

К вопросу о диагностике и лечении диабетической полинейропатии Д.м.н. Скворцов В.В.

Волгоградский государственный медицинский университет

Диабетическая полинейропатия – болезнь, характеризующаяся прогрессирующей гибелью нервных волокон, приводящей к потере чувствительности и развитию язв стопы (ВОЗ).

"Описательный термин, означающий доказуемую патологию, очевидную клинически или субклинически, которая наблюдается при сахарном диабете в отсутствие других причин развития нейропатии" (конференция в Сан-Антонио, 1988 год).

Диабетическая нейропатия - сочетание синдромов поражения нервной системы с преимущественным поражением ее различных отделов (сенсомоторная, автономная) с разной распространенностью.

Диабетическая нейропатия является одним из самых частых осложнений сахарного диабета, приводящим к целому ряду снижающих работоспособность и угрожающих жизни больных состояний. Так, в США у большинства больных, подвергшихся ампутации конечности в связи с сахарным диабетом, диабетическая нейропатия играла решающую роль.

Наиболее типичными признаками диабетической нейропатии является ослабление ахиллова рефлекса и периферической вибрационной чувствительности. По данным эпидемиологических исследований, диабетическая нейропатия (ДН) встречается приблизительно у 60 % пациентов из 13 миллионов жителей США, страдающих сахарным диабетом. Сложность диагностики ДН заключается в том, что, во-первых, возрастные изменения могут давать сходную клиническую картину и, во-вторых, диабетическая нейропатия часто может протекать бессимптомно и обнаруживаться только при электромиографическом (ЭМГ) исследовании. Это и объясняет значительный разброс литературных данных о частоте диабетической нейропатии - от 5 до 60 %. Данные одного из последних крупных проспективных исследований по диабетической нейропатии (4400 пациентов наблюдались в течение 26 лет) свидетельствуют о том, что она встречается в 7,5% случаев при впервые выявленном сахарном диабете и в 50 % случаев при длительности заболевания более 25 лет.

Многоцентровое исследование по контролю и осложнениям сахарного диабета (ДССТ) выявило 5 факторов риска для развития диабетической нейропатии - длительность заболевания, степень гипергликемии, возраст пациента, мужской пол, более высокий рост. Кроме этого, ДН чаще встречается у больных с диабетической ретинопатией и нефропатией. Предполагается, что факторы питания (недостаток витаминов) играют определенную роль в развитии ДН. Так, имеются данные о большей распространенности соматических нейропатий у больных диабетом в развивающихся странах. Кроме этого, диабетическая полинейропатия нарушает всасывание углеводов, маскирует признаки гипогликемии (подавление механизмов контррегуляции при гипогликемии - угнетение глюкагоновой фазы адаптации и нивелирование адренергических симптомов-предвестников), изменяет биодоступность пероральных сахароснижающих препаратов.

Значительная протяженность периферических нервных волокон предопределяет высокую активность обменных процессов в них, для чего необходимо их хорошее обеспечение кислородом и энергией. Поэтому наиболее подвержены развитию нейропатии нижние конечности и прежде всего стопы.

В настоящее время существует несколько теорий патогенеза диабетической

нейропатии. Сосудистая теория основывается на том, что при морфологическом исследовании на аутопсии и биопсии выявляются мультифокальная демиелинизация, уменьшение аксонов, характерные для экспериментальных моделей микрососудистой ишемии нейронов. Утолщение базальной мембраны сочетается с увеличением числа и размеров эндотелиальных клеток и уменьшением просвета капилляров. Указанный механизм объясняет не только развитие диабетической нейропатии "от периферии к центру", но и ее фокальные случаи. Сосудистая теория объясняет так же развитие диабетического ретинопатии и нефропатии.

В 60-е годы была предложена "сорбитоловая" теория развития диабетической нейропатии, в соответствии с которой происходило повышение уровня внутриклеточного сорбитола и уменьшение содержания иноинозитола, что оказывало повреждающее действие на нервную ткань. Повышение уровня сорбитола было связано с высокой активностью альдозоредуктазы при повышении содержания глюкозы внутри клетки. В результате накопления сорбитола происходит повышение осмотического градиента внутри клетки, что приводит к набуханию, повышению проницаемости и разрыву клеточной мембраны.

Снижение K^+ градиента уменьшает активность АТФазы, что приводит к снижению внутриклеточного содержания иноинозитола, который необходим для нормального внутриаксонального транспорта и передачи нервного импульса. Уменьшение содержания этого внутриклеточного мессенджера в сочетании с нарушением проницаемости клеточной мембраны объясняет нарушения на всей протяженности нейронов, характерной для диабетической периферической нейропатии.

В настоящее время одной из концепций в развитии ДН является феномен "окислительного стресса" - избыточное накопление свободных радикалов и снижение активности собственных антиоксидантных систем организма. Избыточное накопление свободных радикалов обусловлено несколькими процессами, инициированными избытком глюкозы - ее аутоокислением, образованием конечных продуктов избыточного гликозилирования белков, снижением кровоснабжения нерва с развитием гипоксии. Уменьшение при сахарном диабете активности собственных антиоксидантов, а именно глутатиона, каталазы, супероксиддисмутазы, может быть обусловлено как истощением их мощности в условиях лавинообразного нарастания количества свободных радикалов, так и генетически детерминированной патологией обмена. При нормальном уровне сахара в крови вероятность развития диабетической полинейропатии уменьшается, но не предотвращается полностью.

В клинических исследованиях индикатором выраженности окислительного стресса служит уровень перекисного окисления липидов. Содержание малонового диальдегида - промежуточного продукта перекисного окисления липидов - существенно повышается в плазме и мембранах эритроцитов у больных с диабетической полинейропатией, свидетельствуя о выраженности "окислительного стресса".

Классификация диабетической нейропатии. Она обычно затруднена, так как часто имеется сочетание нескольких синдромов. Более того, остается не вполне ясным, являются ли отдельные синдромы типичные для диабетической нейропатии самостоятельными вариантами заболевания или же различными его стадиями. Поэтому ряд авторов считает все классификации диабетической нейропатии

достаточно условными, тем более, что остается неясным, насколько отдельные формы нейропатии влияют на прогноз основного заболевания.

Диффузная полинейропатия включает в себя дистальную симметричную сенсорно-моторную полинейропатию и автономную нейропатию. Локальная нейропатия включает в себя мононейропатию туловища, конечностей и головы, а также проксимальную моторную нейропатию нижних конечностей. Прогрессирующая безболевая нейропатия редко имеет обратное развитие, в то время как при асимметричной проксимальной полинейропатии поражение нервной системы, достигнув своего максимума, может иметь спонтанное улучшение.

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

1. Синдром периферической (двусторонней) нейропатии:

преимущественное поражение чувствительных нервов; преимущественное поражение двигательных нервов; комбинированное поражение чувствительных, двигательных и вегетативных нервов.

2. Синдром проксимальной (симметричной или асимметричной) нейропатии двигательных нервов:

а) черепных или краниальных нервов;

б) периферических нервов.

3. Синдром полирадикуло- и плексопатии.

4. Синдром автономной (вегетативной) нейропатии.

Данная классификация основывается на наличии клинических проявлений нейропатии. В настоящее время, используя современные методы исследования, можно выявить изменения в нервной системе еще до появления жалоб больного и клинических проявлений.

В связи с этим можно рекомендовать к использованию классификацию, предложенную М.И. Балаболкиным, 1998 г.

Классификация и стадии диабетической нейропатии.

1. Субклиническая стадия нейропатии.

А. Нарушенные электродиагностические тесты; снижение проводимости нервного импульса чувствительных и двигательных периферических нервов, снижение амплитуды нервно-мышечных индуцированных потенциалов.

Б. Нарушенные чувствительные тесты: вибрационный, тактильный, тепловая и холодная пробы.

В. Нарушенные функциональные тесты автономной нервной системы: нарушение функции синусового узла и нарушение ритма сердца, изменение потоотделения и зрачкового рефлекса.

2. Клиническая стадия нейропатии.

А. Центральная: энцефалопатия, миелопатия.

Б. Периферическая диффузная нейропатия.

1. Дистальная симметричная сенсорно-двигательная полинейропатия;

2. Первичная нейропатия мелких нервных волокон;

3. Первичная нейропатия крупных нервных стволов (больших волокон);

4. Смешанная;

5. Проксимальная амиотрофия.

В. Диффузная автономная нейропатия.

1. Нарушенный зрачковый рефлекс;
 2. Нарушение потоотделения;
 3. Автономная нейропатия мочеполовой системы: "нервный мочевой пузырь" - дисфункция мочевого пузыря и половая дисфункция.
 4. Автономная нейропатия желудочно-кишечного тракта: атония желудка, атония желчного пузыря, диарея.
 5. Автономная нейропатия сердечно-сосудистой системы.
 6. Бессимптомная гипогликемия.
- Г. Локальная нейропатия.
1. Мононейропатия;
 2. Множественная мононейропатия;
 3. Плексопатия;
 4. Радикулопатия;
 3. Нейропатия черепных (краниальных) нервов:
 - 1 пара - обонятельный нерв,
 - 2 пара - зрительный нерв,группа глазодвигательных нервов: Ш, 1У, У1 пары, V пара - тройничный нерв, УП и УШ пары - лицевой нерв, IX и X пары - языкоглоточный и блуждающий нервы.

Диагностика диабетической нейропатии.

Диагностика диабетической нейропатии базируется на данных анамнеза, выявлении характерных жалоб для моторной, сенсорной и автономной дисфункции, результатах неврологического обследования и инструментальных методов.

Диагностика диабетической полинейропатии включает следующие мероприятия.

Осмотр невропатолога, определение сухожильных рефлексов - норма, снижены, отсутствуют.

Определение чувствительности: температурной, тактильной, вибрационной. Инструментальное обследование: стимуляционная электромиография - определение скорости проведения импульса по чувствительным и двигательным волокнам периферических нервов (она снижена у больных сахарным диабетом до 35-40 м/сек при норме 50-65 м/сек).

Наиболее грубое снижение скорости проведения импульса определяется в дистальных отделах нижних конечностей. Проведение данного исследования является обязательным для всех больных, поскольку позволяет при динамическом наблюдении судить о прогрессе или регрессе нейропатии и оценить эффективность проводимой терапии. Этот метод является самым объективным при диагностике полинейропатии.

Определение вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона. Легким ударом камертон приводится в состояние вибрации. Основание камертона прикладывается к участкам выступа костей. Это кончик большого пальца, основание первой плюсневой кости, латеральная и медиальная лодыжка, передняя поверхность голени. Больного просят закрыть глаза и указать момент, когда ощущение вибрации камертона исчезает. Одновременно с этим исследователь смотрит на шкалу и фиксирует уровень, которому соответствует окончание ощущений вибрации камертона. Уровень вибрации соответствует точке схождения треугольников, удвоенных во время движения дужек камертона.

Чем меньше интенсивность колебаний камертона и соответственно вибрации, тем выше порог вибрационной чувствительности и тем больше показатель по шкале 0-8. Сниженными считаются показатели ниже 6,0 условных единиц.

Диагностика автономной нейропатии. Реакция сужения зрачка на свет. Ортостатическая проба. В горизонтальном положении больному измеряют систолическое артериальное давление (3 раза в течение одной минуты). После быстрого подъема в положение стоя снова измеряют систолическое давление (3 раза в течение одной минуты). Падение давления в пределах 10 мм рт.ст. считают нормальным.

Проба с динамометром. В положении сидя больной с силой сжимает динамометр, на котором фиксируется максимальный показатель. Затем он снова сжимает динамометр с силой, которая соответствует 30% от максимальной, и удерживает состояние напряжения как можно дольше. Измеряется диастолическое давление до тестирования и в конце пробы на максимальном напряжении руки. Разница давлений в 16 мм рт.ст. и более считается нормой, все более низкие показатели - патологическими.

Тест Вальсальвы.

Больной в положении сидя дует в мундштук, соединенный с манометром, поддерживая в нем давление 40 мм рт.ст. в течение 15сек. (в это время у больного снимают ЭКГ). После прекращения тестирования также снимают ЭКГ на протяжении 15-20 сек. Наиболее длинный интервал R-R после нагрузки делят на самый короткий R-R интервал во время нагрузки, и высчитывается коэффициент Вальсальвы: патологический - 1,20 и менее, нормальный - 1,21 и более. У больных с тяжелыми проявлениями диабетической ретинопатии этот тест необходимо проводить осторожно или совсем не проводить, чтобы избежать кровоизлияний в сетчатку и стекловидное тело.

Изменение частоты сердечных сокращений во время глубокого дыхания. В положении сидя пациент глубоко и ритмично делает 6 вдохов и выдохов за 1 минуту (интервалы равны соответственно 6 сек и 4 сек). Разницу между самым коротким и самым длинным R-R интервалами во время дыхания находят после перевода R-R интервалов в частоту сердечных сокращений. Разница в 14 ударов за 1 минуту и меньше - патологическая, 15 ударов за 1 минуту и более - нормальная.

Определение температурной чувствительности.

Использование прибора Thio-Therm, представляющего собой цилиндрический предмет, одна сторона которого имеет металлическую площадку, а другая сторона - пластмассовую. Путем соприкосновения с кожными покровами пациента определяют нарушения температурной чувствительности.

Определение тактильной чувствительности.

Использование микрофиламента Thio-Feel, представляющего собой прибор типа авторучки, имеющий тонкий металлический волосок. Для определения тактильной чувствительности в исследуемой области производят давление этим металлическим волоском (сила давления - 10 грамм). Отсутствие чувствительности при проведении этой пробы у пациента свидетельствует о патологии.

Согласно консенсусу, принятому в Сан-Антонио (1988, 1992 гг.), для диагноза диабетической полинейропатии необходимы как минимум наличие одного симптома и одного изменения, выявленного при электродиагностических исследованиях. Для диагностики диабетической автономной нейропатии рекомендовано использовать от 5 до

3 тестов.

Клиника диабетической нейропатии

Соматическая нейропатия

Симметричная дистальная сенсорно-моторная полинейропатия - является самой распространенной формой диабетической нейропатии.

Клиническая картина дистальной полинейропатии в ее выраженной форме развивается на фоне неудовлетворительной компенсации сахарного диабета очень быстро, спустя 1,5-2 года от начала заболевания.

Оптимальный метаболический контроль позволяет предотвратить начало развития этого осложнения диабета или отсрочить его. Появление клинических симптомов поражения нервов, как правило, затрагивающее сначала наиболее дистальные области, позволяет диагностировать ДН у большинства пациентов через 4-6 лет от начала заболевания. Характерно постепенное развитие патологической симптоматики: боль, онемение, "ползание мурашек", судороги, болевая гиперестезия, снижение вибрационной чувствительности и ослабление рефлексов.

Первоначально поражаются дистальные отделы ног, а затем неврологические нарушения ("выпадение" отдельных видов чувствительности и рефлексов, в первую очередь ахилловых) распространяются проксимально. Степень расстройств отдельных видов чувствительности, как правило, не совпадает. Имеющийся симптомокомплекс зависит от типа преимущественно пораженных нервных волокон: при поражении больших волокон наблюдается нарушение вибрационной и тактильной чувствительности, а малых волокон - болевой и температурной.

Двигательные расстройства (слабость, атрофия мышц стопы и кисти) наблюдаются на более поздних стадиях заболевания.

При болевой форме ведущим симптомом является боль различного характера (острая - «режущая», "разрывающая" или тупая - "ноющая", "давящая"). Боль часто имеет приступообразный характер и сопровождается парестезиями ("покалывание булавкой", "жжение", "бегание мурашек"). Чаще всего болят ноги, а боль значительно усиливаются вечером и ночью. Боль усиливается даже при незначительном прикосновении к месту болезненности, что затрудняет одевание и ходьбу. Эта форма нейропатии характерна для дебюта заболевания, однако она может развиваться и на более поздних сроках сахарного диабета.

Иногда болевая нейропатия сочетается с резкой потерей массы тела (как правило, предшествующей появлению болей) и депрессией, приводящими к развитию диабетической кахексии.

При дифференциальной диагностике периферической диабетической полинейропатии необходимо исключить окклюзию периферических артерий, часто возникающую у больных сахарным диабетом (схема).

	Периферическая диабетическая	Окклюзия периферических сосудов
Боли	в покое и ночью	при движениях
Стопы	теплые и сухие	холодные
Цвет кожных покровов	нормальный, розовый	бледный
пульс на стопе	нормальный	слабый/отсутствует
Допплерография	кровоток нормальный	кровоток снижен
Неврологический статус	рефлексы снижены, нарушения чувствит-ти	рефлексы нормальные, чувст-ть не изменена

Самым частым и серьезным осложнением соматической полинейропатии является синдром диабетической стопы, который развивается у 70% больных.

Частота ампутаций конечностей у больных сахарным диабетом в 15-30 раз превышает показатель в общей популяции и составляет 50-70% общего количества всех нетравматических ампутаций. В ФРГ ежегодно проводится более 28000 ампутаций нижних конечностей, связанных с сахарным диабетом. При сахарном диабете 2 типа уже на момент постановки диагноза от 30% до 50% больных имеют признаки поражения нижних конечностей. Развитие сенсомоторной нейропатии имеет скрытый характер: вплоть до полной потери чувствительности у пациентов могут отсутствовать какие-либо неврологические симптомы.

В связи с этим очень важным является своевременная диагностика дистальной полинейропатии. Причем отсутствие жалоб со стороны больного не может быть интерпретировано как нормальное состояние периферической нервной системы. Моторная нейропатия характеризуется потерей мышечной массы стоп, нарушением баланса между флексорами и экстензорами, характерной деформацией пальцев, а также характерным изменением формы стопы с выпячиванием головок плюсневых костей стопы.

Выделяют 3 биомеханических аспекта в формировании язвенных поражений стопы (Brand, 1983):

1. Постоянное давление в течение нескольких часов может стать причиной ишемического некроза (ношение тесной обуви, неудобство которой больной не ощущает из-за утраченной чувствительности).
2. Очень высокое давление в течение короткого промежутка времени может привести к повреждению целостности кожи стопы (например, если больной наступил на гвоздь или камушек).
3. Неоднократное умеренное давление. Формирование язв происходит на участках стопы, испытывающих максимальное нагрузочное давление.

Автономная нейропатия приводит к нарушению функции потоотделения и сухости кожи, что способствует формированию трещин, нарушению целостности кожи.

Автономная нейропатия является причиной повышенного кровотока в системе поверхностных кожных сосудов, и вследствие этого, постоянно повышенной температуры поверхности стоп. Это создает ложное впечатление о безопасном состоянии нижних конечностей, в то время как именно стопы с утраченной чувствительностью наиболее подвержены образованию язв. Автономная нейропатия

играет не последнюю роль в развитии диабетической остеоартропатии и формировании "стопы Шарко", приводя к усилению резорбции костной ткани.

В мировой клинической практике как терапевтов, так и хирургов принята единая классификация синдрома диабетической стопы, согласно которой различают три основные клинические формы:

- нейропатическая,
- ишемическая,
- нейроишемическая (смешанная).

Дифференциальная диагностика основных клинических форм синдрома диабетической стопы

	Нейропатическая	Ишемическая
Возраст больного	до 40 лет	старше 55 лет
Длительность течения диабета	более 5 лет	1-3 года
Наличие других осложнений диабета	часто	может не быть
Гипертония, гиперхолестеринемия	не всегда	почти всегда
Язвы стоп в анамнезе	часто	редко
Состояние кожи	сухая	обычной влажности
Локализация язвенного дефекта	на подошве	на кончиках пальцев, пятках
Болезненность	отсутствует	выраженная
Деформация стопы	часто	редко
Чувствительность	снижена	сохранена
Пульсация периферических артерий	сохранена	снижена
Лодыжечно-плечевой индекс	=или>1,0	<0,8
Костные изменения на рентгенограмме	часто выявляются остеоартропатии	отсутствуют

Методы исследования диабетической стопы.

1. Исследование нарушений кровообращения;

- пульс на стопе;

- аускультация сосудов;

- доплеровское ультразвуковое исследование

2. Исследование по поводу возможной полинейропатии (см. выше)

3. Исследование свода стопы:

- обследование стопы и обуви;

- рентгенография стопы

Проксимальная диабетическая нейропатия (ранее эта форма называлась "диабетической амиотрофией"). Критериями диагностики данного состояния является наличие как минимум двух из следующих признаков: наличия патологической

симптоматики типичной для диабетической нейропатии, нарушение нервной проводимости, сенсорные и автономные расстройства.

Клиническая картина характеризуется триадой симптомов: атрофия, боль и фасцикуляции в мышцах тазового пояса (в наибольшей степени страдает четырехглавая мышца бедра). Заболевание развивается в пожилом возрасте и начинается с потери массы, не зависящей от компенсации и тяжести сахарного диабета. Очередь появления патологической симптоматики выглядит следующим образом: боли, прогрессирующая слабость, атрофия мышц, снижение коленного рефлекса, появление фасцикуляций. Через достаточно короткий промежуток времени больные не способны опираться на ноги, вставать из положения сидя или лежа и оказываются прикованными к постели. Мышцы поражаются асимметрично, и только при далеко зашедшем процессе наблюдается поражение мышц другой стороны. Слабость и атрофия мышц плечевого пояса развиваются достаточно редко. Существует два варианта течения данной нейропатии - острый и подострый. В первом случае клинический синдром формируется в течение нескольких недель, а во втором - в течение нескольких месяцев. Прогноз проксимальной ДН благоприятный – в сроки от 1 года до 3 лет состояние постепенно стабилизируется, а затем может даже улучшаться.

Радикулопатия. Межреберная радикулопатия или стволовая нейропатия развивается при поражении нервов Т4-Т12. Встречается редко, преимущественно в пожилом возрасте. Клиническая симптоматика обусловлена поражением преимущественно чувствительных корешков, которое проявляется односторонними болями на грудном или поясничном уровнях, усиливающимися в ночное время. Над зоной болей отмечается кожная гиперестезия. Ее наличие, как правило, свидетельствует о имеющейся депрессии у пациента.

Заболевание протекает с постепенным улучшением за 6 - 24 месяца в зависимости от степени контроля сахарного диабета. Требуется дифференцирование с патологией грудной клетки и нейропатической остеоартропатией позвоночника с радикулярными болями.

Мононейропатии. Выделяют мононейропатию - поражение одного нерва и множественную мононейропатию - поражение нескольких нервов в связи с исходным дефектным состоянием нервов при сахарном диабете. В этом случае даже небольшое расстройство микроциркуляции и ишемия приводят к выраженному нарушению функций нерва.

Нейропатии черепных нервов. Наиболее часто страдают III, IV, VI и VII пары черепных нервов. Для нейропатий глазодвигательного, отводящего и лицевого нервов типично внезапное начало и спонтанное восстановление функции в течение нескольких недель или месяцев. При поражении глазодвигательного и отводящего нерва заболевание начинается с появления болей в области орбиты или покалывающей дизестезии верхнего века, а затем через 2-5 дней развивается типичная клиническая симптоматика. При параличе третьего черепного нерва развивается латеральная девиация и птоз с пораженной стороны. Сохраненная функция зрачков является единственным признаком, отличающим эти изменения, обусловленные диабетической нейропатией, от церебральной аневризмы. Прогноз в большинстве случаев благоприятный.

«Туннельные» синдромы (компрессионная нейропатия). Для туннельных

синдромов характерны боли, усиливающиеся в ночное время, гиперестезия, а затем гипестезия в зоне иннервации пораженного нерва. Если нерв содержит чувствительные и двигательные волокна, то при длительном течении возможно развития атрофии и атонии мышц.

Автономная нейропатия

Диагноз автономной (вегетативной) нейропатии ставится методом исключения. По статистическим данным, почти у 40% больных сахарным диабетом обнаруживаются нарушения автономной нервной системы.

Развитие автономной нейропатии резко ухудшает прогноз заболевания и повышает риск развития внезапной смерти. Клинические проявления автономной нейропатии определяются преимущественным поражением тех или иных отделов автономной нервной системы.

Нарушения зрачковых реакций на ранних стадиях заболевания проявляются уменьшенным диаметром зрачка при адаптации к темноте. В дальнейшем оно сменяется очень медленным расширением зрачка (схожим с синдромом Аргайла Робертсона), что ограничивает возможность вождения автомобиля в ночное время.

Нарушение потоотделения. Нарушение симпатической иннервации потовых желез приводит к снижению или отсутствию потоотделения на ногах и ладонях в сочетании компенсаторным усилением потоотделения в верхней части туловища и на голове. Часто

имеет место так называемое вкусовое потоотделение, когда прием пищи вызывает обильный пот в области головы и шеи.

Вазомоторные нарушения. Дефект симпатической иннервации малых кровеносных сосудов в ногах приводит к нарушению тонуса сосудистой стенки и увеличению артериовенозного сброса крови, что приводит к массивному венозному депонированию крови, диapedезу и формированию так называемого "нейропатического отека".

Нарушения артериального давления. С одной стороны, у больных с сахарным диабетом с автономной нейропатией наблюдается инверсия физиологического суточного ритма АД, когда его ночные значения превышают дневные (non-dippers). С другой стороны, тяжелым осложнением автономной нейропатии может быть развитие ортостатической артериальной гипотонии (снижение АД более чем на 20 % от исходного уровня после вставания) с типичной клинической симптоматикой, характерной для синкопальных состояний. Характерно, что гипотония при ДН не сопровождается компенсаторной тахикардией. Клинически ортостатическая гипотония может проявляться головной болью и снижением работоспособности в утренние часы.

Нарушения иннервации сердца. Следствием развития автономной ДН является повышение ЧСС, причем величина этого показателя, как правило, не изменяется во время различных ваготонических тестов. По мере прогрессирования нейропатии частота сердечных сокращений возвращается к норме, но сохраняются измененные реакции на ортостаз и ваготонические. При кардиальной форме нейропатии также встречаются кардиалгии. Однако при этом необходимо доказательно исключить ИБС и стенокардию. Кроме того, наблюдается аритмия, а также безболевого инфаркта миокарда. Вегетативная кардионейропатия является прогностическим фактором у больных сахарным диабетом. При ее развитии значительно возрастает смертность.

Респираторные нарушения. Считается, что автономная нейропатия приводит к увеличению частоты внезапного ночного апноэ у больных сахарным диабетом, которое в свою очередь является важным фактором риска внезапной смерти.

Нарушения моторики желудочно-кишечного тракта. Клинически значимые нарушения моторики пищевода при диабетической нейропатии встречаются достаточно редко, хотя ряд больных отмечает наличие у них изжоги, дисфагии и отрыжки воздухом и за грудиной дискомфорта.

Нарушения моторики желудка встречаются достаточно часто и проявляются тошнотой, рвотой, анорексией, чувством раннего насыщения и переполнения желудка, болями в животе и нередко снижением массы тела.

Нарушения моторики кишечника. Поражение автономной иннервации тонкой кишки приводит к нарушению ее сократительной способности, застою содержимого кишечника и развитию дисбактериоза. Изменение плотности альфа₂-адренергических рецепторов приводит к ухудшению абсорбции жидкости и электролитов из кишки, что в сочетании с мальабсорпцией солей желчных кислот и недостаточной секрецией панкреатических ферментов приводит к диабетической диарее (внезапные приступы жидкого стула, не сопровождающиеся болями). Длительность диареи может колебаться от нескольких часов до нескольких дней. Эпизоды диареи провоцируются приемом пищи и чаще возникают ночью.

При поражении автономной иннервации толстой кишки развивается ее атония и запоры. При нарушении контроля анального сфинктера утрачивается способность задерживать каловые массы, а при потере перианальной чувствительности больные не чувствуют, что они испачканы фекалиями. При сочетании поражения нервного аппарата тонкой и толстой кишки наблюдается чередование приступов диареи с длительными запорами.

Более редкими проявлениями автономной нейропатии желудочно-кишечного тракта являются слюнотечение, дискинезия желчевыводящих путей, атония желчного пузыря, камни желчного пузыря и реактивный панкреатит.

Мочеполовые нарушения. Следствием нейропатии мочевыводящих путей являются атония мочеточников и мочевого пузыря, рефлюкс и стаз мочи, что приводит к развитию уроинфекции. Самым распространенным следствием автономной нейропатии является развитие дисфункции мочевого пузыря. Первоначально нарушается ощущение наполнения мочевого пузыря, что приводит к увеличению интервалов между мочеиспусканиями, а в дальнейшем появляются недержание мочи, неполное опорожнение пузыря. Сократительная функция детрузора длительное время остается интактной. Нарушения сокращения внутреннего сфинктера могут приводить к ретроградной эякуляции, когда при семяизвержении сперма попадает в мочевой пузырь, что приводит к бесплодию.

Импотенция. Эректильная дисфункция - основное проявление импотенции. Она часто сочетается с нарушением анального или тестикулярного рефлексов. У женщин развитие автономной нейропатии приводит к сухости влагалища и дискомфорту при половом акте. Сексуальные нарушения встречаются у 50 % больных, страдающих сахарным диабетом и нейропатией.

Нарушения ощущения гипогликемии. Одним из серьезных последствий

развития автономной нейропатии у больных СД 1 типа является "отсутствие ответной реакции на гипогликемию", при которой исчезают вегетативные симптомы, предупреждающие о гипогликемии. У таких больных необходима большая осторожность при проведении интенсивной терапии инсулином из-за опасности тяжелых гипогликемий, так как имеется и сопутствующее нарушение контррегуляции глюкозы.

Лечение диабетической нейропатии.

Первое направление - это достижение оптимального уровня гликемии и гликированного гемоглобина. Необходимо помнить, что для того чтобы проявились положительные клинические эффекты контроля сахарного диабета при нейропатии необходимо достижение оптимального уровня гликированного гемоглобина как минимум на протяжении 6 месяцев.

Второе направление - обучение пациента и его родственников предупреждению осложнений ДН и прежде всего диабетической стопы и язв (ношение специальной обуви и использование специальных прокладок, предупреждение порезов и уколов, обработка ног специальным кремом, измерение температуры воды перед купанием).

Лечение болевого синдрома при ДН базируется на представлении о том, что в основе болевого синдрома лежит импульсация из добавочных демиелинизированных волокон, которая провоцирует эктопическую импульсацию. Эктопическая импульсация резко повышается при активации симпатической нервной системы. В этих случаях достаточно эффективным оказывается назначение карбамазепина или фенитоина, которые подавляют передачу патологических эктопических импульсов, повышая стабильность клеточных мембран.

«Жгучая» постоянная боль может быть уменьшена при назначении антидепрессантов, которые повышают уровень серотонина в нисходящих противоболовых нервных путях. Часто используется амитриптилин, хотя имеются данные о большей эффективности доксемина в связи с наличием у него более выраженной холинергической активности. Начальные дозы этих препаратов составляют 10-25 мг на ночь. В дальнейшем суточные дозы препаратов повышаются постепенно, и необходимо помнить о том, что высокие дозы препаратов часто оказываются слабее среднетерапевтических.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

На сегодняшний день имеются две группы средств: препараты тиоктовой (α-липоевой) кислоты и витамины группы В.

Эффективность препаратов тиоктовой кислоты (тиоктацид, берлитион) связана с тем, что она является коэнзимом ключевых ферментов цикла Кребса, и подтверждено многочисленными экспериментальными данными. Согласно одной из концепций, окислительный стресс является ключевым в развитии диабетической нейропатии. Тиоктовая кислота, как физиологический антиоксидант, уничтожает избыточные радикалы. Кроме того, она способна предотвращать образование конечных продуктов гликирования, которые играют ключевую роль в развитии нейропатии и других осложнений СД. Дополнительным плюсом в механизме действия тиоктовой кислоты является ее четко зафиксированный эффект на утилизацию глюкозы. Предварительные исследования показали снижение инсулинорезистентности у больных СД 2 типа, получавших тиоктацид. Помимо улучшения эндоневрального кровотока, тиоктовая кислота усиливает выделение фактора роста нерва, а также

ускоряет рост нерва после его перерезки или сдавления, что было показано в экспериментах на животных.

ВОЗДЕЙСТВИЕ ТИОКТАЦИДА НА ПАТОГЕНЕЗ НЕЙРОПАТИИ

- оказывает нейропротективное действие,
- улучшает эндоневральный кровоток,
- уменьшает окислительный стресс (универсальный антиоксидант),
- предотвращает образование конечных продуктов гликирования,
- способствует утилизации глюкозы тканями (в том числе мышечной и нервной), преодолевая инсулинорезистентность,
- нормализует липидный обмен,
- улучшает энергетический баланс и способствует синтезу АТФ,
- восстанавливает проводимость по нерву, в т.ч. и в вегетативной нервной системе.

Терапевтическая эффективность тиоктацида (тиоктовой кислоты) была убедительно доказана в крупномасштабном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании ALADIN. Это исследование было проведено в 38 амбулаторных центрах Германии на больных 2 типом СД с клиническими признаками симметричной дистальной нейропатии. Было продемонстрировано, что клиническое улучшение при введении тиоктацида в дозах 1200 и 600 мг начинается уже с 5-го дня и постепенно нарастает. К концу исследования были получены статистически достоверные данные терапевтической эффективности препарата в дозах 1200 и 600 мг/сут: у больных уменьшалась боль, жжение, парестезии, онемение. Однако, так как частота побочных эффектов возрастала при применении 1200 мг, исследование определило 600 мг как оптимальную дозировку для внутривенной терапии тиоктовой кислотой, при этой дозе уровень эффективности был оптимальным, а показатели побочных эффектов соответствовали таковым в группе плацебо.

Терапевтическая эффективность тиоктацида при вегетативной нейропатии была подтверждена исследованием DECAN. При длительном наблюдении 73 пациентов было отмечено, что пероральная терапия тиоктовой кислотой (800 мг ежедневно на протяжении четырех месяцев) значительно улучшала функциональные параметры кардиальной нервной системы.

Представляется необходимым выделить основные клинические эффекты тиоктовой кислоты.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТИОКТАЦИДА

- быстро и эффективно снимает боли, жжение и онемение в конечностях,
- положительно влияет на симптомы вегетативной нейропатии,
- уменьшает риск внезапной смерти,
- предотвращает угрозу ампутации,
- улучшает качество жизни,
- хорошо переносится пациентами,
- не требует регулирования дозы,
- хорошо всасывается из желудка даже при желудочно-кишечной нейропатии.

Дозировка и способ применения тиоктацида.

Лечение тиоктацидом необходимо начинать с внутривенных инфузий препарата. Суточная доза составляет 1 ампулу тиоктацида 600 (что соответствует 600 мг α-липоевой кислоты) 1 раз в сутки в течение 3 недель (3 упаковки - 15 ампул тиоктацида 600). Препарат вводят внутривенно, медленно, предварительно его разводят в 100-250 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Затем

назначается поддерживающая пероральная терапия по 600 мг тиоктацида 1 раз в день за 30-45 минут до завтрака (биодоступность снижается на 25% при приеме тиоктовой кислоты во время еды) в течение 2-3 месяцев. Применение данной схемы лечения позволяет добиться клинической эффективности при диабетической полинейропатии.

Побочные реакции.

В целом тиоктацид при внутривенном введении хорошо переносится пациентами. Редко возможно чувство жара во время инфузий в соответствующей конечности, болевые ощущения и "чувство тяжести" по ходу вены, незначительное покраснение кожи покровов в месте введения препарата. Препарат показал **устойчиво хорошую** общую переносимость.

В результате улучшения усвоения глюкозы тканями у пациентов СД может снизиться сахар крови. Поэтому необходим его тщательный контроль. Во избежание гипогликемии у некоторых больных может быть снижена доза вводимого инсулина или сахароснижающих таблеток.

Во время лечения тиоктацидом следует воздержаться от употребления алкоголя, так как алкоголь и его метаболиты снижают терапевтическую эффективность препарата.

Свою эффективность в лечении диабетических нейропатий показали препараты витамина В, содержащие бенфотиамин. Последний, в отличие от водорастворимых препаратов группы В, является липофильным, и поэтому в 10 раз лучше всасывается в ЖКТ и легче попадает в нервную ткань. Образующийся из бенфотиамина внутри клеток биологически активный тиамин метаболизируется и таким образом становится коферментом. Драже мильгамма-100 содержит 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина гидрохлорида. Препарат для инъекций "мильгамма-N" вводят по 2 мл глубоко внутримышечно. В дальнейшем - делают по 2-3 инъекции в неделю, после чего переходят на прием "мильгамма-100" по 1 драже ежедневно.

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Симптоматическая терапия сенсомоторной нейропатии

Диабетическая нейропатия часто сопровождается болью. Уменьшение гипергликемии может привести к ослаблению симптомов полинейропатии. Боль плохо поддается лечению. При хронических нейропатически обусловленных болях важна хорошая психотерапия, а при моторных нарушениях - адекватная физиотерапия. Некоторое облегчение приносят вихревые ванны, теплые компрессы, покой, специальные ортопедические стельки.

Из фармакологических средств чаще всего используются ненаркотические анальгетики - аспирин, баралгин, комбинированный противовоспалительный препарат амбене. Назначают противосудорожные средства (карбамазепин, дифенин), антидепрессанты (амитриптилин), однако часто соотношение эффективности и побочных влияний этих препаратов неблагоприятно. Для лечения судорог ног можно использовать препараты магния. Традиционное лечение вазоактивными препаратами не получило убедительных доказательств их эффективности. В отдельных случаях улучшение отмечается при использовании мазей - эссавен-гель, гепальпан, травмон-гель, которые наносят на кожу голеней, стоп и втирают, повторяя процедуру 2 раза в день. Нейропатии, обусловленные ущемлением нервов, часто поддаются микронейрохирургической декомпрессии. Вредные факторы, такие как алкоголь, никотин и другие должны быть обязательно исключены.

Симптоматическая терапия автономной нейропатии

Гастропарез, осложняющийся гипогликемиями - хорошие результаты показаны при применении мотилиума и церукала (метоклопрамида). Прием жидкости до и во время еды ускоряет всасывание углеводов. При постпрандиальных гипогликемиях перед едой рекомендуется выпить сахаросодержащий напиток (сок). Интервал между едой и инъекциями инсулина следует сократить.

Диарея - доксицилин (полусинтетический антибиотик группы тетрациклинов) эффективен в 50% случаев, возможно назначение и других антибиотиков с широким спектром действия. Балластные вещества и/или лоперамид (имодиум) назначается в небольших дозах. Необходимо исключить передозировку сахарозаменителей.

Запоры - нарушение моторики желудочно-кишечного тракта может быть результатом плохой компенсации диабета и эксикоза. Эффективным может оказаться пиридостигмин (местинон, калимин форте) 60 мг 1-4 раза в день. Этот препарат - антихолинэстеразное средство. Оказывает не прямое холиномиметическое действие за счет обратимого ингибирования холинэстеразы и потенцирования действия эндогенного ацетилхолина. Улучшает нервно-мышечную передачу, усиливает моторику ЖКТ, повышает тонус мочевого пузыря, бронхов, секрецию экзокринных желез, вызывает брадикардию.

Слюнотечение - при вегетативной дисфункции центральная стимуляция слюнных желез может выходить из-под контроля. Эффекта можно добиться назначением небольшой дозы клофелина.

Атония мочевого пузыря - лечение включает в себя катетеризацию мочевого пузыря, использование парасимпатикомиметиков, обучение комплексу упражнений, направленных на улучшение опорожнения пузыря. Иногда бывает необходимым выполнять резекцию шейки мочевого пузыря. В дальнейшем недержания мочи не наблюдается, так как наружный сфинктер иннервируется срамным нервом, относящимся к соматической, а не автономной системе.

Ортостатическая гипотензия - при отсутствии противопоказаний возможно обильное питье, контрастный душ, эластичные чулки. Если нет нефропатии, то можно увеличить прием пищевой соли. С кровати и стула пациенту необходимо вставать медленно. При безуспешности таких мероприятий назначают минералокортикоиды - флюдрокортизон (кортинэфф) по 1 таблетке 1 раз в день.

Эректильная дисфункция - для лечения используется виагра (силденафил цитрат, при СД этот препарат применяют в дозах 50 или 100 мг, менее эффективен каверджект (альпростадил) и использование фаллопротезов.

Широкий спектр клинических проявлений диабетической нейропатии требует от эндокринологов и невропатологов хорошего знания симптомов и синдромов, характеризующих это осложнение сахарного диабета. Только своевременное, на ранних этапах, и правильное лечение этого грозного осложнения диабета с использованием патогенетических препаратов (тиоктацид) позволяет избежать гибели нервных волокон, а следовательно, потери трудоспособности, ранней инвалидизации и смерти больного, поздних осложнений сахарного диабета.

Литература:

1. М.И.Балаболкин. Эндокринология. М., 1998 г.
2. И.А.Строков, А.С.Аметов, Н.А.Козлова, И.В.Галеев. Клиника диабетической

невропатии //Русский медицинский журнал. –1998. - N12. – С. 797-880.

3. И.А.Строков, Н.А.Козлова,Ю.В.Мозолевский,С.П.Мясоедов,Н.Н.Яхно. Эффективность внутривенного введения триметамоловой соли тиоктовой (α-липоевой) кислоты при диабетической невропатии //Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. – 1999. – N 6. – С. 18-22.

4. М.Б.Анциферов, Г.Р.Галстян, А.Ю.Токмакова. Алгоритмы диагностики, лечения и профилактики синдрома диабетической стопы //Лечащий врач. –1998. - №2.

5. Г.Р.Галстян. Синдром диабетической стопы //Новый медицинский журнал. –1998. - №3.