https://doi.org/10.17116/jnevro201811841113-120

Диабетические и недиабетические полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом

Л.Т. АХМЕДЖАНОВА, А.Н. БАРИНОВ*, И.А. СТРОКОВ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, Россия

Диабетическая полинейропатия является наиболее частым осложнением сахарного диабета (СД). Однако у пациентов с СД могут встречаться и другие типы полинейропатий, которые очень важно вовремя распознать и назначить соответствующее лечение. Наиболее частой недиабетической полинейропатией у пациентов с СД является хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия. В статье обсуждаются классификация, клинические особенности диабетических и недиабетических полинейропатий, современные методы диагностики и подходы к лечению.

Ключевые слова: *диабетическая полинейропатия, проксимальная диабетическая амиотрофия, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, тиоктовая кислота, витамины группы В, пентасинергия, мильгамма.*

Diabetic and non-diabetic neuropathies in patients with diabetes mellitus

L.T. AKHMEDZHANOVA, A.N. BARINOV, I.A. STROKOV

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Diabetic polyneuropathy is the most often complication of diabetes mellitus. However, patients with diabetes may have other neuropathies, which need to be recognized and treated. Chronic nnflammatory demyelinating polyneuropathy is the most common non-diabetic polyneuropathy in patients with diabetes. The article discusses the classification, clinical features of diabetic and nondiabetic polyneuropathies, modern methods of diagnosis and approaches to treatment.

Keywords: *diabetic neuropathy, proximal diabetic amyotrophy, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, thioctic acid, vitamins B, pentasynergy, milgamma.*

Диабетическая полинейропатия (классификация и клинические формы)

Диабетическая полинейропатия (ДПН) — заболевание, характеризующееся наличием симптомов и признаков нарушения функции периферических нервов у больных, страдающих сахарным диабетом (СД), при исключении других причин полинейропатии. ДПН является наиболее частым осложнением СД и, в зависимости от выраженности симптомов, может существенно снижать качество жизни пациентов. Частота ДПН варьирует в широких пределах, что связано с разными методами диагностики заболевания. В среднем ДПН развивается через 5 лет после начала СД 1-го типа (СД1) и наблюдается 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 [1].

ДПН представляет собой гетерогенную группу полинейропатий, различных по клиническим проявлениям, течению и патогенезу. Выделяют: 1) *генерализованные полинейропатии:* нейропатии с преимущественным поражением тонких нервных волокон, нейропатии с преимущественным поражением толстых нервных волокон, автономные нейропатии; 2) *фокальные нейропатии:* мононейропатии (нейропатия краниальных нервов, нейропатия нервов верхних и нижних конечностей) и множественные мононейропатии; 3) *радикулопатии и радикулоплексопатии* (шейная и пояснично-крестцовая радикулоплексопатия, грудная радикулопатия) [2, 3].

Наиболее частым типом ДПН (75%) является хроническая дистальная симметричная сенсомоторная ДПН. У пациентов с ДПН с преимущественным поражением толстых нервных волокон наблюдаются онемение, покалывание, ощущение «надетого носка», сенситивная атаксия, снижение или отсутствие ахилловых рефлексов. В отдельных случаях может отмечаться слабость в мышцах-разгибателях стоп, однако в целом мышечная слабость не является характерным симптомом для генерализованной дистальной ДПН. У больных с ДПН с преимущественным поражением тонких нервных волокон основным клиническим симптомом является нейропатическая боль, проявляющаяся жжением, покалыванием, стреляющими болями. Болевая ДПН наблюдается не менее чем у 25% пациентов с ДПН, и боль может быть первым симптомом заболевания. Автономная диабетическая нейропатия

© Коллектив авторов, 2018

*e-mail: rusiaspim@gmail.com

встречается у 60% пациентов с СД с длительностью заболевания более 5 лет [4]. Чаще поражение вегетативных волокон сочетается с поражением тонких нервных волокон. При автономной диабетической нейропатии могут поражаться любые органы и системы: сердечно-сосудистая, гастроинтестинальная, мочеполовая. Наиболее опасной формой является кардиальная автономная нейропатия (КАН). Проявлениями КАН являются: тахикардия покоя, фиксированный пульс, ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, аритмии, внезапная остановка сердца во время оперативного вмешательства, синдром апное во сне. Автономная диабетическая нейропатия отличается «коварством», так как длительно протекает бессимптомно, но увеличивает риски внезапной смерти, развития инфарктов и инсультов у пациентов с СД [5]. Наиболее часто встречается смешанная форма ДПН с сочетанным поражением тонких, толстых и вегетативных нервных волокон.

На сегодняшний день основным инструментальным методом диагностики ДПН является электронейромиографическое (ЭНМГ) исследование. При ДПН необходимо исследовать двигательные и чувствительные волокна на руках и ногах (например, икроножный, малоберцовый и большеберцовый нервы на ногах и срединный нерв на руках). При симметричной ДПН достаточно исследования нервов с одной стороны. Наиболее ранним ЭНМГ-признаком ДПН является аксональное поражение икроножного нерва с последующим снижением скорости распространения возбуждения (СРВ) по мере прогрессирования заболевания. Признаки сегментарной демиелинизации в виде значительного снижения СРВ, блоков проведения возбуждения или выпадения F-волн для ДПН не характерны.

Фокальные формы ДПН. По патогенезу и характеру поражения периферических нервов различают две группы фокальных ДПН. 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). Эти заболевания развиваются постепенно. Значимых отличий в отношении тяжести симптомов и функциональных нарушений между пациентами с туннельными нейропатиями с СД и без СД не отмечено [6].

Мононейропатии нередко протекают бессимптомно, а также могут сочетаться с классической дистальной симметричной ДПН, что затрудняет их своевременную диагностику. Нередко фокальные нейропатии верхних конечностей предшествуют развитию генерализованной ДПН и могут быть первыми симптомами СД. Так, синдром запястного канала (СЗК) является ранним осложнением СД, развивающимся в первые 5 лет заболевания. Описаны фокальные нейропатии и у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе [7]. При СД вследствие гипергликемии в периферических нервах происходит нарушение аксонального транспорта в нервном волокне и другие биохимические изменения в аксоне [6]. Поэтому нервы становятся более уязвимыми в анатомически узких местах и при небольшом внешнем воздействии (сдавление, натяжение) развивается их субклиническое или клиническое повреждение. Наиболее распространенной фокальной ДПН является нейропатия срединного нерва с компрессией на уровне запястного канала — СЗК. Частота развития СЗК возрастает по мере увеличения продолжительности СД: 28% случаев СЗК в дебюте СД и 62,5% — у пациентов с продолжительностью заболевания 14,5 года [7, 8]. При ЭНМГ-исследовании выявляются признаки локального поражения нервов в виде увеличения дистальной (резидуальной) латенции или локального снижения СРВ. Фокальные нейропатии у пациентов с СД встречаются настолько часто, что могут рассматриваться как электрофизиологические маркеры ДПН [6]. Так, субклиническая нейропатия локтевого нерва была диагностирована в 34% случаев.

Перспективным методом диагностики туннельных нейропатий является ультразвуковое исследование (УЗИ) периферических нервов. У пациентов с СД при УЗИ было выявлено 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 [8].

Вторая группа фокальных нейропатий — 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. Острое развитие у пациента с СД множественной мононейропатии требует исключения системного васкулита. Если у пациента с СД отмечаются рецидивирующие мононейропатии с хорошим спонтанным восстановлением, то необходимо провести дифференциальную диагностику с учетом наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления и направить пациента на генетическое обследование.

Непростой для диагностики представляется 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 сплетения. Чаще ПДА встречается у мужчин, страдающих СД2, но описаны случаи развития ПДА и у женщин [9]. 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, и 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. Ахилловы рефлексы также могут быть снижены вследствие вовлечения дистальных мышц или сопутствующей ДПН. Чувствительные нарушения непостоянны и представлены гипестезией на передней поверхности бедра или в дистальных отделах ног вследствие сопутствующей ДПН. Часто происходит снижение массы тела [5]. Иногда наблюдается двустороннее поражение корешков и сплетений с развитием «диабетической параплегии». Наряду с болевыми формами изредка встречаются и безболевые формы ПДА. При исследовании цереброспинальной жид-

кости (ЦСЖ) может отмечаться повышение белка более 1 г/л. При ЭНМГ-исследовании преобладают признаки аксонального поражения нервов.

Недиабетические полинейропатии

У пациентов с СД, наряду с диабетическими, могут развиться и другие формы полинейропатий, например аутоиммунные воспалительные, наследственные, токсические. Также может наблюдаться сочетание вышеперечисленных полинейропатий с ДПН, что существенно усложняет постановку диагноза, так как полинейропатии «накладываются» друг на друга. А несвоевременная диагностика сопутствующих курабельных полинейропатий приводит к снижению эффективности лечения, инвалидизации и ухудшению качества жизни пациентов. Так, частота недиабетических полинейропатий у пациентов с СД варьирует от 10 до 26% [5]. Согласно результатам детального обследования 100 пациентов с СД1 и СД2 [8], у 23 пациентов были выявлены другие типы полинейропатий, кроме диабетической. Среди них 1-е место занимала хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП). У 5 пациентов была диагностирована алкогольная полинейропатия (АПН), из них у 3 наблюдалось сочетание ДПН и АПН. У 4 пациентов множественная мононейропатия была обусловлена системным васкулитом (узелковый периартериит, подтвержденный морфологически). Парапротеинемические полинейропатии были выявлены у 3 пациентов, из них у одного наблюдалось развитие дыхательной недостаточности с летальным исходом (макроглобулинемия Вальденстрема). Также было выявлено по одному случаю наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления, мультифокальной моторной нейропатии, лучевой полинейропатии, полинейропатии вследствие дефицита витамина B_{12}, ВИЧ-ассоциированной полинейропатии, нейропатии с сопутствующей дистрофической миотонией.

Чаще всего среди недиабетических полинейропатий у пациентов с СД встречается ХВДП. Высокая распространенность ХВДП у пациентов с СД подтверждается тем фактом, что в одной из ранее предложенных классификаций ДПН был выделен вариант ДПН, ассоциированный с ХВДП [20]. По данным разных авторов [5, 8, 10], частота ХВДП среди пациентов с СД варьирует в широких пределах: от 4,3 до 30%. Такой разброс может быть объяснен трудностями одновременной диагностики двух отличающихся по клинической картине и диагностическим критериям полинейропатий. Наиболее масштабной эпидемиологической работой является анализ базы более 100 млн пациентов [10], который показал, что частота ХВДП у пациентов без СД составляет 6:100 000, а у пациентов с СД — 54:100 000 (в 9 раз чаще).

ХВДП развивается в результате аутоиммунного поражения миелиновой оболочки периферических нервов. Классический вариант ХВДП характеризуется преимущественно проксимальной симметричной мышечной слабостью, снижением рефлексов и чувствительными расстройствами с преобладанием глубоких нарушений, прогрессирующими более 2 мес. Наряду с классической формой ХВДП выделены так называемые атипичные формы, к которым относятся изолированные сенсорная и моторная формы, смешанная сенсорно-моторная форма, изолированное поражение сплетения или нервов одной конечности [11]. При ЭНМГ-исследовании выявляются достоверные признаки демиелинизации: снижение СРВ, увеличение дистальной латенции, увеличение латентности F-волны, БПВ. Дополнительными критериями, поддерживающими диагноз ХВДП, являются: повышение белка в ЦСЖ, накопление контраста и/или гипертрофия корешков плечевого, пояснично-крестцового сплетений, конского хвоста, объективное клиническое улучшение на фоне иммуномодулирующей терапии, морфологическое исследование икроножного нерва с выявлением признаков демиелинизации и воспалительной клеточной инфильтрации.

Как заподозрить ХВДП у пациента с СД? Принципиальным отличием ХВДП от ДПН является преобладание двигательных нарушений над чувствительными, наличие именно симметричной проксимальной мышечной слабости, большее поражение проводников глубокой чувствительности по сравнению с поверхностной, нередко с развитием сенситивной атаксии. Поэтому появление у пациента с СД симметричной проксимальной мышечной слабости является своего рода «красным флажком» и требует исключения в первую очередь ХВДП.

Классический вариант ПДА, который также проявляется проксимальной мышечной слабостью, легко отличить от ХВДП благодаря выраженному нейропатическому болевому синдрому, который редко наблюдается при ХВДП. А безболевая форма ПДА, особенно при двусторонней симптоматике, клинически схожа с классическим или атипичным вариантом ХВДП. Однако между ними есть и принципиальные различия. Проксимальная диабетическая амиотрофия имеет монофазное течение с хорошим восстановлением даже при отсутствии иммуносупрессивной терапии, тогда как для ХВДП самостоятельное излечение не характерно. При ХВДП чаще наблюдается рецидивирующее или прогрессирующее течение. Дифференциальный диагноз основывается на ЭНМГ-исследовании **(см. таблицу)**. При обеих формах полинейропатии может наблюдаться повышение белка в ЦСЖ, но при ХВДП отмечается, как правило, существенное его повышение (до 1,5—2 г/л и более), а при ПДА он повышен незначительно (до 1,2 г/л) [5]. В целом анализ ЦСЖ является слабым инструментом для дифференциального диагноза между ДПН и ХВДП. Так, среди 100 пациентов с СД у 50% отмечалось незначительное повышение белка в ЦСЖ (более 0,5 г/л). В то же время у 2 пациентов с СД и ХВДП этот показатель соответствовал норме. Отсутствие белково-клеточной диссоциации (БКД) в ЦСЖ наблюдается у 50% пациентов с атипичными формами ХВДП [10].

Конфокальная микроскопия роговицы (КМР) представляет собой перспективный метод ранней диагностики нейропатии тонких нервных волокон, в частности ДПН, поскольку является быстрым и неинвазимным. При КМР у пациентов с демиелинизирующими ПНП (ХВДП, мультифокальная моторная нейропатия, моноклональная гаммапатия неясного значения) было выявлено, что снижение плотности волокон корнеальных нервов, плотность ветвей и длина волокон были связаны с инфильтрацией клеток Лангерганса и коррелировали со степенью неврологического дефицита [12]. Необходимы дальнейшие исследования и, возможно, в будущем метод КМР также можно будет использовать для дифференциального диагноза между ХВДП и ДПН.

В настоящее время активно ведутся исследования, направленные на поиск специфических серологических

Сравнительная таблица ДПН, ХВДП и ХВДП, ассоциированной с СД [21]

Критерий	ДПН	ХВДП	ХВДП, ассоциированная с СД
Клинические симптомы	Раннее вовлечение тонких нервных волокон, боль, дизестезия, онемение. Признаки автономной нейропатии. Прогрессирование в течение нескольких лет	Симметричная проксимальная и дистальная слабость, снижение глубокой чувствительности, снижение/отсутствие сухожильных рефлексов. Преобладание двигательных расстройств над чувствительными. Прогрессирование в течение нескольких месяцев	Клинические симптомы ХВДП. Более пожилые пациенты. Короткое течение СД. Хороший контроль уровня глюкозы в крови
Диагностика	ЭНМГ: поражение моторных и сенсорных волокон, легкое снижение СРВ. ЦСЖ: уровень белка может быть незначительно повышен	ЭНМГ: соответствие критериям, предложенным EFNS/PNS. ЦСЖ: повышение уровня белка в крови (часто). МРТ, УЗИ сплетений, нервов: неравномерное утолщение, повышение МР-сигнала. Биопсия икроножного нерва: воспалительные изменения	ЭНМГ: СРВ <70% от НГН, ДЛ >150% от ВГН, БПВ >50% падения амплитуды М-ответа, дисперсия дистальной амплитуды М-ответа. ЦСЖ: неспецифические изменения по сравнению с ДПН; но повышение уровня белка более 1 г/л не характерно для СД. Биопсия икроножного нерва: воспалительные изменения
Лечение	Симптоматическое. Контроль уровня глюкозы в крови (уменьшает прогрессирование при СД1, но неэффективно при СД2). Иммунная терапия неэффективна	Внутривенное введение IgG, ГКС, плазмаферез. В рефрактерных случаях: циклофосфамид или ретуксимаб	Внутривенное введение IgG, плазмаферез. Избегание назначения ГКС. В рефрактерных случаях: циклофосфамид или ретуксимаб

Примечание. ДЛ — дистальная латенция; НГН — нижняя граница нормы; ВГН — верхняя граница нормы.

маркеров ХВДП, которые позволили бы диагностировать хронические аутоиммунные нейропатии, в частности у пациентов с СД, и проводить дифференциальный диагноз с атипичными формами ДПН [13].

В литературе встречается описание случаев синдрома Гийена—Барре (СГБ), частой формы аутоиммунной полинейропатии с острым началом, у пациентов с СД [14]. В отличие от ХВДП, при СГБ нарастание симптомов наблюдается в сроки до 4 нед. У пациентов с СД диагностика СГБ может быть затруднена наличием аксональных форм заболевания. Тогда дифференциальный диагноз должен быть основан в первую очередь на клинической картине (быстро прогрессирующий восходящий тетрапарез). Иногда развитию аксональных вариантов СГБ предшествуют кишечные инфекции. Своевременная диагностика СГБ у пациентов с СД является исключительно важной, поскольку такие пациенты должны быть срочно госпитализированы в отделение интенсивной терапии в связи с возможным развитием дыхательных нарушений. Следует помнить о том, что ХВДП в 15% случаев также может иметь острое начало [10].

Метформин является препаратом первого выбора в лечении СД. Известно, что метформин вызывает дефицит витамина B_{12}, причем с увеличением длительности приема препарата возрастает степень тяжести дефицита витамина B_{12} [15]. В то же время дефицит витамина B_{12} является нередкой причиной развития дистальной сенсорно-моторной нейропатии. Результаты исследования [16], в которое были включены 86 пациентов с СД2, показали, что дефицит витамина B_{12} наблюдался у 38,4% больных, полинейропатический синдром — у 33,7%. Однако авторы не выявили достоверных различий в уровне витамина B_{12} между группами с полинейропатией и без нее. Кроме того, по результатам двух других исследований [17, 18] было отмечено, что у пациентов с СД2, длительно принимающих метформин, достоверно чаще встречалась полинейропатия и степень ее тяжести согласно Торонтской шкале оценки нейропатии достоверно коррелировала с дозировкой и длительностью приема метформина. Таким образом, пациенты, продолжительное время принимающие метфомин, имеют повышенный риск развития дефицита витамина B_{12} и, соответственно, риск развития B_{12}-дефицитной полинейропатии.

Следует отметить, что дистальная симметричная преимущественно сенсорная ДПН не имеет каких-либо специфических симптомов и признаков в сравнении с другими симметричными сенсорными полинейропатиями. Поэтому для исключения других причин развития полинейропатии у пациентов с СД необходимо провести следующие дополнительные методы обследования: 1) определение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТ); 2) определение гормонов щитовидной железы (Т4 и ТТГ); 3) иммуноэлектрофорез белков сыворотки крови и мочи; 4) определение уровня витамина B_{12} в крови.

Лечение диабетических и недиабетических полинейропатий

Компенсация нарушений углеводного обмена у пациентов с СД имеет первоочередное значение, так как она замедляет развитие всех осложнений диабета, включая нейропатии. В случае развития у больного с СД недиабетической полинейропатии адекватная сахароснижающая терапия препятствует дополнительному повреждению нервного волокна и снижает резистентность к фармакотерапии, вызванную неферментативным гликированием белков-рецепторов с изменением их третичной пространственной конфигурации и способности связываться с активным центром действующего вещества препарата. Сле-

дует помнить, что до 50% ДПН могут протекать бессимптомно, однако они оказывают несомненное негативное влияние на течение и прогноз других полинейропатий, наблюдающихся у пациента с СД [3]. Однако оптимизация контроля уровня глюкозы в крови позволяет предотвратить или замедлить прогрессирование ДПН только при СД1, но не при СД2.

Лечение диабетических и недиабетических полинейропатий должно включать в себя препараты, блокирующие основные пути повреждения периферических нервов и стимулирующие регенеративные нейропластические процессы: антиоксиданты, нейротропные комплексы витаминов группы В (например, мильгамма), антихолинэстеразные препараты.

Гипергликемия запускает каскад метаболических и сосудистых нарушений, приводящих к ДПН. Окислительный стресс, усиленное образование конечных продуктов гликозилирования, активация перекисного окисления липидов, индуцибельной NO-синтазы приводят к избыточному образованию свободных радикалов — молекул, обладающих повышенной реагентной способностью. Свободные радикалы нарушают целостность клеточных структур, в первую очередь эндотелия, вызывая эндоневральную гипоксию и, как следствие, развитие нейропатии. Активность антиоксидантной системы организма (в частности, супероксиддисмутазы, каталазы, глютатиона и др.) у пациентов с ДПН снижена. Для преодоления окислительного стресса необходимо применение экзогенных антиоксидантов. Первое место среди антиоксидантов и препаратов, использующихся для патогенетического лечения ДПН, занимает альфа-липоевая (тиоктовая) кислота, эффективность которой была доказана в нескольких контролируемых клинических исследованиях (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY I, SYDNEY II, NATHAN II), а также одном метаанализе [19, 20]. Улучшение у больных с ДПН при назначении тиоктовой кислоты было отмечено по шкале общей оценки симптомов (Total Symptom Score — TSS) как в отношении позитивной нейропатической симптоматики (боль, жжение, онемение и парестезии), так и негативной симптоматики (снижение чувствительности, рефлексов на ногах и силы мышц стоп), а также по данным ЭНМГ-исследования.

В первые сутки терапии оптимальным считается внутривенное капельное введение тиоктовой кислоты. Тиогамма назначается в дозировке 600 мг в виде готового раствора объемом 50 мл в течение 15 сут с последующим приемом 600 мг препарата в виде таблеток 1 раз в сутки за 30—40 мин до еды в течение 2—12 мес в зависимости от исходной степени тяжести ДПН.

Витамины группы В применяются в качестве патогенетической терапии как диабетических, так и недиабетических нейропатий. Применение нейротропных (способствующих регенерации нерва) комплексов витаминов группы В улучшает скорость проведения нервного импульса, ускоряет репаративные процессы в периферическом нерве, стимулирует адаптивную нейропластичность и снижает выраженность болевого синдрома.

Фармакологическое и нейробиологическое взаимодействие пяти активных компонентов нейротропного комплекса мильгамма (тиамина гидрохлорид 100 мг, пиридоксина гидрохлорид 100 мг, цианокобаламин 1 мг, лидокаина гидрохлорид 20 мг, калия гексацианоферрат) можно определить, как пентасинергию:

1) усиление опиоидной, норадренергической и серотонинергической антиноцицептивной активности;

2) повышение активности глутаматдекарбоксилазы — увеличение синтеза ГАМК из глутамата;

3) уменьшение нейрогенного воспаления, восстановление структуры и функции нервов;

4) трансметилирование гомоцистеина в метионин, восстановление сфингозина и фосфатидилхолина мембран нервов;

5) пролонгирование НПВП-индуцированного блокирования синтеза медиаторов воспаления.

Одновременное применение тиамина (B_1), пиридоксина (B_6) и цианокобаламина (B_{12}) стимулирует аксоплазматическую часть транспорта структурных элементов мембраны или миелиновой оболочки, например холина. Тиамин способствует ремиелинизации через активацию фосфолипазы А. В результате усиливается гидролиз эфиров жирных кислот. Кроме того, посредством усиления энергообеспечения (аденозинтрифосфат) поддерживается аксоплазматический транспорт, что особенно важно для восстановления трофической функции нерва у пожилых пациентов. Пиридоксин участвует в синтезе транспортных белков и сфингозина (структурный элемент мембраны нервного волокна) и нейромедиаторов антиноцицептивной системы (серотонин, норадреналин). Цианокобаламин обеспечивает доставку жирных кислот в клеточную мембрану и миелиновую оболочку. Витамин B_{12} способствует не только ремиелинизации (за счет активации трансметилирования, обеспечивающей синтез фосфатидилхолина — важного компонента мембраны нервных клеток), но и снижению интенсивности болевого синдрома (за счет собственного антиноцицептивного действия). В литературе обсуждается собственное антидепрессивное действие высоких доз витаминов группы В [21, 22], результаты исследований [23, 24] показали усиление активности антидепрессантов при длительной адъювантной терапии витаминами группы В.

Добавление к раствору мильгаммы 20 мг лидокаина не только обеспечивает безболезненность внутримышечного введения и способствует повышению комплаентности лечения, но и может модулировать активность ноцицептивной системы за счет ингибирующего системного действия низких доз этого анестетика на вольтажзависимые натриевые (NaV 1.4, 1.7 и 1.8) и калиевые (TASK-2) каналы, α-субъединицы Gq-протеинсвязанных и мускариновых (м1 и м3) рецепторов, а также за счет подавления обратного захвата глицина [25—28]. Этим обусловлено относительно безопасное снижение нейрогенного воспаления и гипералгезии при нейропатических болевых синдромах при введении мильгаммы. Высокие дозы лидокаина (при внутривенном введении) способны дополнительно блокировать кальциевые каналы и NMDA-рецепторы, но при этом вызывают серьезные побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы.

Добавление в мильгамму калия гексацианоферрата стабилизирует раствор, делая возможным совмещение витаминов B_1, B_6 и B_{12} с лидокаином. Инъекционное введение мильгаммы позволяет преодолеть синдром мальабсорбции и достичь терапевтической концентрации метаболитов тиамина, пиридоксина и цианокобаламина в плазме. Назначение мильгаммы также наиболее оправдано у пациентов с дефицитом витамина B_{12}, длительно принимающих метформин. Однако длительное введение циано-

кобаламина нецелесообразно в связи с его способностью депонироваться в тканях печени и селезенки. Именно поэтому после короткого курса внутримышечного введения мильгаммы (от 5 до 15 инъекций в зависимости от выраженности болевого синдрома и степени неврологического дефицита) рекомендуется продолжить патогенетическую терапию нейротропными комплексами, не содержащими витамин B_{12}. К таковым относятся раствор нейрогаммы или таблетки мильгамма композитум и бенфогамма, которые содержат бенфотиамин, также продемонстрировавший свою эффективность в лечении ДПН [29]. Лечение продолжается не менее 6 нед и отменяется после достижения значимого регресса дефицитарных нейропатических расстройств.

Лечение диабетических мононейропатий, помимо патогенетической терапии, может включать в себя лечебные блокады с анестетиком в область компрессии нерва. Если в течение 2—3 мес комплексное консервативное лечение не дает эффекта, обсуждается вопрос о нейрохирургическом оперативном вмешательстве с целью декомпрессии нерва. По данным исследований [5], исход хирургической операции по поводу тоннельной нейропатии у пациентов с СД менее успешен, чем у больных без СД.

Было проведено исследование [30], посвященное сравнительной оценке эффективности таких методов лечения у пациентов с СД и тоннельными нейропатиями, как: 1) аппликации димексида и новокаина на область тоннеля; 2) лечебные блокады запястного и кубитального каналов с дексаметазоном (4 мг) и новокаином (1 мл 0,5% раствора); 3) внутривенное капельное введение 600 мг препарата α-липоевой кислоты (тиогамма, «Верваг Фарма», Германия) в течение 10 сут. Наиболее частым симптомом заболевания было онемение в виде «одеревенения» пальцев и кистей рук. Во всех группах выявлено достоверное снижение частоты онемения, однако наиболее значимо снижение проявлялось в группе, получавшей тиогамму (50%). Этот факт еще раз свидетельствует о том, что патогенетическая терапия любой формы ДПН препаратами тиоктовой кислоты, направленная на улучшение функционального состояния периферического нерва у пациентов с СД, более эффективна в сравнении с другими методами лечения, в частности аппликациями с димексидом и лечебными блокадами, так как последние оказывают только симптоматический эффект (уменьшение отека и воспаления). У пациентов, получавших тиогамму, также была отмечена бóльшая эффективность в отношении парестезий, жжения и неловкости в пальцах рук. Лечебные блокады с дексаметазоном и новокаином оказывали положительное воздействие на нейропатические боли (стреляющие боли и жжение).

Пациентам с СД, которым поставлен диагноз ХВДП, требуется неотложное патогенетическое лечение, так как ХВДП является курабельным заболеванием и 80% больных отвечают на терапию. Лечение ХВДП направлено на ликвидацию аутоиммунных реакций, приводящих к поражению миелиновой оболочки периферических нервов и предупреждение развития вторичной аксональной дегенерации. Основными методами терапии ХВДП являются внутривенное введение иммуноглобулина G (IgG), назначение глюкокортикостероидов (ГКС) и проведение плазмафереза. Выбор метода обусловлен сопутствующей патологией, стоимостью лечения, ответом на терапию, развитием побочных эффектов. Подходы к лечению пациентов с изолированной ХВДП и с ХВДП, ассоциированой с СД, одинаковые [31]. На сегодняшний день препаратом первого выбора у пациентов с ХВДП является IgG, что обусловлено его высокой эффективностью, хорошей переносимостью, редкими побочными эффектами и быстрым регрессом двигательных расстройств. Стандартная схема терапии IgG предусматривает курс внутривенного введения 2 г/кг массы тела больного: 0,4 г/кг ежедневно в течение 5 сут или 1 г/кг в течение 2 сут. Положительный эффект после введения IgG, как правило, возникает на 1-й или 2-й неделе терапии и продолжается в течение 3—4 нед. Затем требуется введение поддерживающей дозы препарата (подбирается индивидуально) каждые 4—6 нед [32]. Назначение IgG является оптимальным для пациентов с СД в связи с относительными противопоказаниями у последних к назначению ГКС. У пациентов с СД и СГБ внутривенное введение IgG также является препаратом первого выбора. Однако назначение IgG ограничивает довольно высокая стоимость препарата.

ГКС существенно экономичнее, чем IgG, но их применение сопряжено с высоким риском развития гипергликемии, необходимостью тщательного контроля уровня глюкозы и в отдельных случаях — с необходимостью перевода пациента на инсулинотерапию. Средняя доза преднизолона составляет 1—1,5 мг/кг массы тела внутрь ежедневно. Прием ГКС в лечебной дозе следует продолжать до стабилизации состояния, которая наступает через 1,5—2 мес после начала приема препарата. После этого дозу ГКС снижают в среднем на 5 мг в 1—2 нед, постепенно переходя на прием препарата через сутки, до поддерживающей дозы (20 мг). Быстрое снижение дозы гормонов нередко приводит к рецидиву заболевания. Поддерживающая терапия проводится длительно. Также эффективным является внутривенное введение препарата в дозе 1000 мг в течение 5 сут ежеденевно с последующим переходом на таблетированную форму в дозе 1 мг/кг массы тела. Сравнительное исследование по эффективности и переносимости внутривенного введения метилпреднизолона и назначения таблетированных форм показало, что при внутривенном введении наблюдается более низкий риск повышения массы тела и повышения уровня глюкозы в крови. Пациенты с ХВДП и ХВДП, ассоциированной с СД, отвечают на иммунотерапию одинаково. Последние исследования показали [10], что более выраженная демиелинизация по данным ЭНМГ-исследования, а также полное удовлетворение критериям ХВДП у пациентов с СД и ХВДП ассоциированы с лучшим ответом на лечение. В то же время наличие сопутствующей ДПН может осложнять течение ХВДП, поскольку аксональная дегенерация периферических нервов, наблюдаемая при ДПН, является предиктором плохого прогноза ХВДП.

Исходя из аутоиммунного механизма развития диабетических радикулоплексопатий, в лечении последних также была показана эффективность иммуномодулирующей терапии, особенно в начале заболевания и при отсутствии выраженной аксональной дегенерации [5]. Однако конкретных клинических рекомендаций лечения ПДА на сегодняшний день не существует.

Для лечении нейропатической боли у пациентов с ДПН широко используются ингибиторы обратного захвата моноаминов, повышающие концентрацию медиаторов в синапсах антиноцицептивной системы, активирующие антиноцицептивную систему и подавляющие проведение

боли. Наименее селективные трициклические антидепрессанты (ТЦА) амитриптилин и имипрамин, обладающие максимальной анальгетической способностью при хронической боли, имеют широкий спектр побочных действий. Антидепрессанты двойного действия — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН) венлафаксин и дулоксетин — показали высокую анальгетическую активность при нейропатических болях различной этиологии, сопоставимую с таковой у ТЦА, при этом спектр побочных эффектов СИОЗСиН значительно меньше, чем у ТЦА, за счет отсутствия у них антихолинергического действия. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) сертралин, флуоксетин, пароксетин и т.п. реже вызывают выраженные побочные эффекты, но и анальгетическая активность большинства СИОЗС при хронических болевых синдромах не превышает эффективность плацебо [33, 34].

Кроме того, в терапии пациентов с нейропатической болью также широко используются габапентиноиды: габапентин (габагамма) и прегабалин. Неоспоримым преимуществом габагаммы перед остальными габапентиноидами является гибкая линейка дозировок: наличие промежуточной дозировки 400 мг позволяет осуществлять более индивидуализированный подбор терапии в зависимости от клинических особенностей пациента и его болевого синдрома. Начальная рекомендованная доза габапентина составляет 300 мг в 1-е сутки, 600 мг (в 2 приема) во 2-е сутки и 900 мг (в 3 приема) на 3-и сутки: дальнейшее увеличение суточной дозы осуществляется последовательным прибавлением 300 мг до достижения оптимальной дозы 1800 мг/сут. Для достижения максимального эффекта возможно дальнейшее увеличение суточной дозы до 2400 мг при нормальной переносимости начиная с 15 сут применения и до 3600 мг — начиная с 21 сут. Однако, по нашим наблюдениям, у крупных (выше среднего роста и/или страдающих ожирением) пациентов лучше начинать прием габагаммы с 400 мг, прибавляя соответственно по 400 мг в сутки, достигая в первую неделю титрования дозы 1200 мг/сут и, при недостаточной эффективности терапии в 1-ю неделю приема, 2400 мг/сут во 2-ю и 3600 мг/сут в 3-ю неделю лечения. Это позволяет быстрее достичь максимально эффективной суточной дозы препарата, не теряя комплаенса больного и снижая риск выраженных побочных эффектов.

В целом габапентиноиды (габапентин, прегабалин) показывают более высокую эффективность в лечении спонтанной нейропатической боли при ДПН, однако включение прегабалина в перечень лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету согласно приказу №634н от 10.09.15 «О внесении изменений в некоторые приказы Министерства здравоохранения и социального развития РФ и Министерства здравоохранения РФ», привело к существенным сложностям административного характера при назначении этого препарата. Габапентин (габагамма) не вызывает лекарственной зависимости и не входит в перечень лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету, поэтому назначение этого препарата для лечения нейропатической боли в настоящий момент является оптимальным.

Таким образом, наличие у пациента с СД и полинейропатическим синдромом таких симптомов, как быстрое прогрессирование, преобладание мышечной слабости над чувствительными нарушениями, асимметричный характер поражения, преобладание в клинической картине сенситивной атаксии при относительно сохранной функции проводников болевой и температурной чувствительности, генерализованная арефлексия, выраженная демиелинизация по данным ЭНМГ-исследования, является серьезным поводом для проведения дополнительных исследований с целью выявления недиабетических полинейропатий. Правильная и своевременная постановка диагноза позволит провести эффективное патогенетическое лечение сопутствующих курабельных нейропатий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Maffi P, Secchi A. The Burden of Diabetes: Emerging Data. *Dev Ophthalmol.* 2017;60:1-5.
2. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik R, Sosenko J, Zieglar D. Diabetic Neuropathy: a Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(1):136-154.
3. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity Diabetes. *Metab Res Rev.* 2011;27(7):620-628.
4. Баринов А.Н. Вегетативная невропатия при сахарном диабете и метаболическом синдроме: клинические проявления, диагностика и лечение. *Эффективная фармакотерапия.* 2017;2:40-52. [Barinov AN. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Effectivnaya pharmacoterapiya.* 2017;2:40-52. (In Russ.)].
5. Llewelyn JG, Tomlinson DR, Thomas PK. *Diabetic neuropathies.* Philadelphia: Elsevier Sounders-th ed; 2005;2:1951-1991.
6. Rota E, Morelli N. Entrapment neuropathies in diabetes mellitus. *World Diabetes.* 2016;15(7):17:342-353.
7. Horinouchi S, Deguchi T, Arimura K, Arimura A, Dochi Y, Uto T, Nakamura T, Arimura Y, Nishio Y, Takashima H. Median neuropathy at the wtist as an early manifestation of diabetic neuropathy. *J Diabetes Investig.* 2014;5(6):709-713.
8. Lozeron P, Nahum L, Lacroix C, Ropert A, Guglielmi J, Said G. Symptomatic diabetic and non-diabetic neuropathies in a series of 100 diabetic patients. *J Neurol.* 2002;249:569-575.
9. Исайкин А.И., Кавелина А.В., Зиновьева О.Е., Ахмеджанова Л.Т. Диабетическая проксимальная амиотрофия (клинический случай). *Медицинский совет.* 2014;2:46-51. [Isaikin AI, Kaverina AV, Zinov'eva OE, Akhmedzhanova LT. Diabetic proximal neuropathy. *Meditsinskiy sovet.* 2014;2:46-51. (In Russ.)].
10. Rajabally YA, Stettner M, Kieseier BC, Hartung H, Malik R. CIDP and other inflammatory neuropathies in diabetes — diagnosis and management. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(10):599-611.
11. Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, Koski CL, Léger JM, Nobile-Orazio E, Pollard J, Sommer C, van Doorn PA, van Schaik IN European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society — first revision. *European J Neurol.* 2010;17(3):356-363.
12. Stettner M, Hinrichs L, Guthoff R, Bairov S, Petropoulos IN, Warnke C, Hartung H-P, Malik RA, Kieseier BC. Corneal confocal microscopy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3(2):88-100.
13. Строков И.А., Ахмеджанова Л.Т., Яхно Н.Н. Антитела к ганглиозидам GM1 и GD1B при хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии. *Неврологический журнал.* 2009;3(14):10-15. [Strokov IA, Akhmedzhanova LT, Yakhno NN. Antigangliosedes GM1 and GD1B antibodies in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurological Journal.* 2009;3(14):10-15. (In Russ.)].

14. Строков И.А., Ахмеджанова Л.Т., Шор Ю.М Синдром Гийена—Барре у пациента с сахарным диабетом 1-го типа. *Неврологический журнал.* 2010;15(1):39-45. [Strokov IA, Akhmedzhanova LT, Shor YM. The Guillain—Barre syndrome in patient with diabetes mellitus. *Neurological Journal.* 2010;15(1):39-45. (In Russ.)].
15. Niafar M, Hai F, Porhomayon J, Nader ND. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. *Intern Emerg Med.* 2015;10:93-102.
16. Olt S, Oznas O. Investigation of the vitamin B12 deficiency with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus treated using metformin. *North Clin Istanb.* 2017;4(3):233-236.
17. Gupta K, Jain A, Rohatgi A. An observational study of vitamin b12 levels and peripheral neuropathy profile in patients of diabetes mellitus on metformin therapy. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;25.
18. Singh AK, Kumar A, Karmakar D, Jha RK. Association of B12 deficiency and clinical neuropathy with metformin use in type 2 diabetes patients. *J Postgrad Med.* 2013;59(4):253-257.
19. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yakhno N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Samigullin R. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care.* 2006;29:2365-2370.
20. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alphalipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004;21:114-121.
21. Almeida O, Marsh K, Alfonso H, Flicker L, Davis T, Hankey G. B-vitamins reduce the long-term risk of depression after stroke: The VITATOPS-DEP trial. *Ann Neurol.* 2010;68:503-510.
22. Group VTS. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITAmins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:855-865.
23. Almeida O, Ford A, Hirani V, Singh V, van Bockxmeer F, McCaul K, Flicker L. B vitamins to enhance treatment response to antidepressants in middle-aged and older adults: results from the B-VITAGE randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry.* 2014; 205(6):450-457.
24. Ford A, Flicker L, McCaul K, van Bockxmeer F, Hegarty S, Hirani V, Fenner S, Almeida O. The B-VITAGE trial: a randomized trial of homocysteine lowering treatment of depression in later life. *Trials.* 2010;11:8.
25. Lee PY, Tsai PS, Huang YH, Huang CJ. Inhibition of tolllike receptor-4, nuclear factor-kappaB and mitogen-activated protein kinase by lignocaine may involve voltage-sensitive sodium channels. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35:1052-1058.
26. Lotan I, Hellman MA, Steiner I. Diagnostic criteria of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in diabetes mellitus. *Acta Neurol Scand.* 2015;132:278-283.
27. Van der Wal1 S, van den Heuvel1 S, Radema S, van Berkum BF, Vaneker M, Steegers MA, Scheffer GJ, Vissers KC. The in vitro mechanisms and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain. *Eur J Pain.* 2016;20(5):655-674. https://doi.org/10.1002/ejp
28. Werdehausen R, Kremer D, Brandenburger T, Schlösser L, Jadasz J., Küry P., Bauer I., Aragón C., Eulenburg V., Hermanns H. Lidocaine metabolites inhibit glycine transporter 1: A novel mechanism for the analgesic action of systemic lidocaine? *Anesthesiology.* 2012;116(1):147-158.
29. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel R. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008;116(10):600-605.
30. Афонина Ж.А., Строков И.А., Аметов А.С., Войчик Э.А Лечение тоннельных невропатий рук у больных сахарным диабетом. *Российский медицинский журнал.* 2008;16(12):1621-1625. [Afonina JA, Strokov IA, Ametov AS, Voychic EA. Treatment tunnel neuropathies of the hands in patients with diabetes mellitus. *RMJ.* 2008;16(12):1621-1625. (In Russ.)].
31. Bril V, Blanchette C, Noone JM, Runken M, Gelinas D, Russell. The dilemma of diabetes in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Diabetes Complications.* 2016;30:1401-1407.
32. Hahn AF, Hartung H, Dick P. *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* Peripheral Neuropathy. Ed. P. Dick, PK. Thomas. Philadelphia: Elsevier Sounders-th ed. 2005;2:2221-2255.
33. Баринов А.Н., Ахмеджанова Л.Т., Махинов К.А. Алгоритмы диагностики и лечения невропатической боли при поражении периферической нервной системы. *Российский медицинский журнал.* 2016;3:154-162. [Barinov AN, Akhmedzhanova LT, Mahinov KA. The algorithms of diagnostics and treatment of neuropathic pain in lesion of the peripheral nervous system. *RMJ.* 2016;3:154-162. (In Russ.)].
34. Махинов К.А., Баринов А.Н. Патогенетическая терапия невропатической боли при диабетической полиневропатии. *Неврологический журнал.* 2015;20(2):4-13. [Makhinov KA, Barinov AN. The pathogenic treatment of neuropathic pain in diabetic polyneuropathy. *Neurological Journal.* 2015;20(2):4-13. (In Russ.)].