



Аленикова О.А.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Особенности клинических проявлений диабетических полинейропатий и их лечение

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 22.04.2024

Принята: 30.05.2024

Контакты: 71alenicovaolga@tut.by

Резюме

Диабетические полинейропатии (ДПН) гетерогенны по клиническим проявлениям, течению и патогенезу. В статье представлены особенности клинических проявлений различных типов ДПН, подходы к их диагностике и лечению. В клинической практике в большинстве случаев диагноз ДПН основывается на выявлении боли и/или характерных сенсорных симптомов, результатах физикального обследования, оценки неврологического статуса и нейрофизиологических исследований. Комплексный подход к диагностике ДПН, основанный на знании клинических особенностей с использованием специфических методов исследования, позволяет выявить поражение периферических нервов на ранних стадиях заболевания, что особенно важно для назначения эффективной терапии. Помимо своевременной постановки диагноза, важно также распознавание сопутствующих состояний для более корректного патогенетического лечения ДПН. При этом выбор препаратов осуществляется индивидуально с оценкой эффективности и безопасности лечения, а при необходимости производится замена препаратов и/или назначается комбинированная терапия.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия

Alenikova O.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Features of Clinical Manifestations of Diabetic Polyneuropathies and their Treatment

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 22.04.2024

Accepted: 30.05.2024

Contacts: 71alenicovaolga@tut.by

Abstract

Diabetic polyneuropathies (DPN) are heterogeneous in clinical manifestations, course and pathogenesis. The article presents the features of clinical manifestations of various

types of DPN, approaches to their diagnosis and treatment. In clinical practice, in most cases, the diagnosis of diabetic polyneuropathy is based on the identification of pain and/or characteristic sensory symptoms, the results of a physical examination, assessment of neurological status and neurophysiological studies. An integrated approach to the diagnosis of DPN, based on knowledge of clinical features, using specific research methods, makes it possible to identify damage to peripheral nerves in the early stages of the disease, which is especially important for prescribing effective therapy. In addition to timely diagnosis, it is also important to recognize concomitant conditions for more correct pathogenetic treatment of DPN. In this case, the choice of drugs is carried out individually with an assessment of the effectiveness and safety of treatment, and if necessary, combination therapy is prescribed.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy

■ ВВЕДЕНИЕ

Поражение периферической нервной системы относится к наиболее частым осложнениям сахарного диабета (СД) наряду с поражением глаз и почек. В клинической практике важность ранней диагностики диабетической полинейропатии (ДПН) часто недооценивается как эндокринологами, так и врачами других специальностей, что создает необходимость привлечения внимания специалистов к данной междисциплинарной проблеме.

Длительность заболевания и отсутствие целевого контроля гликемии являются ведущими факторами риска развития поражения нервной системы. К другим факторам риска развития ДПН также относят избыточный вес, артериальную гипертензию, возраст, курение и дислипидемию [1, 2].

По данным разных исследователей, ДПН в различные сроки развивается практически у всех пациентов с СД. В среднем клинические признаки ДПН появляются через 5 лет после начала СД 1-го типа (СД1) и наблюдаются в 10–15% случаев у вновь диагностированных пациентов с СД 2-го типа (СД2). ДПН встречается как минимум у 20% пациентов с СД1 через 20 лет после дебюта диабета и примерно у 50% пациентов с СД2 через 10 лет после постановки диагноза [3]. В отдельных исследованиях частота ДПН, диагностируемой при электронейромиографии, достигала 90–100%. До 50% пациентов имеют бессимптомную форму ДПН.

ДПН представляет собой гетерогенную группу полинейропатий, различных по клиническим проявлениям, течению и патогенезу. Логично предположить, что в основе различных вариантов ДПН могут лежать неодинаковые механизмы. В частности, при остроразвивающихся асимметричных нейропатиях ключевую роль играет сосудистый механизм, тогда как метаболические нарушения имеют более важное значение в развитии медленно прогрессирующих симметричных полинейропатий. Существует несколько основных теорий патогенеза ДПН: метаболическая, сосудистая, наследственная и дизиммунная [4, 5].

Метаболическая теория. Известно, что нервная ткань отличается высоким уровнем энергетического метаболизма, который обеспечивается аэробным окислением глюкозы. Утилизация глюкозы в нервной ткани происходит под воздействием

инсулин-независимых механизмов по концентрационному градиенту, поэтому нервная ткань не способна ограничивать поступление глюкозы при гипергликемии. Повышенное поступление глюкозы в нейроны приводит к недостаточности утилизации избытка глюкозы, вследствие чего ее промежуточный метаболизм сдвигается от физиологического пути гликолиза к альтернативным путям, что ведет к накоплению сорбитола, далее превращающегося во фруктозу. Накопление сорбитола и фруктозы может приводить к повреждению нервной ткани различными способами. Следствием повышенного содержания глюкозы и фруктозы в клетках является интенсификация неферментативного гликирования белков, причем с участием фруктозы этот процесс происходит в 10 раз активнее, чем с участием глюкозы. Это ведет к быстрому накоплению в клетках токсичных конечных продуктов гликирования, играющих важнейшую роль в развитии многих осложнений СД. Так, гликирование миелина и тубулина (структурных компонентов нерва) приводит к демиелинизации и нарушению проведения нервного импульса, а гликирование белков базальной мембраны капилляров ведет к ее утолщению и нарушению обменных процессов в нервных волокнах. В развитии ДПН важную роль может играть и снижение продукции полиненасыщенных жирных кислот (преимущественно ω -6-жирных кислот), что в конечном итоге ведет к усилению окислительного стресса и снижению антиоксидантной защиты, способствуя накоплению свободных радикалов, обладающих прямым цитотоксическим действием.

Сосудистая теория. Указывает на важную роль микроангиопатии, в основе которой лежит поражение *vasa nervorum*, приводящей к ишемическому повреждению и дегенерации нервных волокон. Микроангиопатия при СД характеризуется изменением стенок сосудов и реологических свойств крови. Гипергликемия вызывает повреждение сосудистых стенок и способствует увеличению поглощения глюкозы эндотелиоцитами. Сосудистый эндотелий, наряду с нервной тканью и сетчаткой, относятся к тканям, которые поглощают глюкозу независимо от наличия инсулина и, следовательно, особенно чувствительны к гипергликемии. Внутриклеточный уровень глюкозы в них напрямую зависит от уровня глюкозы в крови. Накопление конечных продуктов гликирования, продуктов воспаления, перекисное окисление липидов являются основными факторами дисфункции эндотелия, приводящими в конечном итоге к вазоконстрикции, повышению свертывающей активности крови и активации тромбоцитов. Итогом является изменение гемореологических свойств крови и нарушение микроциркуляции, которое индуцирует развитие тканевой гипоксии.

Дизиммунная теория. Аутоиммунные процессы играют важную роль в развитии ДПН, особенно в случаях развития радикулоплексопатии и множественной мононевропатии. Так, в сыворотке у пациентов с СД2 и полинейропатией обнаружен иммуноглобулин, индуцирующий кальций-зависимый апоптоз нервных клеток, причем его содержание коррелировало с тяжестью полинейропатии, особенно сенсорных и вегетативных проявлений. Также были обнаружены аутоиммунные комплексы (антитела к инсулину), которые угнетают фактор роста нервов, что ведет к атрофии нервных волокон.

Наследственная теория. У некоторых пациентов с СД различные осложнения, в том числе и ДПН, развиваются относительно рано, а у других возникают на поздних этапах заболевания или не появляются совсем. Эти различия определяются генетической предрасположенностью.

Патоморфологически при ДПН выявляется широкий спектр изменений, включающих аксональную дегенерацию, сегментарную демиелинизацию, ремиелинизацию, атрофию шванновских клеток и регенерацию нервных волокон с явлениями спраутинга [6, 7].

Как было указано выше, различные варианты ДПН отличаются по клинике, патогенезу, гистологическим изменениям, течению, реакции на лечение и прогнозу. Из-за вариабельности клинических симптомов нет единой классификации ДПН, поэтому в основу существующих классификаций положены различные характеристики, такие как симметричность, обратимость или прогрессирование (табл. 1), темпы (острота) развития клинических проявлений, анатомические и гистологические особенности, распространенность или изолированность симптомов ДПН. Как и полинейропатии другой этиологии, ДПН также подразделяются на аксонопатии и миелинопатии [7]. Подобное разделение возможно на ранних стадиях патологического процесса, а по мере прогрессирования патологического процесса развивается сочетанное повреждение осевых цилиндров и миелиновых оболочек нервов.

Таблица 1
Классификация диабетической невропатии
Table 1
Classification of diabetic neuropathy

Тип течения	Симметричные	Асимметричные
Прогрессирующие	Дистальная сенсомоторная полинейропатия. Вегетативная полинейропатия	–
Обратимые	Транзиторная гипергликемическая полинейропатия. Острая сенсорная полинейропатия. Проксимальная моторная нейропатия	Радикулоплексопатия. Множественная мононейропатия. Краниальные нейропатии

Таблица 2
Классификация диабетических нейропатий [6, 8]
Table 2
Classification of diabetic neuropathies [6, 8]

Диффузные нейропатии	
Диабетическая дистальная полинейропатия: – с первичным поражением тонких нервных волокон – с первичным поражением толстых нервных волокон – смешанный вариант поражения (наиболее частый)	
Автономные нейропатии	
– кардиоваскулярная форма – гастроинтестинальная форма – урогенитальная форма	– судомоторная форма – нераспознанная гипогликемия – нарушение функции зрачка
Мононейропатии	
Изолированные краниальные или периферические мононейропатии	
Множественные мононейропатии	
Радикулопатии и полирадикулопатии – радикулоплексопатии (люмбосакральная полирадикулопатия, проксимальная моторная амиотрофия) – торакальная радикулопатия	
Недиабетические нейропатии, часто встречающиеся при СД	
Компрессионные нейропатии, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, радикулоплексопатии, острая болевая нейропатия с поражением тонких нервных волокон, индуцированная лечением СД	

Одна из наиболее широко используемых классификаций с учетом клинических форм представлена в табл. 2.

Ниже представлены наиболее значимые варианты ДПН, знание клинических проявлений которых поможет их своевременной диагностике.

Диабетическая дистальная полинейропатия (ДДПН) – симметричная сенсорная или сенсомоторная полинейропатия с поражением длинных нервных волокон, которая может сопровождаться клинической симптоматикой или протекать бессимптомно. ДДПН развивается в результате метаболических и микрососудистых нарушений на фоне хронической гипергликемии.

Острая сенсорная ДПН развивается на фоне декомпенсации СД или кетоацидоза и характеризуется быстроразвивающейся спонтанной интенсивной жгучей или сверлящей болью, преимущественно в нижних конечностях. Начинаясь с дистальных отделов, боль распространяется на проксимальные отделы конечностей, часто локализуясь по передней поверхности бедер. Как правило, боль усиливается в ночное время, при малейшем соприкосновении с одеждой или постельным бельем, нарушая сон. Характерной особенностью является ослабевание боли при ходьбе или под действием холода. Несмотря на выраженные субъективные проявления, нарушения чувствительности при осмотре часто минимальны и могут быть представлены гиперестезией и аллодинией. Двигательные нарушения и выпадение сухожильно-периостальных рефлексов не характерны, а ограничение движений чаще обусловлено не мышечной слабостью, а болью. Эти особенности объясняются преимущественным вовлечением тонких нервных волокон, поэтому при электронейромиографии (ЭНМГ) не выявляется значимых патологических изменений. Характерна симметричность симптомов как субъективных, так и объективных. В ряде случаев клиническая картина острой сенсорной полинейропатии проявляется вскоре после начала инсулинотерапии или приема пероральных сахароснижающих препаратов. Типично развитие острой болевой и автономной симптоматики в течение 8 недель с момента значимого снижения гликемии. Снижение HbA1c на 2–3% за 3 месяца увеличивает риск болевой и автономной ДПН на 20%, а снижение HbA1c >4% за 3 месяца увеличивает указанный риск более чем на 80% [9, 10].

Хроническая сенсомоторная нейропатия. Наиболее частым типом ДПН (75%) является хроническая дистальная симметричная сенсомоторная ДПН. У многих пациентов неврологические нарушения обнаруживаются случайно при скрининговом обследовании или в момент выявления осложнений. Симптомы менее интенсивны, чем при острой болевой нейропатии, и имеют тенденцию к усилению к вечеру. Пациенты с ДПН с преимущественным поражением толстых нервных волокон предъявляют жалобы на онемение, покалывание, ощущение «надетого носка». При неврологическом осмотре чаще всего выявляется снижение или отсутствие ахилловых рефлексов, сенситивная атаксия вследствие нарушения проприоцепции, что может приводить к падениям и нарушению походки. В отдельных случаях развивается слабость в мышцах-разгибателях стоп, однако в целом мышечная слабость не рассматривается в качестве основного симптома. Характерной чертой хронической дистальной симметричной сенсомоторной ДПН является симметричное снижение чувствительности в дистальных отделах конечностей. Степень сенсорных расстройств может колебаться от легких, субклинических (которые диагностируются только по изменениям электрофизиологических тестов) до тяжелых сенсомоторных расстройств,

сопровождающихся полной утратой чувствительности. На фоне симметричных сенсомоторных нарушений нередко присутствуют болевые феномены в виде жжения, острой, пронзающей боли, покалывания, болезненных судорог. На основании наличия или отсутствия болевой симптоматики с достаточной долей условности выделяют безболевую и болевую варианты течения этой патологии.

Для хронической болевой формы ДПН характерна волнообразность течения с периодами ремиссии и ухудшения с длительностью болевого синдрома более 3 мес. Также типичен суточный ритм симптомов: усиление к вечеру и в ночные часы. По своему механизму боль является нейропатической и возникает в результате прямого поражения Аδ- и С-волокон, а также взаимодействия ноцицептивных и антиноцицептивных путей на различных уровнях нервной системы. Эту боль можно условно разделить на спонтанную (стимулонезависимую) и вызванную (стимулозависимую). Спонтанная боль может беспокоить постоянно (жгучая боль) или возникать пароксизмально с длительностью болей от секунд до часов (стреляющая боль). Спонтанная боль обусловлена эктопической активностью ноцицептивных С-волокон в результате появления на них в условиях патологии большого числа натриевых каналов и изменения возбудимости болевых рецепторов, что вызывает их активацию при низкопороговых стимулах, чего не наблюдается в условиях нормы. Возможно также появление передачи возбуждения с одного волокна на другое – феномен эфapticческого возбуждения. Таким образом, усиливается болевая афферентация, что приводит в дальнейшем к изменению возбудимости ноцицептивных нейронов ганглия заднего корешка и заднего рога.

Клиническую картину определяет также и стадия развития ДПН. В табл. 3 представлена характеристика сенсомоторной (периферической) полинейропатии в зависимости от стадии ее развития.

Автономная (вегетативная) диабетическая нейропатия (ВН) встречается у 60% пациентов с СД с длительностью заболевания более 5 лет [4]. При диабете 1-го типа ВН возникает в среднем спустя 2 года после начала заболевания, в то время как при СД2 признаки ВН уже присутствуют, что объясняется длительной доклинической фазой СД. Проявления сенсомоторной и ВН в большинстве случаев развиваются параллельно, но иногда ВН выходит на первый план. При этом могут поражаться любые органы и системы, и по доминирующим проявлениям ВН условно подразделяют на кардиоваскулярную, гастроинтестинальную, урогенитальную и судомоторную.

Основным клиническим проявлением кардиоваскулярного типа ВН является ортостатическая гипотензия, тахикардия покоя, снижение вариабельности сердечного ритма, снижение толерантности к физическим нагрузкам и безболевая ишемия миокарда. Развитие ортостатической гипотензии связано с симпатической денервацией артерий нижних конечностей и брюшной полости, в результате чего при переходе в вертикальное положение из горизонтального не происходит адекватного повышения сосудистого тонуса для обеспечения компенсаторного увеличения сердечного выброса и ударного объема. Тахикардия покоя с пульсом более 100 в минуту развивается вследствие парасимпатической денервации. Также характерно нарушение физиологических суточных колебаний артериального давления. Снижение суточных колебаний частоты сердечных сокращений и артериального давления вносит свой вклад в неблагоприятный исход заболевания и повышает риск внезапной смерти. В результате нарушения вегетативного обеспечения снижается переносимость

Таблица 3
Стадии развития сенсомоторной (периферической) полинейропатии
Table 3
Stages of development of sensorimotor (peripheral) polyneuropathy

Стадия	Характеристика
Стадия 0/1 Субклиническая нейропатия	■ Симптомов и признаков нет ■ Субклиническая нейропатия (стадия 1) может быть диагностирована в специализированных нейрофизиологических отделениях ■ Клинически нельзя провести дифференциальный диагноз между 0 и 1-й стадиями
Стадия 2 Клиническая нейропатия. Хроническая болевая форма	■ Наличие симптомов (усиливающихся ночью): жжение, острая боль, пронзающая боль ■ Покалывание ± ■ Отсутствие или нарушение чувствительности и снижение или отсутствие рефлексов
Острая болевая форма	■ Плохой контроль диабета, потеря веса ■ Диффузная боль (туловище) ■ Может наблюдаться гиперестезия ■ Минимальные чувствительные расстройства или вариант нормы при проведении периферического неврологического осмотра
Амиотрофия	■ Обычно встречается у пожилых людей с недиагностированным или плохо контролируемым диабетом типа 2. Проявляется мышечной слабостью, поражает, как правило, проксимальные мышцы нижних конечностей, начало подострое ■ Часто сопровождается болью, особенно по ночам, при минимальных чувствительных расстройствах
Безболевая форма в сочетании с полной/частичной потерей чувствительности	■ Отсутствие симптоматики либо онемение стоп, снижение температурной чувствительности, нарушение болевой чувствительности ■ Признаки снижения или отсутствия чувствительности с отсутствием рефлексов
Стадия 3 Поздние осложнения клинической нейропатии	■ Язвы стоп ■ Нейроостеоартропатия ■ Нетравматическая ампутация

физических нагрузок. При ВН чаще встречаются безболевы́е инфаркты миокарда, которые также являются одной из ведущих причин смерти пациентов с СД. Отсутствие боли при инфаркте миокарда затрудняет его своевременное выявление и приводит к задержке оказания неотложной помощи.

Гастроинтестинальный тип проявляется расстройством моторики на разных уровнях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также нарушениями секреции желудочно-кишечных гормонов и ферментов, которые контролируются вегетативной нервной системой. Одним из характерных синдромов диабетической ВН является диабетическая энтеропатия, проявляющаяся диареей, которая обычно развивается при длительном и неадекватно контролируемом СД. Диабетическая диарея не сопровождается болями в животе и протекает волнообразно, часто приводя к потере веса. Другим частым осложнением диабетической ВН, связанным с нарушением моторики кишечника, являются запоры. Следует также учитывать, что перистальтика ЖКТ может быстро изменяться при внезапном и значительном увеличении уровня глюкозы в крови.

Дисфункция мочеполовой системы проявляется нарушением мочеиспускания в форме затруднения опорожнения мочевого пузыря или императивного учащенного

мочеиспускания, что повышает риск развития инфекции мочеполовой системы. Эти нарушения, как правило, появляются на поздних стадиях при плохо контролируемом СД, тогда как эректильная дисфункция считается одним из наиболее ранних проявлений ВН и развивается вследствие нарушения функции парасимпатической системы.

Нарушение функции потовых желез (судомоторная дисфункция) проявляется патологией терморегуляции с плохой переносимостью жаркой погоды. Профузное потоотделение на лице и верхней части туловища после приема пищи является одним из наиболее характерных симптомов ВН.

Среди других проявлений ВН следует упомянуть невропатические отеки, которые возникают на стопах и голенях и часто усиливаются к вечеру. Причина отека – симпатическая денервация периферических сосудов, ведущая к вазодилатации и раскрытию артериовенозных анастомозов. Симпатическая денервация мозгового слоя надпочечников ведет к нарушению «распознавания» гипогликемии, что приводит к нарушению индуцированного гипогликемией выбросу норадреналина. Вовремя не распознанная гипогликемия нередко приводит к внезапной потере сознания и может быть одной из причин внезапной смерти у пациентов с СД.

Мононейропатии нередко протекают бессимптомно, а также могут сочетаться с классической дистальной симметричной ДПН, что затрудняет их своевременную диагностику. По патогенезу и характеру поражения периферических нервов разделяются на две группы.

Первая группа представляет собой туннельные нейропатии, возникающие вследствие сдавления нервов в местах, типичных для компрессии (нейропатия срединного нерва на уровне запястного канала, нейропатия локтевого нерва на уровне кубитального канала). Вследствие гипергликемии в периферических нервах происходит нарушение аксонального транспорта и другие биохимические изменения в нервном волокне [11]. Поэтому нервы становятся более уязвимыми в анатомически узких местах и при небольшом внешнем воздействии (сдавление, натяжение) развивается их субклиническое или клиническое повреждение, причем частота туннельных невропатий возрастает по мере увеличения продолжительности СД.

Вторая группа – это мононейропатии и множественные мононейропатии, которые характеризуются острым началом, болевым синдромом и спонтанным восстановлением в течение 6 мес. Эти формы развиваются вследствие развития ишемии периферических нервов.

Проксимальная диабетическая амиотрофия (ПДА) – проксимальная диабетическая радикулоплексопатия, синдром Брунса – Гарланда. ПДА развивается вследствие аутоиммунного поражения мелких сосудов эндонервия и перинервия с последующим развитием ишемии нервных корешков и сплетений. Как правило, при этой форме поражается пояснично-крестцовое сплетение, но также могут вовлекаться шейное и плечевое сплетение. Чаше ПДА встречается у мужчин, страдающих СД2, но описаны случаи развития ПДА и у женщин [12]. Начало заболевания может быть острое или подострое в виде интенсивных нейропатических болей в пояснице и передней поверхности бедра, усиливающихся в ночное время. Боли по характеру могут быть стреляющими, глубинными ноющими, жгучими, напоминающими электрический ток, часто сопровождаются аллодинией. С течением времени (от нескольких суток до нескольких недель) в пораженной конечности развиваются мышечная слабость

и атрофии. Отмечается снижение или выпадение коленных рефлексов. Особенность клинической картины ПДА имеет большую схожесть с вертеброгенной (дискогенной) патологией, в частности радикулоишемией L4, L5, S1-корешков, что требует проведения тщательной дифференциальной диагностики с назначением дополнительных методов исследования. Ахилловы рефлексы также могут быть снижены, а чувствительные нарушения непостоянны и представлены гипестезией на передней поверхности бедра или в дистальных отделах ног вследствие сопутствующей ДПН. Иногда наблюдается двустороннее поражение корешков и сплетений с развитием «диабетической параплегии».

■ ДИАГНОСТИКА

В клинической практике в большинстве случаев диагноз ДПН основывается на выявлении боли и/или характерных сенсорных симптомов, результатах физикального обследования, оценки неврологического статуса и нейрофизиологических исследований. Важное значение имеет сбор анамнеза, который позволяет получать необходимую информацию об изменениях в организме, определять степень развития болезни, выяснить локализацию сенсорных нарушений и боли, их распространенность, интенсивность и длительность. Следует отметить, что пациенты не всегда могут полно и точно описать свои ощущения, поэтому использование специальных шкал и опросников приобретает особую актуальность, особенно при нейропатиях тонких волокон, которые часто не выявляются стандартными электрофизиологическими методами. Так, например, для идентификации нейропатической боли (НБ) широко используется диагностический опросник нейропатической боли 4 (DN4), опросник для выявления боли (Pain DETECT), опросник стандартизированной оценки боли (StEP) и др. Каждая шкала характеризует НБ по констатации позитивных и негативных симптомов и знаков, включающих спонтанную боль, парестезии, дизестезии, аллодинию, двигательный и чувствительный дефект. В настоящее время одним из самых чувствительных в отношении выявления НБ является опросник DN4, что позволяет использовать ее в качестве скрининга при ДПН.

При проведении клинического осмотра необходимо исследовать тактильную, температурную и болевую чувствительность. Обязательным также является исследование вибрационной чувствительности при помощи градуированного камертона. Если пациент не ощущает частоту колебаний 128 Гц, это свидетельствует о сниженной чувствительности и развитии ДПН. Отсутствие сухожильно-периостальных рефлексов (ахиллова, коленного) также говорит о поражении нервов. Дополнительными могут быть симптомы поражения периферических симпатических волокон на стопах: сухость кожи, ороговелость, изменение (повышение) температуры и цвета (покраснение) кожи.

Для уточнения диагноза применяют современные электрофизиологические инструментальные методы исследования: электронейромиографию, тепловизионное исследование, ультразвуковую доплерографию, реовазографию, а также методы количественной оценки болевой и температурной чувствительности. Исследование периферической нервной системы с помощью нейромиографии осуществляется с целью получения наиболее объективной информации о состоянии крупных миелинизированных нервных волокон. При ЭНМГ-исследовании определяется аксонально-демиелинизирующий характер нарушения проведения с признаками локального

поражения нервов в виде увеличения дистальной (резидуальной) латенции или локального снижения скорости распространения возбуждения. Перспективным методом диагностики туннельных нейропатий при СД является ультразвуковое исследование (УЗИ) периферических нервов. У пациентов при УЗИ часто выявляется увеличение площади поперечного сечения нерва как в местах, типичных для компрессии, так и в других местах в отсутствие клинических симптомов. Полученные результаты подтверждают наличие морфологических изменений в периферических нервах у пациентов с СД, что делает их чувствительными к компрессии [13].

Высокоинформативными методами диагностики ДПН, особенно в атипичных случаях, являются биопсия икроножного нерва и кожно-пункционная биопсия с иммуногистохимическим исследованием. Комплексный подход к диагностике ДПН, основанный на знании клинических особенностей с использованием специфических методов исследования, позволяет выявить поражение периферических нервов на ранних стадиях заболевания, что особенно важно для своевременного назначения эффективной терапии.

■ ЛЕЧЕНИЕ

Многофакторный характер патогенеза ДПН определяет различные подходы к лечению, включая лекарственную терапию, направленную на улучшение метаболизма нервной ткани. Основные направления лечения – воздействие на патогенез заболевания и назначение симптоматических средств. Патогенетическое лечение ДПН включает компенсацию углеводного обмена (проводит эндокринолог) с назначением средств нейрометаболического действия, предотвращающих основные пути повреждения периферических нервов и стимулирующих регенеративные нейропластические процессы.

К препаратам патогенетического действия относится альфа-липоевая (тиоктовая) кислота, которая является мощным липофильным антиоксидантом. Оптимальным считается назначение в начале лечения внутривенного капельного введения альфа-липоевой кислоты (600 мг на 200 мл физиологического раствора) в течение 3 недель (15 капельниц) с последующим приемом 600 мг препарата в виде таблеток (один раз в день за 30–40 минут до еды) в течение 1–2 месяцев. К препаратам, которые улучшают метаболизм пораженных нервных структур, традиционно относятся витамины группы В, что обусловлено их нейротропными свойствами. Применение нейротропных комплексов витаминов группы В улучшает скорость проведения нервного импульса, ускоряет репаративные процессы в периферическом нерве, стимулирует адаптивную нейропластичность и снижает выраженность болевого синдрома. Витамин В₁ участвует в синтезе ацетилхолина, а В₆ – в синтезе нейромедиаторов, передаче возбуждения. Витамин В₁₂ улучшает трофику периферических нервов.

Направление патогенетической терапии во многом предопределяет прогноз, но несмотря на проводимые длительные курсы данной терапии, не всегда можно добиться быстрого и очевидного клинического улучшения, в том числе и регресса болевого синдрома при ДПН. В то же время даже при негрубой ДПН наличие выраженного болевого синдрома часто приводит к нарушениям сна, депрессии, тревоге и социальной дезадаптации. Именно поэтому параллельно с патогенетической терапией чрезвычайно важно проводить своевременную симптоматическую терапию НБ.

Нужно иметь в виду, что простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты в лечении болей при ДПН не рекомендуются из-за их неэффективности. К сожалению, в мире более 60% пациентов с НБ по-прежнему получают эти препараты, что недопустимо и чрезвычайно опасно при длительном применении (осложнения со стороны ЖКТ, печени и крови) [14]. Боль при полинейропатии можно контролировать с помощью нескольких групп средств, воздействующих на разные механизмы нейропатической боли. К ним относятся антиконвульсанты, антидепрессанты, местные анестетики и опиоидные анальгетики.

Среди антиконвульсантов, применяемых при лечении болевой ДПН, наиболее эффективными являются габапентин и прегабалин [15, 16]. Механизм действия габапентина и прегабалина основан на способности связываться с альфа-2-дельта-субъединицами потенциал-зависимых кальциевых каналов периферических сенсорных нейронов. Это приводит к снижению входа кальция в пресинаптический нейрон, в результате чего уменьшается высвобождение главных медиаторов боли (глутамата, норадреналина и субстанции P) перевозбужденными нейронами, что сопровождается редукцией болевого синдрома. Оба препарата обладают хорошей переносимостью и высокой эффективностью, наблюдаемой уже на 1-й неделе лечения. Начальная доза габапентина – 300 мг на ночь. Затем суточную дозу постепенно увеличивают каждые 3–5 дней на 300 мг, переходя на трехкратный прием. По показателям эффективности и безопасности прегабалин примерно соответствует габапентину, но в отличие от последнего обладает линейной фармакокинетикой. Также прегабалин применяется при тревожных расстройствах и способствует нормализации сна. Диапазон суточных доз прегабалина – 150–600 мг/сут в 2 приема.

Обезболивающее действие трициклических антидепрессантов (ТЦА) связано с ингибированием ими обратного захвата серотонина и норадреналина, вследствие чего происходит усиление нисходящей активности норадренергических и серотонинергических систем, оказывающих тормозящее влияние на проведение болевых импульсов по ноцицептивным путям. Наиболее распространенными препаратами этой группы, применяемыми для лечения болевых полинейропатий, являются амитриптилин и имипрамин [17]. Следует помнить, что при применении трициклических антидепрессантов возможно развитие побочных реакций, связанных с антихолинергическим действием, ортостатической гипотензии и нарушений ритма сердца. Противопоказаниями к назначению трициклических антиконвульсантов являются нарушения сердечной проводимости, застойная сердечная недостаточность, нарушение уродинамики вследствие гиперплазии предстательной железы, атонии мочевого пузыря, закрытоугольная глаукома. Начальная доза амитриптилина составляет 10–12,5 мг на ночь, затем дозу постепенно увеличивают на 10–25 мг каждые 7 дней до достижения эффекта (максимально до 150 мг/сут). При плохой переносимости ТЦА возможно применение тетрациклических антидепрессантов (мапротилина, 25–100 мг/сут) или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксина, 150–225 мг/сут, или дулоксетина, 60–120 мг/сут) [18].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) оказывают менее отчетливый противоболевой эффект, но в то же время вызывают и меньше побочных действий. Они показаны главным образом в тех случаях, когда боль связана с депрессией, а пациент плохо переносит другие антидепрессанты [18].

СИОЗС, типичным представителем которых является пароксетин (рексетин), остаются препаратами первого ряда, которые чаще всего назначаются для лечения депрессии и тревоги вообще благодаря их хорошей переносимости и отсутствию необходимости в длительном титровании дозы. По этой причине пароксетин может с успехом применяться при лечении болевой ДПН у пожилых пациентов с сопутствующей соматической патологией.

Использование опиоидов для лечения пациентов с синдромом возможно только при отсутствии эффекта от других препаратов. Среди опиоидов наиболее эффективными при лечении болевой ДПН оказались оксикодон в дозе 37–60 мг/сут и трамадол (препарат, обладающий низкой аффинностью к опиоидным μ -рецепторам и одновременно являющийся ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина). Лечение трамадолом начинают с дозы 50 мг на ночь (или 25 мг 2 раза в день), спустя 5–7 дней дозу увеличивают до 100 мг/сут. Опиоиды ценятся за их болеутоляющие свойства, но препараты этого класса вызывают в организме и чрезвычайно выраженные и опасные побочные эффекты.

Нефармакологические методы лечения ДПН включают психотерапию, бальнеотерапию, фототерапию, магнитотерапию, электрофорез, диадинамические токи, электростимуляцию паретичных мышц, чрескожную электронейростимуляцию, иглорефлексотерапию. Цель физиотерапии ДПН – достижение анальгетического, противовоспалительного эффекта, улучшение проведения импульсов по нервам, ускорение процессов регенерации нервных волокон, улучшение кровообращения в периневральных тканях. Высокой эффективностью обладает электростимуляция спинного мозга, которая используется для лечения болевой диабетической нейропатии [19]. Хирургическое лечение с использованием имплантации стимуляторов производят у пациентов с рефрактерными к фармакотерапии болевыми синдромами.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДПН характеризуется клиническим полиморфизмом. Появление тех или иных симптомов зависит от того, какой класс волокон вовлечен в патологический процесс, а также от наличия коморбидных состояний (тревоги, депрессии, заболеваний внутренних органов и т. д.). Правильная и своевременная постановка диагноза, а также распознавание сопутствующих заболеваний позволят провести эффективное патогенетическое лечение ДПН. При этом выбор препаратов осуществляется индивидуально со своевременной оценкой эффективности и безопасности лечения, а при необходимости производится замена препаратов и/или назначается комбинированная терапия. Ниже представлены рекомендации по индивидуальному выбору препаратов для обезболивания при ДПН [20].

Индивидуальный выбор препарата следует проводить с учетом:

- доказанной эффективности;
- переносимости с учетом профиля пациента;
- возраста пациента;
- сопутствующих заболеваний;
- сопутствующей медикаментозной терапии;
- стоимости и предпочтений пациента.

Критерии выбора препарата первой линии в зависимости от сопутствующих состояний:

- пациенты старческого возраста – прегабалин, габапентин, реже дулоксетин;
 - пациенты с почечной недостаточностью – прегабалин, габапентин, амитриптилин, реже дулоксетин;
 - пациенты с печеночной недостаточностью – прегабалин, габапентин, реже амитриптилин;
 - пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями – прегабалин, габапентин, дулоксетин;
 - пациенты с нарушением сна, а также хронической патологической тревогой (ее частота при СД 15–60%) – прегабалин, габапентин;
 - пациенты с депрессией – дулоксетин, амитриптилин.
-

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Papanas N., Ziegler D. Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update 2015. *Rev Diabet Stud.*, 2015;12(1–2):48–62. <https://doi.org/10.1900/RDS.2015.12.48>.
2. Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S.E. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med.*, 2005;352(4):341–350. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA032782>.
3. Maffi P., Secchi A. The Burden of Diabetes: Emerging Data. *Dev Ophthalmol.*, 2017;60:1–5.
4. Akhmedzhanova L.T., Barinov A.N., Stokov I.A. Diabetic and non-diabetic polyneuropathies in patients with diabetes mellitus. *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov*, 2018;118(4):113–120. (in Russian). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811841113-120>.
5. Levin O.S. Polyneuropathy. Manual for doctors. M.: MED-Inform Agency; 2016. (in Russian)
6. Khramilin V.N., Davydov O.S. Painful diabetic polyneuropathy: diagnosis and treatment from the perspective of evidence-based medicine. *Russian Journal of Pain*, 2021;19(4):44–59. <https://doi.org/10.17116/pain20211904144>. (in Russian)
7. Zinov'eva O.E., Kazantseva Yu.F. Pathogenetic therapy of dysmetabolic polyneuropathies. *Difficult Patient*, 2011;7:38–45. (in Russian)
8. Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2017;40(1):136–154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>.
9. Gibbons C.H., Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain*, 2015;138(Pt1):43–52. <https://doi.org/10.1093/brain/awu307>.
10. Gibbons C.H. Treatment-Induced Neuropathy of Diabetes. *Curr Diab Rep.*, 2017;17(12):127. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0960-6>.
11. Rota E., Morelli N. Entrapment neuropathies in diabetes mellitus. *World Diabetes*, 2016;15(7):342–353.
12. Isaikin A.I., Kavelina A.V., Zinov'eva O.E. Diabetic proximal amyotrophy (clinical case). *Medical Council*, 2014;2:46–5. (In Russian)
13. Lozeron P., Nahum L., Lacroix C. Symptomatic diabetic and non-diabetic neuropathies in a series of 100 diabetic patients. *J Neurol.*, 2002;249:569–575.
14. Turbina L.G., Gordeev S.A., Zus'man A.A. The use of antidepressants of different pharmacological groups in complex therapy of the painful form of diabetic polyneuropathy. *Diabetes mellitus*, 2012;15(3):67–73. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6088>. (In Russian)
15. Arezzo J.C., Rosenstock J., LaMoreaux L. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurol.*, 2008;8:33.
16. Backonja M., Glanzman R.L. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin. Ther.*, 2003;25:81–104.
17. Davies M., Brophy S., Williams R. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2006;29:1518–1522.
18. Fennerup N.B., Otto M., McQuay N.J. Algorithm of neuropathic pain treatment. *Pain*, 2005;118:289–305.
19. Denisova N.P., Rogov D.Yu., Rzaev D.A. Spinal cord stimulation in the treatment of chronic pain syndromes. *Journal "Problems of Neurosurgery" N.N. Burdenko*, 2016;80(2):47–52. <https://doi.org/10.17116/neiro201680247-52>. (in Russian)
20. Galstyan G.R., Starostina E.G., Yakhno N.N. Diagnosis and rational therapy of painful diabetic peripheral neuropathy: interdisciplinary expert consensus. *Diabetes mellitus*, 2019;22(4):305–327. <https://doi.org/10.14341/DM9625> (in Russian).