным волокнам периферических нервов; уменьшена амплитуда вызванных потенциалов нервов и иннервируемых ими мышц

Б. Нарушены показатели чувствительных тестов: вибрационного, тактильного, тепловой и холодной пробы

В. Изменены показатели функциональных тестов вегетативной нервной системы: нарушены функции синусового узла, расстроен ритм сердечной деятельности, изменены зрачковый рефлекс, потоотделение.

#### II. Клиническая стадия невропатии

А. Дистальная симметричная сенсорно-двигательная полиневропатия

- а. Первичная невропатия мелких волокон
- б. Первичная невропатия крупных нервных стволов
- в. Смешанная.

Б. Проксимальная амиотрофия

В. Вегетативная полиневропатия

1. Нарушение зрачкового рефлекса
2. Нарушение потоотделения
3. Автономная невропатия мочеполовой системы: дисфункция мочевого пузыря и половая дисфункция
4. Автономная невропатия желудочно-кишечного тракта: атония желудка, атония желчного пузыря, диарея
5. Автономная невропатия сердечно-сосудистой системы
6. Бессимптомная гипогликемия

М.И. Балаболкин, В.М. Креминская, 2000

#### Г. Локальная невропатия

1. Моно невропатия
2. Множественная моновневропатия
3. Плексопатия
4. Радикулопатия
5. Невропатия черепных нервов

Нарушение чувствительности - наиболее частая форма диабетической невропатии. При этом больные предъявляют жалобы на боли различной выраженности, ощущение жжения, как правило, в симметричных участках нижних конечностей, а также на судороги в мышцах (чаще икроножных). Наблюдаются изменения всех видов чувствительности, наиболее часто температурной, болевой, вибрационной. При обследовании выявляются гипестезии, гипералгии или гипалгии, снижение вибрационной чувствительности по типу «рваных перчаток и носков». Чаще эти нарушения наблюдаются на стопах. При этом характерны парестезии, а болевой синдром проявляется в большей степени в нижних конечностях по ночам. Сравнительно часто выявляется атаксия, которая иногда неправильно расценивается как проявление нарушений функций мозжечка, но свидетельствует о нарушении функции проприоцептивных длинных волокон. Диабетические полиневропатии чаще сочетаются с болями локального характера. Однако в дальнейшем болевая чувствительность может изменяться, снижаться или исчезать, то является причиной снижения внимания к факторам, травмирующим стопы (узкая обувь, вросший ноготь и др.), с последующим развитием изъязвлений, течение которых торпидное, часто с неблагоприятным прогнозом.

Нарушение функции двигательных нервов проявляется слабостью и уменьшением объема периферических мышц - предплечья, кисти, стопы, снижением, а иногда даже исчезновением коленного и ахиллова рефлексов.

При комбинированном поражении периферических нервов имеются симптомы нарушения чувствительных и двигательных функций. Асимметричная (редко симметричная) невропатия характерна для нарушения функции отдельных черепных нервов. Чаще поражаются глазодвигательные нервы. Тройничный нерв страдает реже, но нарушение его функции может сочетаться с поражением III и VI пар черепных нервов. Полирадикулопатия проявляется острой болью и снижением кожной чувствительности по сегментарному типу. Этому могут предшествовать парестезии. Иногда такие состояния расценивают как «отраженные» боли. Больные могут поступать по скорой помощи с диагнозом инфаркта миокарда, острого аппендицита, холецистита или язвы желудка.

Вегетативная невропатия проявляется сердечно-сосудистыми нарушениями в виде безболевого инфаркта миокарда, ортостатической гипотонии, расстройств сердечного ритма, нарушениями мочеполовой функции - импотенцией, ретроградной эякуляцией, атонией мочевого пузыря, нарушениями функции желудочно-кишечного тракта - атонией желудка, желчного пузыря, дисфункцией пищевода, тонкой и толстой кишки. В основе вегетативных сердечно-сосудистых нарушений лежит симпатическая денервация кровеносных сосудов. Снижение вазоконстрикторных и превалирование вазодилатирующих влияний приводят к открытию артериовенозных шунтов, обуславливающих увеличение кожного кровотока, иногда в несколько раз по сравнению с нормой. Именно этим объясняются клинические проявления невропатической формы диабетической стопы: теплая на ощупь поверхность стоп, хорошо пальпируемый пульс на них, выраженность вен в этой области. Вследствие развития локальных артериовенозных шунтов увеличивается парциальное давление кислорода в венозной крови. Повышенный кровоток при невропатической форме диабетической стопы в некоторых случаях может быть непосредственной причиной болевого синдрома, и снижение местного кровотока сопровождается уменьшением боли. Эти же изменения служат основой для развития характерной для сахарного диабета артропатии Шарко. Кроме того, симпатическая денервация артерий и артериол сопровождается дегенерацией их мышечного слоя с последующей его кальцификацией. Раньше кальцификация артерий у больных диабетом расценивалась как проявление атеросклероза.

Сердечно-сосудистая форма вегетативной невропатии может протекать в виде ортостатической гипотонии и тахикардии покоя, реже - кардиалгии. Известно, что при изменении положения тела (из горизонтального на вертикальное) резко (на 20-50%) снижается сердечный выброс за счет перераспределения крови (отток крови в сосуды нижних конечностей и брюшной полости). В норме не происходит снижения артериального давления, и эта компенсация достигается незначительным сердцебиением, усилением сокращений миокарда, вазоконстрикцией сосудов нижних конечностей и брюшной полости за счет повышения тонуса симпатической нервной системы. Из-за нарушения функции последней при сахарном диабете изменяется скорость компенсаторных изменений, что и приводит к ортостатической гипотонии.

Ортостатическая гипотония проявляется общей слабостью, обморочными состояниями, головокружением, нарушением зрения и даже потерей сознания - обычно при быстром переходе из горизонтального положения в вертикальное. Поэтому больным диабетом при его длительном течении и наличии вегетативной невропатии рекомендуется после пробуждения от сна вставать сразу с постели и сделать несколько активных движений. Иногда ортостатическая гипотония проявляется головной болью и резким снижением трудоспособности в утренние часы. Интенсивность головной боли снижается после перехода в положение лежа, часто без подушки, вплоть до принятия положения голова ниже туловища. Применение анальгетиков или гипотензивных препаратов не уменьшает интенсивность головной боли. Ортостатическая гипотония может быть усилена введением инсулина. Фенотиазины и триглицерические антидепрессанты, которые часто применяются у больных диабетом для уменьшения болевого синдрома, а также другие лекарственные препараты с вазодилаторным эффектом (например, диуретики) также усиливают ортостатическую гипотонию.

Сравнительно часто при диабете возникает тахикардия покоя (при отсутствии тиреотоксикоза, инфекции, органических поражений сердца). Ее развитие связано с поражением в первую очередь блуждающего нерва с относительным преобладанием тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы. По мере прогрессирования автономной невропатии снижается активность и симпатического отдела, что сопровождается исчезновением тахикардии. Она не возникает и в ответ на стрессовые и другие эмоциональные состояния (так называемое «денервированное сердце»).

Желудочно-кишечная форма вегетативной невропатии проявляется атонией желудка, желчного пузыря, дискинезией пищевода, энтеропатией, диареей и абдоминальным болевым синдромом.

Вовлечение в патологический процесс желудка при диабете проявляется чаще всего функциональными нарушениями (снижение секреции, гипотония, запаздывание эвакуации), при этом нередко отмечается атрофия складок слизистой оболочки. При гистологических исследованиях в таких случаях выявляются характерные изменения блуждающего нерва - исчезновение миелиновых и снижение количества немиелиновых волокон. Нарушение кишечного транзита проявляется либо так называемой нейрогенной диабетической диареей, либо упорным атоническим запором. Частое сочетание их с половой импотенцией, нарушением эякуляции, атонией мочевого пузыря, ортостатической гипотонией к нарушениями потоотделения свидетельствует о системном поражении и вегетативной нервной системы.

Из желудочно-кишечных осложнений при сахарном диабете нужно назвать парез и атонию желудка, избыточное увеличение бактериальной флоры, запоры, диарею. Считается, что диабетическая диарея является вторичной вследствие невропатии и частота стула составляет от 10 до 30 в сутки с большим объемом каловых масс, но потери массы тела, как правило, не наблюдается. Диабетическая диарея носит интермиттирующий характер, может продолжаться от нескольких часов до нескольких дней, оканчивается спонтанно или под влиянием терапии и часто переходит в запоры. При диабетическом гастропарезе больные худеют, наблюдается растяжение желудка, а при задержке пищи часто возникает рвота. Считается, что наличие гастропареза обусловлено дегенерацией блуждающего нерва. Снижение перистальтики желудка ведет к застою в нем.

Мочеполовая форма вегетативной невропатии также встречается часто и характеризуется атонией мочевого пузыря, ретроградной эякуляцией, импотенцией. Ишурия (острая задержка мочеиспускания) объясняется при сахарном диабете атонией мочевого пузыря, которая часто сопровождается восходящей инфекцией мочевыводящих путей. Неполное освобождение мочевого пузыря приводит к увеличению остаточного количества мочи, расширению мочеточников и гидронефрозу.

Частота импотенции составляет 8-50%, что достоверно выше, чем среди здоровых мужчин, причем чаще причины импотенции имеют органический характер. Если психогенная импотенция встречается у 80-90% обследованных без диабета, то органические причины импотенции выявляются у 90% больных сахарным диабетом. При наличии органических причин импотенция развивается постепенно, снижение половой функции происходит на протяжении нескольких лет, тогда как при психогенных причинах ее появление внезапно и часто связано с определенными ситуациями. Импотенция - это недостаточность эрекции, которая имеет

многофакторный патогенез. Помимо изменения секреции тестостерона и концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, при сахарном диабете происходят изменения сосудов, питающих кавернозные тела. Недостаточность парасимпатической иннервации при невропатии может приводить к нарушению эрекции, тогда как изменения симпатической иннервации - к недостаточности эякуляции. Одним из проявлений вегетативной диабетической невропатии является синдром ретроградной эякуляции, когда вследствие нарушения симпатической иннервации семенная жидкость в период оргазма не изгоняется наружу, а попадает в мочевой пузырь.

Реже вегетативная невропатия проявляется нарушением функции зрачка, бессимптомной гипогликемией, нарушением потоотделения, терморегуляции, прогрессирующим истощением (диабетическая кахексия).

Бессимптомная гипогликемия и отсутствие адренергических симптомов гипогликемии также объясняются дисфункцией вегетативной нервной системы. В таких случаях у больных сразу развивается гипогликемическая кома без соответствующих предвестников. Это связано с нарушением секреции катехоламинов и в первую очередь адреналина вследствие вегетативной дисфункции. Жизни больного грозит опасность из-за невозможности своевременно диагностировать бессимптомную («немую») гипогликемическую кому. Обычно такое течение гипогликемической комы наблюдается у больных с длительным, плохо компенсированным сахарным диабетом. Больные должны быть предупреждены о возможности развития комы без фазы предвестников (тахикардии, потливости, чувства голода, повышенной раздражительности, немотивированного чувства «злости»). В целях безопасности у таких больных не нужно добиваться строгой компенсации диабета, а следует оставлять субкомпенсированное состояние углеводного обмена.

### Патогенез диабетической невропатии

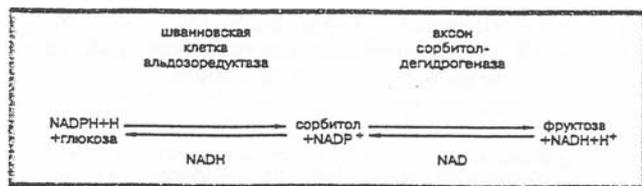
Патогенез диабетической невропатии сложен, и, как уже отмечалось, поздние осложнения сахарного диабета являются результатом взаимодействия многочисленных генетических и внешних (средовых) факторов, к которым относятся различные метаболические, сосудистые, аутоиммунные и другие нарушения. Наиболее важное этиологическое значение имеет хроническая гипергликемия.

Проведенные исследования продемонстрировали, что хроническая недостаточность инсулина и гипергликемия оказывают непосредственное и основное влияние на развитие диабетической невропатии. О значении гипергликемии говорит тот факт, что частота невропатии у больных сахарным диабетом I и II типа практически одинакова, хотя патогенез этих типов разный, а общим являются гипергликемия и снижение эффекта инсулина. Клинически выраженная невропатия чаще встречается у больных с плохо контролируемым диабетом.

Результаты многочисленных исследований показывают, что выраженность нарушений функции нервной системы коррелирует с длительностью течения диабета и степенью нарушений углеводного обмена. Длительная компенсация сахарного диабета улучшает течение невропатий и способствует резкому снижению их частоты. Об этом убедительно свидетельствуют результаты упоминавшегося выше многоцентрового исследования DCCT. Строгая компенсация сахарного диабета в течение около 10 лет привела к резкому (почти на 70%) снижению частоты невропатий у обследованных больных по сравнению с контрольной группой.

Диабетическая полиневропатия является, по-видимому, следствием прежде всего метаболических нарушений в периферических нервах. Предложено несколько гипотез, объясняющих ее патогенез.

*Гипотеза накопления сорбитола*, поддерживаемая большинством исследователей. Гипергликемия активирует полиоловый путь обмена глюкозы с повышенным накоплением в нервах продуктов этого обмена - сорбитола и фруктозы. В норме превращение глюкозы в сорбитол незначительно - до 1% содержания клеточной глюкозы. При нарушении обмена глюкозы, что наблюдается при гипергликемии, переход ее в сорбитол возрастает до 7-8%. Под влиянием ключевого фермента сорбитолового пути - альдозоредуктазы - нефосфорилированная глюкоза конвертируется в сорбитол, а он под влиянием сорбитолдегидрогеназы - во фруктозу (схема 1). Указанные ферменты локализируются в цитоплазме



**Схема 1. Сорбитоловый путь обмена глюкозы. NADH - никотинамид-аденин-динуклеотид (уменьшенная форма); NAD - никотинамид-аденин-динуклеотид.**

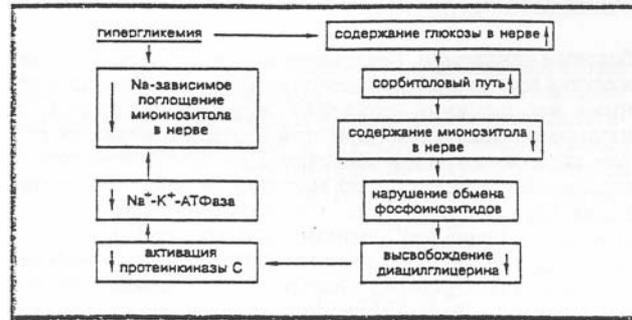
и присутствуют в некоторых тканях, включая периферические нервы. Активность сорбитолового пути регулируется внутриклеточной концентрацией глюкозы, при этом не требуется присутствия инсулина. Конечные продукты обмена глюкозы по сорбитоловому пути - фруктоза и сорбитол - плохо проникают через клеточную мембрану и накапливаются внутри клетки, приводя к внутриклеточной гиперосмолярности. Последняя в свою очередь способствует вхождению жидкости в нерв, что было показано не только в эксперименте, но и в крупных нервах у больных сахарным диабетом при использовании магнитно-резонансной томографии. Таким образом, сорбитол и фруктоза, накапливаясь в шванновских клетках периферических нервов, вызывают их дегенерацию, сегментарную демиелинизацию или аксонопатию.

Установлено, что при экспериментальном диабете содержание глюкозы, сорбитола и фруктозы в периферическом нерве повышено и после начала инсулиновой терапии их концентрации быстро снижаются. Ранее была предложена «осмотическая» гипотеза, объясняющая эффекты продуктов сорбитолового пути, согласно которой накопление осмотически активного сорбитола в шванновских клетках (леммоцитах) ведет к их набуханию, отеку и последующей демиелинизации. Однако, учитывая, что накопление сорбитола происходит в микромолярных, а не в миллимолярных-концентрациях, вероятно, следует искать другие пути влияния нарушенного обмена сорбитола.

Помимо сорбитола, в процессах развития невропатии принимают участие триозофосфаты, простаглицлин и оксид азота. Последние два соединения являются сильными вазодилататорами, и их недостаточность ведет к усугублению ишемии, которая служит проявлением диффузной микроангиопатии, столь характерной для сахарного диабета.

Исследованиями последних лет показано участие в патогенезе невропатии нарушения обмена глюкозы по полиоловому пути, при этом задействованы дополнительные, помимо накопления фруктозы и сорбитола, механизмы. Повышение активности альдозоредуктазы приводит к истощению NADPH к ухудшает образование глутатиона, который является одним из важнейших антиоксидантов и снижает количество свободных радикалов, образующихся в избытке при окислительном стрессе. Кроме того, NADPH является необходимым компонентом Ж5-СИНТЕЗЫ, образующейся в эндотелиальных клетках и необходимой для синтеза оксида азота - мощного локального вазодилататора. Недостаточное образование оксида азота ухудшает кровоснабжение нерва.

Гипотеза недостаточности миоинозитола. Миоинозитол служит субстратом для синтеза мембранного фосфатидилинозитола - эндогенного регулятора почечной микросомальной  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ . Нарушение обмена в нервной ткани, наблюдаемое при сахарном диабете, сопровождается снижением поглощения миоинозитола и угнетением активности  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ , приводя к задержке натрия, отеку, набуханию миелина, нарушениям контактных соединений аксонов и дегенерацией нервного волокна. Возможно, что влияние миоинозитола опосредуется фосфатидилинозитолом мембраны. В норме в периферическом нерве поддерживается 90-100-кратный градиент концентрации миоинозитола в системе ткань - плазма. При диабете в периферических нервах этот градиент снижен. У животных лечение инсулином предотвращает снижение содержания миоинозитола в периферическом нерве. Длительное снижение концентрации внутриклеточного миоинозитола, наблюдаемое при сахарном диабете, ответственно за последующее уменьшение количества фосфоинозитидов в мембране и снижение активности  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$  (схема 2).

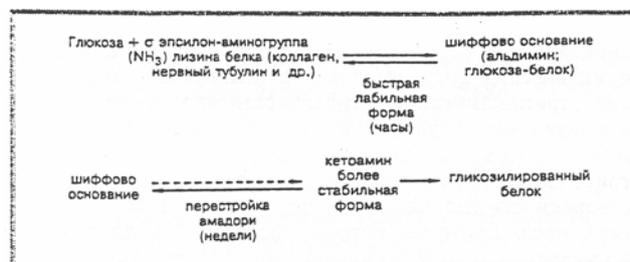


**Схема 2. Взаимоотношения между гипергликемией, сорбитолом и миоинозитолом в периферическом нерве.**

Доказано, что у лиц с сахарным диабетом и невропатиями содержание миоинозитола в цереброспинальной жидкости ниже, чем у больных диабетом без невропатии и у больных с невоспалительными неврологическими заболеваниями недиабетической природы. Имеются единичные сообщения о том, что включение в диету больных диабетом, страдающих невропатиями, миоинозитола повышает скорость проведения возбуждения, амплитуду потенциалов мышц и нервов.

Предполагается, что нарушение метаболизма миоинозитола является следствием повышенной активности сорбитолового пути. В исследованиях на культуре клеток нейробластомы (41А3) установлено, что повышенный уровень внутриклеточного сорбитола, как и глюкозы, ингибирует натрийопосредованное поглощение миоинозитола нервной тканью. Таким образом, поглощение миоинозитола непосредственно зависит от активности  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ . Функциональная активность последних ферментов в свою очередь связана с активностью протеинкиназы С. Обязательным условием нормальной функции нерв является сохранение аксонального транспорта белков. Установлено, что при многих невропатиях (токсических или метаболических) транспорт белков по нерву нарушен. Это касается не только транспорта от нейрона к периферии, но и ретроградного транспорта, с помощью которого белки и другие компоненты возвращаются к клетке для повторного использования. У животных с диабетом в первую очередь замедление транспорта различных аксональных ферментов, в частности холинацетилтрансферазы, 6-фосфофруктокиназы и других цитоскелетных компонентов. Помимо транспорта ферментов, в периферических нервах при диабете нарушается транспорт различных нейротрофических и ростовых факторов, в том числе такого важного белка регулятора, как фактор роста нервов, который осуществляет контроль за выживанием нейронов центральной и периферической нервной системы, участвует в обмене фосфолипидов, арахидоновой кислоты в мембране клетки. Показано, что у крыс со стрептозотоциновым диабетом снижается ретроградный транспорт фактора роста нервов, что коррелирует со степенью развития дистальной аксонопатии. Нейротрофические и ростовые факторы играют важную роль в поддержании и восстановлении функции и структуры нейронов и периферических нервов. Нейротрофические факторы также защищают нейроны от апоптоза.

Неферментное гликозилирование (пласирование) белков сопровождается биохимическими и морфологическими изменениями в нервах. Хроническая гипергликемия усиливает гликирование всех белков (достоверно увеличивая содержание конечных продуктов гликирования), включая белки периферических нервов, например тубулин, что приводит к нарушению их функции (схема 3). Такие же изменения под влиянием хронической гипергликемии происходят и в других белковых структурах нервного волокна, включая перечисленные выше нейротрофические и различные факторы роста. О важной роли гликирования белков в патогенезе диабетической невропатии свидетельствуют исследования последних лет. Показано, что при экспериментальном диабете резко увеличивается количество конечных продуктов гликозилирования, что полностью коррелирует с выраженностью нарушения функции периферических нервов.



**Схема 3. Гликозилирование белков.**

Аминогруппы, который почти специфически угнетает образование конечных продуктов гликозилирования, оставляя интактным полиоловый путь обмена глюкозы, восстанавливает нарушенную проводимость по нервному волокну, повышает скорость кровотока в нервах, что сопровождается восстановлением орфологической структуры периферических нервов.

Гипергликемия и недостаточность инсулина при сахарном диабете способствуют развитию *метаболического стресса*, в результате происходит повышенное образование свободных радикалов, что нарушает функцию клеточных мембран и приводит к изменению функции многих тканей, включая нервную. Наряду с повышением количества свободных радикалов при сахарном диабете снижается активность антиоксидантной системы, представленной глутатионом, супероксиддисмутазой, витаминами Е и С.

В условиях недостаточности антиоксидантной системы усиливается перекисное окисление липидов (ПОЛ), вследствие чего резко возрастает количество продуктов свободно-радикального окисления и перекисей, оказывающих токсическое влияние на клеточные структуры (ядро и др.) и в первую очередь на клеточные, нейрональные и митохондриальные мембраны. Длительная активация ПОЛ (особенно в отсутствие компенсации углеводного обмена) изменяет и активность  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Ca}^{2+}\text{-насоса}$ , что приводит к накоплению ионов кальция и натрия в нейронах, способствуя повреждению, фрагментации и дегенерации внутриклеточных структур с последующей гибелью нейронов. Повышение образования свободных радикалов стимулируется также конечными продуктами гликозилирования и снижением образования *NADPH*, необходимого для

синтеза оксида азота. Липофильные антиоксиданты, такие как пробукол и  $\alpha$ -липовая кислота, предупреждают повреждение нервов при экспериментальном диабете или его уменьшают.

Известно, что диабет сопровождается нарушениями липидного обмена, в частности метаболизма линоленовой и арахидоновой кислот. При экспериментальном диабете нарушается конверсия линоленовой кислоты в  $\gamma$ -линоленовую, которая необходима для функции нервных клеток,  $\gamma$ -Линоленовая кислота является предшественником различных простаноидов, включая простагландин. Последний относится к самым важным вазодилаторам, поддерживающим процессы микроциркуляции на уровне, необходимом для нормального пассажа различных веществ через мембрану капилляров в обоих направлениях. Прием  $\gamma$ -линоленовой кислоты улучшает нервную проводимость, аксональный транспорт и другие электрофизиологические показатели.

При сахарном диабете в периферических нервах наблюдается также снижение количества карнитина, необходимого для нормального транспорта через митохондриальную мембрану комплекса ацил- $\text{CoA}$ -жирные кислоты. Карнитин и соответствующие ацилкарнитинтрансфераза I и II необходимы для осуществления транспорта и окисления жирных кислот в митохондриях.

Развитию невропатии способствует недостаточность витаминов группы B. Как известно, нервная ткань относится к инсулиннезависимым тканям и использует для своей функции почти исключительно энергию, высвобождающуюся при окислении углеводов. Для поддержания достаточной скорости биохимических процессов требуется комплекс витаминов группы B, включая тиамин и пиридоксин. Сахарный диабет характеризуется повышенной потребностью в витаминах группы B и C. У больных диабетом в самое благоприятное время года выявляется сниженное содержание тиамина и витамина C в сыворотке крови. Гиповитаминоз B к C ведет не только к нарушению метаболизма углеводов в нервных тканях, но и к накоплению свободных радикалов и продуктов ПОЛ. Курение и избыточное потребление алкоголя являются предрасполагающими факторами для развития диабетической невропатии. Доказано, что курение резко увеличивает скорость ПОЛ, приводя к избыточному накоплению в тканях свободных радикалов.

Несмотря на то что в последние годы получены многочисленные доказательства участия в патогенезе невропатии разного рода нарушений метаболизма, одной из ранних гипотез ее развития была *сосудистая теория*, в соответствии с которой микроангиопатия сосудов, снабжающих кровью периферические нервы (*vasa vasorum*), является основной причиной нервных нарушений при диабете. Еще в 1959 г. S. Fagerberg обратил внимание на изменения сосудов большеберцового нерва. Многочисленные последующие работы подтвердили, что при сахарном диабете происходит характерное утолщение стенки интраневральных сосудов. Выявляемое утолщение базальной мембраны эндоневральных капилляров более выражено, чем в капиллярах кожи и мышц. Недавно R. Malig и соавт. [7] установили, что эпиневральные и периневральные сосуды достоверно менее изменены, чем эндоневральные. Посмертное микроскопическое изучение периферических нервов больных сахарным диабетом демонстрирует потерю и дегенеративные изменения волокон и их неоднородное строение, указывающее на имевшиеся участки ишемии. Потеря нервных волокон является первичной. В эксперименте на животных четко показано, что изменения в нервах могут быть предупреждены или частично скорректированы применением вазодилаторов (антагонисты - орадреналина и ангиотензиновой системы), ингибиторов ангиотензинконвертирующего фермента и блокаторов с дренергических рецепторов. Парциальное напряжение кислорода в сосудах большеберцового нерва при диабетической невропатии снижено, что подтверждается его прямым определением с использованием микроэлектродной техники. Это может сочетаться с наблюдаемыми при невропатической форме диабетической стопы артериовенозными шунтами, наличие которых сопровождается повышением парциального напряжения кислорода в венах. Флуоресцентная ангиография с фотографированием выявляет функциональные и гемодинамические микрососудистые нарушения при диабетической невропатии, что проявляется уменьшением просвета эпиневральных артерий, расширением вен и наличием выраженных артериовенозных анастомозов; медленное появление флюоресценции в нерве указывает на плохой кровоток. Гистологическое исследование биоптата больше берцового нерва показывает уменьшение периваскулярной иннервации при диабетической невропатии. Денервация эпиневральных сосудистых шунтов приводит к снижению перфузии и ишемии на уровне эндоневральных капилляров.

В последние годы особое внимание уделяется участию *аутоиммунных механизмов* в патогенезе диабетических невропатий. Действительно, у некоторых больных, особенно с проксимальной диабетической невропатией, с помощью непрямой флуоресцентной методики исследования выявлены аутоантитела к структурам двигательных и чувствительных нервов. Показано как наличие аутоантител, так и отложение депозитов (комплекс антиген - антитело) в различных структурах большеберцового нерва [5, 10]. У больных с дистальной симметричной полиневропатией А. Vinik и соавт. [14] обнаружили специфические аутоантитела к глутаминовой кислоте.

Наличие таких антител сочеталось с выявляемым с помощью электрофизиологических методов исследований нарушением проводимости по двигательным нервам, указывающим на демиелинизацию изучаемых нервов. Кроме того, в исследованиях этих авторов четко показано наличие у 88% обследованных больных диабетом с невропатией аутоантител к фосфолипидам. У больных диабетом без невропатии такие аутоантитела встречались лишь в 32% случаев, тогда как у обследованных практически здоровых лиц - лишь в 2%. Аутоантитела к фосфолипидам, видимо, не только способствуют нарушению структуры и функции нервов, но и опосредуют явления тромбоза, обнаруживаемые в сосудах, питающих нерв.

Подтверждено наличие у больных сахарным диабетом типа органоспецифических, комплементфиксирующих аутоантител к антигенам мозгового слоя надпочечников и ганглиям симпатической нервной системы. Обнаружены антитела к отрицательно заряженным фосфолипидам - составной части нервных клеток, а также к ганглиозидам, наличие которых коррелирует со степенью выраженности ортостатической гипотонии. Особое значение придается и антителам к инсулину, которые характеризуются перекрестной реакцией и с фактором роста нервов.

Аутоиммунность, наблюдаемая при сахарном диабете I типа, может, таким образом, быть причиной недостаточности фактора роста нервов. Последние осуществляют контроль за нормальной функцией и регенерацией нейронов, а также участвуют в поддержании нормальной морфологической структуры и функции нервных волокон. Как показали исследования, фактор роста нервов относится к белкам-нейротрофинам и селективно индуцирует тирозингидроксилазу и дофамин- $\beta$ -гидроксилазу, необходимые для нормальной функции волокон симпатических нервов. Кроме того фактор роста нервов необходим для экспрессии вещества P и кальцитонинподобного пептида в нейронах. При диабете отмечается снижение синтеза фактора роста нервов, его наибольший дефицит выявляется в периферических нервных мелких волокнах, которые реализуют тактильную чувствительность и чувство боли. При диабете изменяются экспрессия и синтез другого члена семейства нейротрофинов - нейротрофина 3, участвующего в контроле нормальной функции больших нервных волокон, реализующих вибрационную чувствительность и двигательную функцию. Нейтрализация фактора роста нервов антителами к инсулину, возможно, является дополнительной причиной тяжести и быстрого прогрессирования диабетической невропатии при сахарном диабете I типа. Инсулин также является нейротропным фактором, и это действие он оказывает как непосредственно, так и через инсулиноподобные факторы роста I и II и другие ростовые факторы, в частности фактор роста нервов. Установлено, что в патогенезе диабетической невропатии принимают участие гены, задействованные в синтезе ламинина - гликопротеина, состоящего из одной большой цепи A и двух небольших цепей B ( $B_1$  и  $B_2$ ). Ламинин является составной частью базальной мембраны капилляров и принимает участие в процессах регенерации и роста нейритов в культуре нейронов. Как показали J. Le Veau и соавт. [6], при экспериментальном диабете отсутствует нормальная экспрессия гена  $B_2$  ламинина, что, по мнению авторов, вносит определенный вклад в патогенез диабетической невропатии.

#### **Лечение диабетической полиневропатии**

Лечение заболевания комплексное. Оно включает поддержание строгой компенсации диабета и применение различных медикаментозных средств: анальгетиков (аспирин, анальгин, баралгин и др.), ингибиторов альдозоредуктазы, вазодилаторов (антагонисты норадреналина, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента, производные простагландинов, нитраты), антиоксидантов (пробукол, глутатион, витамин E и др.), трициклических антидепрессантов (имипрамин, amitрицилин), трициклических антидепрессантов в комбинации с фенотиазинами (флуфеназины), капсаицина, антисудорожных препаратов (карбамазепин, фенитоин или вальпроат натрия, клоназепам), мембраностабилизирующих веществ (лигнокаин или лидокаин и его пероральный аналог мексилетин), масла примулы, которое содержит 75% линолиновой кислоты и 8-10%  $\gamma$ -линоленовой кислоты, ганглиозидов липоевой кислоты.

Анальгетики традиционно применяются для уменьшения выраженности болевого синдрома при диабетической невропатии. Используются как простые анальгетики (аспирин, баралгин, парацетамол и др.), так и препараты, относящиеся к умеренным опиатам (кодеин, трамадол, или трамал, декстрометорфан и др.). Трамадол (трамал) является агонистом эндогенных опиатных -рецепторов. Декстрометорфан связывает глутаминергические или N-метил-D-аспартат-рецепторы, локализованные в спинном мозге. Суточная доза указанных препаратов составляет 30—150 мг.

Ингибиторы альдозоредуктазы (олрестатин, сорбинил, олредаза, толрестат, епалрестат, зополрестат, изодибут) применяются в клинической практике более 20 лет. Мы совместно с Р.Р. Исламбековым и Г.Н. Авакяном в 1989-1992 гг для лечения диабетической невропатии у 38 больных сахарным диабетом I (21) и II (17) типа применяли изодибут в суточной дозе 1-1,5 г в течение 5 нед. Эффективность лечения оценивали

с помощью глобальной электромиографии с определением скорости проведения импульса по эфферентным волокнам (СПИ<sub>эфф</sub>) срединного и большеберцового нервов. Больных обследовали до лечения, после окончания 5-недельного курса терапии изодибутотом и спустя 4 нед. СПИ<sub>эфф</sub> по срединному нерву до лечения составляла  $51,6 \pm 2,1$  м/с, после окончания лечения -  $53,7 \pm 2,1$  м/с, еще через 4 нед -  $53,3 \pm 2,2$  м/с (в контроле  $61,0 \pm 1,5$  м/с), по большеберцовому нерву - соответственно  $39,4 \pm 2,9$ ,  $42,7 \pm 3,0$  и  $40,0 \pm 2,7$  м/с.

В последние годы подтверждено положительное влияние ингибиторов альдозоредуктазы на течение диабетической невропатии. Так, D Giugliano и соавт. [3], применявшие в течение 12 мес толтрестат у больных сахарным диабетом с субклинической невропатией, добились достоверного улучшения функции соматических и вегетативных нервов. В другом многоцентровом исследовании [2] при лечении толтрестатом 862 больных диабетом с невропатией также констатировано положительное влияние препарата на клинические проявления невропатии и улучшение объективных показателей функции периферических нервов. Ингибиторы альдозоредуктазы широко применяются в клиниках Италии, Мексики, Ирландии. В США и Канаде проводятся многоцентровые стандартизованные клинические испытания препаратов с использованием для оценки их эффективности не только клинических методик, но и различных физиологических тестов и результатов биопсии периферических нервов.

В комплексной терапии диабетической невропатии широко применяется иглорефлексотерапия (акупунктура). Нами совместно с Р.Р. Исламбековым и Г.Н. Авакяном в 1990 г. было проведено комплексное клинико-электромиографическое изучение влияния этого метода на течение диабетической невропатии. Обследовано 21 больной (9 с сахарным диабетом I типа и 12 - II типа) в возрасте от 22 до 57 лет с клиническими признаками невропатии разной степени выраженности. Курс иглорефлексотерапии проводился по второму варианту тормозного метода со стандартным набором точек акупунктуры. Улучшение клинического течения невропатии достигнуто у 19 больных. Отмечены также положительная динамика показателей глобальной миографии и повышение СПИ по двигательным и чувствительным волокнам периферических нервов. Так, до лечения СПИ<sub>эфф</sub> по срединному нерву составляла  $52,6 \pm 2,3$  м/с, после курса иглорефлексотерапии -  $55,3 \pm 2,4$  м/с (контроль -  $61,0 \pm 1,5$  м/с), по большеберцовому нерву - соответственно  $41,6 \pm 2,4$  и  $45,0 \pm 2,5$  м/с соответственно до  $45,4 \pm 2,7$  и  $40,9 \pm 3,0$  м/с.

Кроме того, мы исследовали влияние пентоксифиллина на течение ирритативно-болевого синдрома при диабетической полиневропатии. Внутривенные инфузии 5 мл 1% раствора препарата проводили ежедневно в течение 10 дней. После лечения у 16 больных значительно уменьшился болевой синдром, повысилась СПИ: по срединному нерву с  $51,9 \pm 2,7$  м/с до лечения до  $56,9 \pm 2,6$  м/с после курса лечения и  $54,1 \pm 2,7$  м/с через 4 нед после окончания лечения, по большеберцовому нерву - с  $0,1 \pm 2,9$  м/с соответственно до  $45,4 \pm 2,7$  и  $40,9 \pm 3,0$  м/с.

Интересно, что у 23 больных сахарным диабетом II типа, получавших в качестве сахароснижающей терапии диамикрон (гликлазид) в течение 4 мес, отмечалось незначительное повышение СПИ: по срединному нерву с  $52,6 \pm 2,4$  до  $57 \pm 2,3$  м/с, по большеберцовому с  $41,7 \pm 2,8$  до  $45,8 \pm 2,7$  м/с.

Трициклические антидепрессанты также применяются при диабетической невропатии, сопровождающейся болевым синдромом. Одним из первых сообщений об успешном применении amitриптилина и флуфеназина при диабетической невропатии была публикация J. Devis и соавт. (1977 г.). Впоследствии эти данные были подтверждены другими исследователями. Amitриптилин рекомендовано принимать в дозах 50-150 мг на ночь, или делить их на 2-3 приема, или принимать вместе с луфезакином по 1-2 мг на ночь. Некоторые авторы рекомендуют вместо amitриптилина назначать другой антидепрессант - нортриптилин по 50-150 мг на ночь. Эффективность трициклических антидепрессантов подтверждена в некоторых андомизированных исследованиях с использованием плацебо [11]. Механизм их действия заключается в прерывании передачи болевой ощущения за счет угнетения повторного захвата (репоглощения) норадреналина и серотонина нервными структурами.

В последнее время описано положительное влияние калсаина, получаемого из «жгучего» перца. Отечественной промышленностью несколько десятилетий из «жгучего» перца производилась жидкая мазь капсин, которая широко применялась для снятия болей, включая боли при диабетической невропатии. Калсаин в виде 0,075% мази назначают местно 1-3 раза в день. При этом происходит высвобождение различных нейротрансмиттеров и пептидов (главным образом субстанции P) в нервных окончаниях, что нарушает передачу боли в синапсах. Вещество P и другие нейротрансмиттеры участвуют в передаче болевой чувствительности на разных уровнях, в том числе от окончаний чувствительных (С-волокну) малых нейронов.

Ганглиозиды являются неотъемлемым компонентом мембран нервных клеток и способствуют декритогенезу. Применение ангиозидов у больных с диабетической невропатией сопровождается повышением чувствительности при незначительном улучшении проводимости по двигательным и чувствительным нервам. У экспериментальных животных ганглиозиды улучшают регенерацию нервов после повреждения и восстанавливают электрофизиологические показатели функции нервов.

Описано снижение интенсивности болевого синдрома при диабетической невропатии под влиянием карбамазепина, фекитоина, а также антисудорожного препарата габапентина - нового высокоэффективного средства-лечения хронической болевой диабетической невропатии [8]. Рандомизированное двойное слепое исследование действия аналога АКГГ - ORG-2766 при диабетической невропатии [1] продемонстрировало достоверное повышение вибрационной чувствительности у больных, получавших в течение года этот препарат парентерально, по сравнению с группой плацебо. У крыс с экспериментальным диабетом отмечено положительное влияние инсулиноподобного фактора роста 1 или 2 на регенерацию нерва после его механического повреждения. Отмечено также протективное влияние инсулиноподобных факторов роста при снижении сенсорной чувствительности нервов. Проводятся клинические испытания эффективности при диабетической невропатии и других нейротропных факторов, в частности нейротропина 3.

$\gamma$ -Линоленовая кислота также успешно применяется для терапии диабетической полиневропатии. В многоцентровом исследовании [4] показано, что применение  $\gamma$ -линоленовой кислоты в суточной дозе 480 мг в течение 12 мес уменьшало выраженность клинических проявлений невропатии и улучшало электрофизиологические показатели функции нервов. Механизм действия этого препарата связан с обменом жирных кислот. Первым этапом в метаболизме эссенциальных жирных кислот является линоленовая кислота, которая затем конвертируется в  $\gamma$ -линоленовую. В связи с тем что при сахарном диабете интенсивность этого процесса резко снижена, нарушаются и последующие этапы метаболизма жирных кислот, в том числе обмен арахидоновой кислоты и ее производных - простагландинов и других вазоактивных веществ, принимающих участие в микроциркуляции и поддержании нормальной фосфолипидной структуры мембран нервного волокна. Положительное влияние на функцию нервной ткани оказывает не сама  $\gamma$ -линоленовая кислота, а продукт ее превращения динолеинмоногаммалиноленат, ответственный за синтез вазоактивных простаноидов; это влияние заключается в улучшении кровоснабжения нерва и восстановлении его функции.

Перспективы в лечении диабетической невропатии связаны с разработкой новых лекарственных форм витаминов группы B, которые называют «нейротропными» из-за их специфического влияния на функцию нервной системы. До последнего времени применялись водорастворимые формы витамина B<sub>1</sub> (тиамина хлорид), B<sub>6</sub> (пирдоксина гидрохлорид) и B<sub>12</sub> (нианокобаламик), которые в обычных дозах плохо проникают в нервную ткань и потому малоэффективны. Бенфотиамин является жирорастворимой формой производных тиамина и хорошо абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Биологическая активность 40 мг бенфотиамина выше, чем 100 мг тиамина мононитрата. Жирорастворимый бенфотиамин свободно проникает через гематоэнцефалический барьер и только внутриклеточно конвертируется в тиамин пиродифосфат, являющийся активным метаболитом различных производных тиамина. Последний как кофермент участвует в энергетическом обмене глюкозы в клетках нервной ткани. Препараты бенфотиамина (бенфогамма 150, мильгамма 100 и мильгамма N) с успехом применяются для лечения диабетической невропатии.

Нами совместно с Э.Р. Хасановой и др. проведен анализ влияния  $\gamma$ -линоленовой кислоты (препарат эспа-липон) на течение диабетической невропатии у 20 больных диабетом: 16 женщин в возрасте 47-71 года с длительностью заболевания 15-25 лет и 4 мужчин в возрасте 46-61 года с длительностью диабета 15-25 лет. Все они в течение первых 3 нед находились в стационаре. Наряду с общим обследованием у больных определяли вибрационную и болевую чувствительность. Парестезии и дизестезии наблюдались у 94% обследованных, боли в нижних конечностях разной степени выраженности в покое выявлялись у 100%, по шкале болей их балл составил  $15,7 \pm 1,19$ . Вибрационная чувствительность была снижена у всех больных, она составила на конце I пальца правой ноги  $2,6 \pm 0,6$  балла, левой -  $2,9 \pm 0,47$  балла. Степень тяжести невропатии до терапии эспа-липоном у 9 больных расценена как средняя, у 10 - как значительная и у 1 - как тяжелая («состояние больного серьезно»).

Эспа-липон назначали вначале в виде внутривенных инфузий по 600 мг в сутки в течение 3 нед, затем в таблетках ежедневно по 600 мг в течение 3-6 мес.

Под влиянием терапии эспа-липоном у больных уменьшились боли в нижних конечностях, а у 5 полностью исчезли к 4-5-му месяцу лечения. У остальных больных отмечено достоверное снижение болевой чувствительности - по шкале болей констатировано существенное улучшение (см. таблицу).

## Динамика состояния больных диабетической полиневропатией при лечении эспа-липеном

Показатель	До лечения	Через 3 нед	Через 2 мес	Через 3 мес	Через 4—6 мес
Шкала болей, баллы	15,7±1,19	8,4±1,02	5,3±1,37	3,4±1,49	3,1±1,63
Вибрационная чувствительность на конце I пальца, баллы:					
правой ноги	2,6±0,6	4,9±0,63	5,0±0,74	5,2±0,73	5,2±0,88
левой ноги	2,9±0,47	5,1±0,54	5,1±0,68	5,5±0,7	5,4±0,94
Холестерин, ммоль/л	5,7±0,74	6,2±0,72	5,7±0,47	5,5±0,63	5,9±0,59
Триглицериды, ммоль/л	2,5±0,91	2,2±0,72	1,9±0,94	1,1±0,14	5,9±0,59
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,1±0,15	1,1±0,12	1,2±0,13	1,1±0,14	1,2±0,15
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,6±0,6	3,9±0,42	3,7±0,34	3,8±0,57	3,9±0,62
HbA <sub>1c</sub> , %	12,2±0,91	10,7±1,02	11,3±1,2	10,1±0,96	9,8±1,34
HbA <sub>1c</sub> , %	9,3±0,61	8,32±0,68	8,73±0,81	7,94±0,64	8,0±0,84

У всех больных отмечалось также статистически достоверное повышение вибрационной чувствительности, которое достигало максимума через 3 мес от начала лечения. В дальнейшем, несмотря на продолжение лечения, этот показатель оставался стабильным. Практически у всех больных исчезли парестезии. Все это положительно сказалось на качестве жизни пациентов. Показатели липидного обмена на протяжении лечения практически не менялись.

Сахароснижающая терапия в период наблюдения за больными оставалась почти без изменений. У некоторых больных незначительно уменьшались дозы препаратов. Несмотря на это, у больных отмечалось прогрессивное снижение в крови уровня гликозилированного гемоглобина HbA<sub>1c</sub> и HbA<sub>1c</sub>. Это позволяет предположить, что эспа-липон снижает скорость гликозилирования белков в организме.

По данным литературы,  $\alpha$ -липовая кислота обладает антиоксидантными свойствами, улучшает утилизацию глюкозы путем повышения экспрессии GLUT-1 и GLUT-4, снижает количество гликозилированных белков, что замедляет прогрессирование сосудистых осложнений диабета и благоприятно сказывается на работоспособности больных. Так, D.Ziegler и соавт. [15] в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании установили, что ежедневные инфузии  $\alpha$ -липовой кислоты в течение 3 нед способствуют уменьшению частоты и выраженности симптомов диабетической невропатии - болей в конечностях, ощущения жжения, сниженной чувствительности. Как показали исследования на перфузируемом сердце крыс с диабетом, липовая кислота восстанавливает почти до нормальных значений поглощение глюкозы сердечной мышцей и ее окислительный метаболизм, что сопровождается увеличением содержания АТФ и функциональных показателей работы сердца [12].

Усиление ПОЛ при сахарном диабете и накопление избытка свободных радикалов, как указывалось выше, являются одним из патогенетических механизмов невропатии. Действительно, применение антиоксидантов – витаминов А, С, Е,  $\alpha$ -каротина,  $\alpha$ -липовой кислоты и др. - приводит к восстановлению функциональных показателей нервов при диабете.

Наши исследования показали, что эспа-липон положительно влияет на течение диабетической невропатии и поэтому должен занять соответствующее место в комплексной терапии больных сахарным диабетом, осложненным невропатией.

Как видим, в настоящее время в распоряжении врача имеется достаточно широкий набор лекарственных препаратов для лечения диабетической полиневропатии.

### ЛИТЕРАТУРА:

- Bravenboer S., Herdrikse P.S., Oey P. Lera/. Randomized double blind placebo controlled trial to evaluate the effect of the ACTH analog ORG 2766 in IDDM patients with neuropathy. Diabetologia 1994; 39: 408-413.
- Coscelli C, Cucinona D., Saniesano F., Fedele D. Safety of tolresat in diabetic neuropathy. Italian multicentric surveillance study. Clin Drug Invest 1995; 10: 235-241.
- Giugliano D., Misso L., Acampora R. et al. Tolrestat in the primary prevention of diabetic neuropathy. Diabetes Care 1995; 18: 538-541.
- Keen X., Payan J., Allzvi J. et al. Treatment of diabetic neuropathy with gamma linolenic acid. Diabetes Care 1993; 16: 8-15.
- Krendel DA., Costigan DA., Hopkins L.S. Arch Neurol 1995; 52: 1053-1061.
- Le Beau J.M., Liuzs F.J., Depro A.J., Vinic A.I. Differential laminin gene expression in dorsal root ganglion neurons and non-neuronal cells. Exp Neurol 1994; 127: 1-8.
- Malik I.L.A., Tesfayt S., Thopmsan S.D. et al. Transperineurial capillary abnormalities in the sural nerve of patients with diabetic neuropathy. Microvasc Res 1994; 48: 236-245.
- Pfeifer M.J., Ross D.R., Schrage J.P. et al. A highly successful and novel model for treatment of chronic painful diabetic peripheral neuropathy. Diabetes Care 1993; 1103-1115.
- Rubin R.T., Altman W.M., Mendelson D.N. Health care expenditures for people with diabetes mellitus, 1992. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 4: 809A-809F.
- Said G., Coulon-Goreau C., Lacroix C., Moulouguet A. Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy. Ann Neurol 1994; 35: 559-569.
- Sindrup S.H. Antidepressants in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. Dan Med Bull 1994; 41: 66-78.
- Strodter D., Lehmann  $\xi$ ., Lehmann U. et al. The influence of thiotic acid on metabolism and function of the diabetic heart. Diabetes Res Clin Pract 1995; 29: 19-26.
- Strewing S.M., Raskin P. Glycemic control and the complications of diabetes. International textbook of diabetes mellitus. Eds. K.G.M.M. Alberti et al. Wiley 1997; 2: 1321-338.
- Vinic A.I., Leichter S.B., Pinenger C.L. et al. Phospholipid and glutamine acid antibodies in diabetic neuropathy. Diabetes Care 1995; 18: 1225-1232.
- Ziegler D., Hanefeld M., Rithnau K.J. et al. The ALADIN Study Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant ceh'poic acid. Diabetologia 1995; 38: 1425-433.

Поступила 10.01.2000