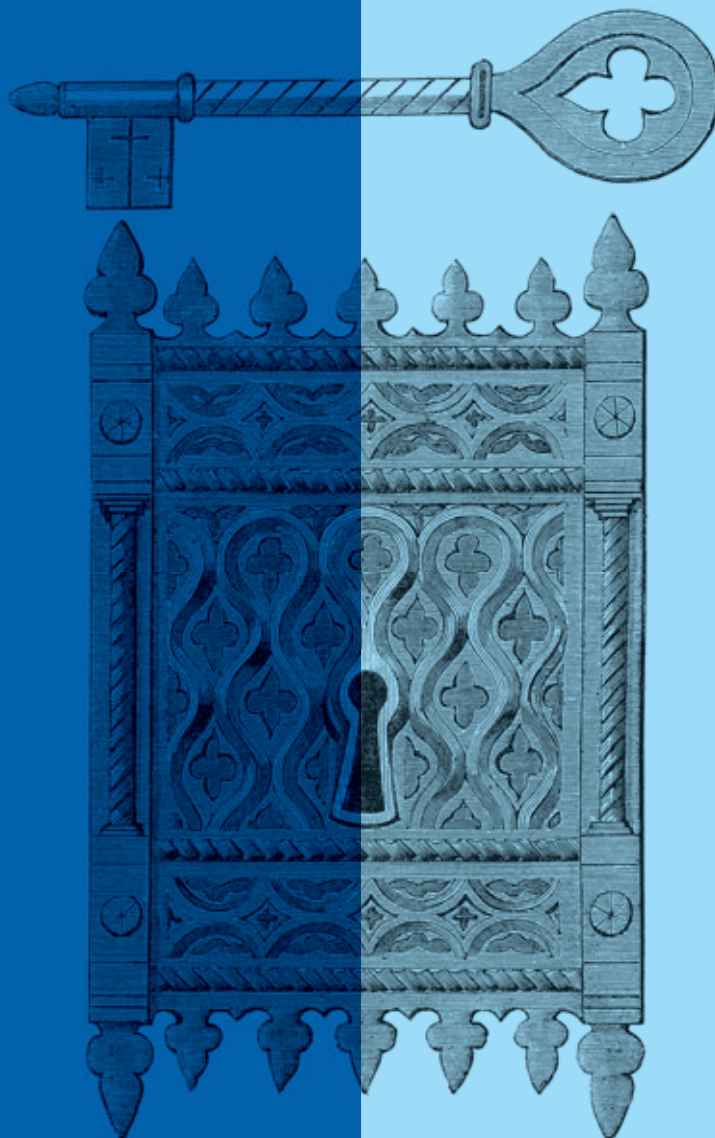


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
ФАРМАКОТЕРАПИЯ

эндокринология №2, 2017



№

29

ТЕМА НОМЕРА

**«Неврологические
осложнения
сахарного диабета»**



umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала

МОСКВА
5–6 октября
2017

VIII МЕЖДУНАРОДНАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ И ВЫСТАВКА



РОСМЕДОБР–2017

ИННОВАЦИОННЫЕ ОБУЧАЮЩИЕ
ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

VI СЪЕЗД РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ «РОСОМЭД–2017»



КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Непрерывное медицинское и фармацевтическое образование
- Аккредитация медицинских и фармацевтических работников
- Симуляционные технологии в повышении качества медицинской помощи и безопасности пациентов
- Объективная оценка знаний и умений в медицине

СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

- Заседание совета деканов медицинских факультетов и директоров медицинских институтов государственных университетов РФ
- Заседание комиссии Координационного совета по развитию НМИФО Минздрава России
- Заседание правления Российского общества симуляционного обучения в медицине
- Выставка симуляционного оборудования, IT-решений и тренажеров для медицинского образования

МЕЖДУНАРОДНОЕ УЧАСТИЕ

- Ассоциация по медицинскому образованию в Европе /AMEE
- Европейский совет медицинских специалистов /UEMS
- Международная ассоциация преподавателей медицинских наук /IAMSE
- Центр медицинского образования Майкла С. Гордона Университета Майами
- Копенгагенская академия медицинского обучения и симуляции /CAMES

КОНКУРС

«Отечественные инновации в симуляционном обучении»

Ежегодно в ходе конференции и выставки оргкомитет определяет лучшие отечественные инновационные разработки в сфере симуляционного медицинского обучения — учебные симуляционные устройства, пособия, тренажеры, компьютерные программы. Заявки на участие в конкурсе принимаются до 10 сентября 2017 г. по адресу: conf@medobr.ru. Победителей ждут призы



МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ И КОНТАКТЫ

Место проведения: Ивент-холл «Инфо-Пространство» Москва, 1-й Зачатьевский пер., 4

Провайдер: ООО «Комплексный медицинский консалтинг»

Тел.: (495) 921-3907 (д. 564, 571), (917) 550-4875

E-mail: conf@medobr.ru **WEB:** www.rosmedobr.ru

www.rosmedobr.ru

РЕГИСТРАЦИЯ УЧАСТНИКОВ

www.rosomed.ru

ПРИЕМ ТЕЗИСОВ

Эффективная
фармакотерапия. 29/2017.
Эндокринология. № 2

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор выпуска

А.Б. ДАНИЛОВ

Редакционный совет направления «Эндокринология»

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ,

Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,

В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, О.М. ЛЕСНЯК,

Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,

В.А. ПЕТЕРКОВА, Н.А. ПЕТУНИНА,

О.М. СМИРНОВА, В.П. СМЕТНИК,

В.А. ТЕРЕЩЕНКО, М.В. ШЕСТАКОВА, Ю.Ш. ХАЛИМОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта

«Эндокринология»

Г. МАНУКЯН (g.manukyan@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 17 500 экз.

Выходит 8 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала

на сайте www.umedp.ru

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны

быть ознакомлены с инструкциями для авторов

и публичным авторским договором. Информация

размещена на сайте www.umedp.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в перечень рецензируемых научных изданий ВАК

и индексируется в системе РИНЦ

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор А.Б. ДАНИЛОВ: «Лечение диабетической полиневропатии должно быть комплексным и включать патогенетическую и симптоматическую терапию» 4

Лечение пациентов с коморбидностью: проблемы и поиск решений 6

Тема номера «Неврологические осложнения сахарного диабета»

И.В. ГУРЬЕВА, Е.С. МАРЧЕНКОВА, Ю.С. ОНУЧИНА, И.В. БЕГМА, Г.С. СЛОНИМСКАЯ, В.И. НОЗДРИН
Эффективность лечения кожи стоп больных диабетической полиневропатией препаратом Уродерм 8

А.Б. ДАНИЛОВ, А.А. ПИЛИПОВИЧ
Тиоктовая кислота: современная терапия диабетической полиневропатии 14

А.Б. ДАНИЛОВ, В.А. ОЛЕНИЧ
Современные представления о патофизиологии и лечении диабетической полиневропатии 22

А.С. ФОКИНА, И.А. СТРОКОВ, А.В. ЗИЛОВ, К.И. СТРОКОВ
Алгоритм персонифицированного лечения дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатии у больных сахарным диабетом 2 типа 30

А.Н. БАРИНОВ
Вегетативная невропатия при сахарном диабете и метаболическом синдроме: клинические проявления, диагностика и лечение 40

О.С. ДАВЫДОВ, Д.А. ТУМУРОВ
Неврологические осложнения сахарного диабета: синдром запястного канала 52

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci, Prof.

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor of the Issue

A.B. DANILOV

Editorial Council

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR,

S.V. DOGADIN, G.R. GALSTYAN,

Yu.Sh. KHALIMOV, O.M. LESNYAK,

Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,

V.A. PETERKOVA, N.A. PETUNINA,

M.V. SHESTAKOVA, V.P. SMETNIK,

O.M. SMIRNOVA, V.A. TERESCHENKO,

V.S. ZADIONCHENKO

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

G. MANUKYAN

g.manukyan@medforum-agency.ru

Contents

People. Events. Dates

- A.B. DANILOV, Professor: 'The Treatment of Diabetic Polyneuropathy Should Be Integrated and Include Pathogenetic and Symptomatic Therapy' 4
Treatment of Patients with Comorbidity: Problems and Solutions 6

Subject of Issue 'Neurological Complications of Diabetes Mellitus'

- I.V. GURYEVA, Ye.S. MARCHENKOVA, Yu.S. ONUCHINA, I.V. BEGMA, G.S. SLONIMSKAYA, V.I. NOZDRIN
The Effectiveness of the Feet Skin Treatment of Patients with Diabetic Polyneuropathy Using the Drug Uroderm 8
A.B. DANILOV, A.A. PILIPOVICH
Thioctic Acid: a Modern Treatment of Diabetic Polyneuropathy 14
A.B. DANILOV, V.A. OLENICH
Current Concept of Pathophysiology and the Treatment of Diabetic Polyneuropathy 22
A.S. FOKINA, I.A. STROKOV, A.V. ZILOV, K.I. STROKOV
The Algorithm for Personalized Treatment of Distal Symmetrical Sensory-Motor Polyneuropathy in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 30
A.N. BARINOV
Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome: Clinical Manifestations, Diagnosis and Treatments 40
O.S. DAVYDOV, D.A. TUMUROV
Neurological Complications of Diabetes: Carpal Tunnel Syndrome 52

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ

Ежегодная научно-практическая конференция

Персонализированный подход к лечению и профилактике социально значимых заболеваний в терапевтической и общей врачебной практике

26 октября, Москва

Председатели:

Академик РАН **А.И. Мартынов** – главный внештатный консультант по терапии Управления делами Президента РФ, президент Российского научного медицинского общества терапевтов, профессор, доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заслуженный врач РСФСР
Профессор **С.А. Чорбинская** – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой семейной медицины с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ

В программе конференции

- Лечение больных с высоким сердечно-сосудистым риском
- НАЖБП: чем опасна безопасная болезнь?
Патогенез сердечно-сосудистых осложнений и терапия
- Роль комбинированной терапии в лечении артериальной гипертензии
- Метаболический синдром и сахарный диабет:
проблемы эффективного управления гликемией
- Ведение больных ОРВИ на амбулаторно-поликлиническом этапе
- Алгоритм диагностики и лечения кашля
- Консервативное лечение остеоартрита
- Функциональные заболевания ЖКТ: синдром перекреста
- Терапия абдоминальной боли у пациентов с СРК
- Язвенная болезнь желудка и ДПК
- Холестатические заболевания печени. Принципы лечения
- Хронические заболевания вен в практике терапевта: основные принципы диагностики и лечения

Место проведения

Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9
Проезд до ст. метро «Смоленская», Краснопресненская», «Баррикадная»

Регистрация и начало работы выставки в 09.00
Начало научной программы конференции в 10.00



Профессор А.Б. ДАНИЛОВ: «Лечение диабетической полиневропатии должно быть комплексным и включать патогенетическую и симптоматическую терапию»



Нервная и эндокринная системы в организме человека взаимосвязаны. Доказательством тому служит вовлечение нервной системы в патологические процессы при большинстве эндокринных заболеваний. При сахарном диабете наиболее уязвима периферическая нервная система. Нередко ее поражение сопровождается появлением боли. Очевидно, что лечение диабетической полиневропатии требует комплексного подхода и усилий врачей разных специальностей.

О современной концепции развития боли, об актуальных подходах к профилактике и лечению диабетической полиневропатии беседуем с д.м.н., профессором кафедры нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Андреем Борисовичем ДАНИЛОВЫМ.

– **Неврологические осложнения сахарного диабета в последние годы приобретают все большую медико-социальную значимость. Чем это обусловлено?**

– Неврологические осложнения сахарного диабета (СД) признаны основной причиной инвалидизации и смерти больных. Год от года они приобретают все большую значимость в связи с неуклонным ростом заболеваемости СД. По последним данным, количество пациентов за последние десять лет увеличилось более чем в два раза и к концу 2015 г. достигло 415 млн. Согласно прогнозам Международной федерации диабета, к 2040 г. уже 642 млн человек будут страдать этим заболеванием.

– **С риском развития каких осложнений ассоциируется диабетическая полиневропатия?**

– Диабетическая полиневропатия (ДПН) связана с риском развития поздних осложнений СД. Среди них особо следует выделить диабетическую стопу, которая в большин-

стве случаев становится причиной нетравматической ампутации конечностей, нейропатическую боль, а также вегетативную невропатию, ассоциированную с высокой смертностью.

– **Когда пациентам необходима помощь невролога?**

– Помощь невролога особенно востребована при оценке болевого синдрома и выборе подхода к его терапии. У пациентов с ДПН боль отмечается в 25–45% случаев.

– **Каковы причины появления боли и ее особенности у пациентов с диабетической полиневропатией?**

– Причина боли кроется в поражении тонких сенсорных волокон, ответственных за болевую чувствительность. Важными механизмами в развитии нейропатической боли являются периферическая и центральная сенситизация, генерация импульсов из эктопических очагов пораженных нервов, избыточная экспрессия потенциалзависимых

натриевых каналов периферических нейронов и др.

Нейропатическая боль при ДПН характеризуется сочетанием позитивных и негативных сенсорных феноменов. К типичным жалобам относятся покалывание и онемение в стопах и голени, усиливающиеся в ночное время. Могут также возникать резкие, стреляющие, ланцинирующие, пульсирующие и жгучие боли. У некоторых пациентов отмечаются аллодиния и гиперестезия.

– **Изменились ли за последние годы представления о боли и, следовательно, подходы к ее лечению?**

– Французский философ Этьен Жильсон сказал: «Чем далее мы продвигаемся в глубину изучаемого объекта, тем сложнее становится дальнейшее продвижение». Сегодня мы понимаем, что хроническая боль – это состояние, при котором пациент не только испытывает стресс, но и сталкивается с другими повседневными трудностями, влияющими на все аспекты жизни. Хроническая боль истощает эмоци-



Актуальное интервью

ональные ресурсы, приводя к ощущению беспомощности, безнадежности и в конечном итоге депрессии и социальной дезадаптации.

Современная биопсихосоциальная концепция боли позволяет учесть все механизмы, способствующие развитию хронической боли, и определить наиболее эффективные способы терапии. В соответствии с этой концепцией боль рассматривается как результат динамического взаимодействия биологических, психологических и социокультурных факторов. Поэтому для достижения успеха необходимо воздействовать не только на физиологические процессы, что, безусловно, очень важно, но и на когнитивные, эмоциональные и поведенческие нарушения, связанные с хронической болью.

– Каковы диагностические критерии диабетической полиневропатии?

– Для подтверждения ДПН предложены минимальные диагностические критерии типичной дистальной симметричной сенсомоторной полиневропатии (Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group). Так, при возможной ДПН должен иметь место один из следующих признаков: снижение чувствительности, позитивные невропатические сенсорные симптомы (онемение во сне, колющие, простреливающие, жгучие, ноющие боли) преимущественно в пальцах ног, стопе или во всей нижней конечности, достоверное снижение или выпадение ахилловых рефлексов, симметричное снижение чувствительности в дистальных отделах.

При вероятной дистальной симметричной сенсомоторной полиневропатии необходимо наличие двух или более признаков. Речь, в частности, идет о невропатических симптомах, снижении чувствительности в дистальных отделах, достоверном снижении или выпадении ахилловых рефлексов. При подтвержденной невропатии отмечается снижение скорости распространения возбуждения, а также один или несколько симптомов из указанных ранее.

– Когда необходимо проведение дополнительных нейрофизиологических исследований?

– При наличии у пациентов клиники типичной диабетической полиневропатии проведение дополнительных нейрофизиологических исследований нецелесообразно. Однако при нетипичном течении (острое начало, асимметрия, проксимальное поражение или неожиданно тяжелое течение) такие исследования необходимы для подтверждения ДПН.

– Существуют ли новые решения для ранней диагностики заболевания?

– Как известно, на ранних стадиях диабетической невропатии чаще поражаются аксоны малого диаметра, поэтому для подтверждения клинически установленного диагноза может применяться биопсия кожи с оценкой внутриэпидермальной плотности нервных волокон. Кроме того, может проводиться конфокальная микроскопия роговицы. Этот неинвазивный метод обнаружения невропатии считается наиболее чувствительным.

– Каковы на сегодняшний день основные проблемы в лечении?

– Ранее считалось, что жесткий контроль гликемии – наиболее эффективная стратегия борьбы с осложнениями СД 1 и 2 типов. Позднее выяснилось, что главные факторы риска развития осложнений при СД 2 типа – метаболические и воспалительные последствия ожирения. Так, снижение массы тела и регулярные физические упражнения оказывали положительное влияние у пациентов с невропатией, развившейся как вследствие диабета, так и вследствие нарушения толерантности к глюкозе. Однако внедрение программ, направленных на модифицируемые факторы риска развития невропатии, требует значительных изменений в понимании проблемы в обществе в целом и сфере общественного здравоохранения в частности.

Кроме того, проведенные исследования и реальная практика показали, что многие препараты, влияющие

на диабетическую полиневропатию (ингибиторы кислородного окисления, ингибиторы альдозоредуктазы, ингибиторы протеинкиназы С-бета, препараты, воздействующие на пути гексозамина, конечные продукты гликирования), неэффективны, несмотря на хорошие результаты доклинических и ранних клинических исследований.

– С какими инновационными подходами к терапии диабетической полиневропатии, на ваш взгляд, связаны основные надежды?

– В первую очередь это необходимость проведения комплексного лечения, которое включает в себя как патогенетическую терапию (назначение препаратов альфа-липоевой кислоты, витаминов группы В), так и симптоматическую для уменьшения интенсивности болевого синдрома, парестезий, улучшения качества жизни. Важно также мотивировать пациентов к изменению образа жизни (соблюдению диеты и повышению физической активности), контролировать ожирение, в частности висцеральное, дислипидемию и артериальную гипертензию.

– Использование каких препаратов может сыграть важную роль в терапии заболевания?

– Достаточно выраженный эффект при лечении ДПН в отношении уменьшения интенсивности болевого синдрома, улучшения общего состояния можно получить при применении препаратов, содержащих пиримидиновые нуклеотиды (Келтикан), витаминов группы В (Мильгамма), а также метаболических лекарственных средств (Кокарнит). Одновременно для улучшения качества жизни пациентов необходимо проводить грамотную симптоматическую терапию трициклическими антидепрессантами (амитриптилином и нортриптилином), антиконвульсантами (габапентином и прегабалином), ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетином и венлафаксином). ☺

Эндокринология



Лечение пациентов с коморбидностью: проблемы и поиск решений

В рамках 70-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в Женеве (22–31 мая 2017 г.) состоялось заседание, посвященное поиску решения глобальной проблемы в сфере здравоохранения – лечения пациентов с рядом хронических заболеваний. Инициаторами мероприятия стали Международный альянс пациентских организаций и фармацевтическая компания Teva.

По мере старения населения увеличивается количество пациентов с несколькими хроническими заболеваниями. Как следствие, лечение становится более сложным и дорогостоящим.

Установлено, что вероятность спровоцированной нежелательными явлениями предотвратимой госпитализации у пациентов с одним хроническим заболеванием возрастает на 500%, с двумя – на 1200%. Кроме того, ряд хронических патологий ассоциируется с трехкратным повышением риска развития депрессий. Последние снижают приверженность лечению.

Еще один важный аспект проблемы коморбидных состояний – взаимодействие разных препаратов. Известно, например, что сахарный диабет увеличивает риск заражения туберкулезом, а многие противотуберкулезные препараты нежелательно взаимодействуют с противодиабетическими препаратами. Указанные факторы могут снизить эффективность лечения, качество жизни больных.

Проблемы лечения пациентов с несколькими хроническими заболеваниями рассматрива-

лись на заседании, состоявшемся в рамках 70-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения.

«Пациенту необходимо не только принимать большее количество лекарств, но и иметь дело с разными специалистами, которые должны обеспечить скоординированную медицинскую помощь. Это сложная задача для здравоохранения, которое сегодня ориентировано на лечение отдельных заболеваний», – отметила Котер ХАЙЯТ, бывший руководитель отдела глобальной стратегии здравоохранения Vitality Group. Участники мероприятия, среди которых были представители Альянса по борьбе с неинфекционными заболеваниями, компании IBM Watson, организаций по защите прав пациентов, а также ведущие эксперты-медики, были едины в том, что на данный момент система здравоохранения не готова к решению комплекса проблем, обусловленных коморбидностью.

«Лечение каждого заболевания по отдельности – морально устаревшая стратегия», – заявила Кэйти ДЕЙН, исполнительный директор Альянса по борьбе с неинфекционными заболеваниями.

«Нам нужно применить всесторонний подход в рамках системы здравоохранения и сделать это прямо сейчас», – подчеркнул Кавальдип СЕХМИ, главный исполнительный директор Международного альянса пациентских организаций.

Профессор Питер БОЙЛ, президент Международного научно-исследовательского института профилактики заболеваний (Франция), заявил о необходимости разработки комплексного плана с участием всех заинтересованных сторон, прежде чем «наступит кризис».

«Технологии могут сыграть важную роль как в изучении проблемы (обнаружить неочевидные связи и последствия), так и в ежедневной работе с пациентами, страдающими несколькими хроническими заболеваниями», – отметил Байрон СКОТТ, заместитель главного директора по здравоохранению IBM Watson Health. – Эти технологии будут иметь большое значение в решении проблем, связанных со старением населения и увеличением количества пациентов с хроническими заболеваниями».

По словам Пенни КАУЭН, основателя и исполнительного дирек-



Здравоохранение сегодня

тора Американской ассоциации специалистов по борьбе с хронической болью, члена правления Международного альянса пациентских организаций, в здравоохранении необходим командный подход, пациент должен быть частью команды и играть активную роль в процессе лечения.

Мэри БЕЙКЕР, до недавнего времени возглавлявшая Европейский совет по болезням мозга, заявила, что есть реальная потребность в социальных изменениях, потому что молодые люди, сами того не осознавая, приобретают хронические заболевания, чего можно было бы избежать.

Представители фармацевтической отрасли способны помочь в решении этой насущной медицинской проблемы.

Как отметила Ирис БЕК-КОДНЕР, сопредседатель мероприятия, ис-

полнительный вице-президент по маркетингу и коммуникациям Teva, фармацевтическая компания Teva обладает самым большим в мире портфолио препаратов, а также цифровыми и другими технологическими платформами, поэтому может задать направление целевой разработки лекарственных средств и создать программы поддержки пациентов. Рак, болезни сердца, ожирение, старение, деменция, депрессия – эти проблемы необходимо решать не по отдельности, а в комплексе. Компания Teva берет на себя обязательство искать решения для пациентов с коморбидностью. Вместе мы сможем разработать решения, которые обеспечат долгосрочный эффект для экономики, пациентов и общества.

Эксперты заявили о намерении определить ключевые задачи, ко-

Фармацевтическая компания Teva обладает самым большим в мире портфолио препаратов, а также цифровыми и другими технологическими платформами, поэтому может задать направление целевой разработки лекарственных средств и создать программы поддержки пациентов с коморбидностью

торые будут способствовать решению проблемы лечения пациентов с коморбидностью и соответствовать цели Организации Объединенных Наций – обеспечить здоровье и благосостояние всех людей на всех этапах жизни. 🌐

Источник: www.teva.ru

Интернет-магазин медицинской книги

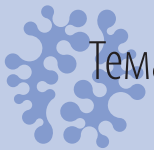
www.mbookshop.ru



- 🌀 Только **НОВИНКИ**
- 🌀 Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- 🌀 Ежедневное обновление
- 🌀 Без регистрации
- 🌀 **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- 🌀 Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- 🌀 Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!



¹ Федеральное бюро
медико-социальной
экспертизы

² ЗАО «Ретиноиды»

Эффективность лечения кожи стоп больных диабетической полиневропатией препаратом Уродерм

И.В. Гурьева¹, Е.С. Марченкова¹, Ю.С. Онучина¹, И.В. Бегма¹,
Г.С. Слонимская¹, В.И. Ноздрин²

Адрес для переписки: Ирина Владимировна Гурьева, igurieva@mail.ru

В статье проанализированы результаты применения препарата Уродерм, содержащего 30% мочевины, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической полиневропатией. На фоне двухнедельной топической терапии отмечались уменьшение ксероза и исчезновение поверхностных трещин кожи стоп, а также уменьшение площади гиперкератоза. Оптимальный результат получен при сочетании препарата Уродерм и механической обработки кожи. Данные мероприятия являются важной составляющей профилактики такого осложнения сахарного диабета, как синдром диабетической стопы.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическая полиневропатия, поражение кожи, препараты, содержащие мочевину, Уродерм

Введение

Диабетическая полиневропатия (ДПН) признана одним из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета (СД). Частота ее встречаемости у пациентов с СД 1 и 2 типов зависит от методов диагностики. Так, при использовании специальных методов исследования нарушений функционального состояния периферической нервной системы изменение чувствительности разной

степени обнаруживается у 30–50% больных СД. По данным клинической практики, до 20% больных на момент постановки диагноза СД 2 типа уже имеют симптомную ДПН.

ДПН развивается вследствие хронической гипергликемии. При ДПН может наблюдаться как негативная (снижение периферической чувствительности), так и позитивная симптоматика (боль, жжение, онемение, покалы-

вание). Однако еще до появления указанных симптомов пациенты нередко отмечают изменения со стороны кожных покровов: сухость, плохое заживление ран, частые и трудноизлечимые грибковые поражения.

Периферическая невропатия приводит к снижению защитной чувствительности и развитию биомеханических повреждений структур стопы. Вследствие вегетативной невропатии уменьшается потоотделение.

Вполне закономерно, что у пациентов с СД и невропатией снижается увлажненность кожи, изменяется трофика тканей и формируется ксероз [1].

Ксероз развивается в результате нарушения соединения между ороговыми клетками, вторичного утолщения рогового слоя, увеличения времени перехода корнеоцитов в роговой слой и снижения увлажненности последнего [1–7].

В настоящее время выделяют восемь степеней ксероза кожи (шкала Exelbert) – от слабо выраженных чешуек (первая степень) до глубоких кровоточащих трещин (восьмая степень). Ксероз может сопровождаться отечностью



кожи, ее растрескиванием на пятках, у ряда пациентов – утолщением либо ломкостью ногтевых пластин [8].

Еще одно патогномичное изменение кожи при ДПН – гиперкератоз в местах максимального плантарного давления. Локализация гиперкератоза четко указывает на участки, где повышена нагрузка на стопу и может сформироваться язвенный дефект. Наиболее подвержена гиперкератозу кожа большого пальца стопы и под плюснефаланговыми суставами [9].

Лечение ДПН – длительный процесс. Патогенетическая терапия предполагает применение антиоксидантных, антигипоксантных и витаминных нейропротективных препаратов. Ее эффективность обусловлена длительностью компенсации углеводного обмена.

Профилактика и лечение ксероза и гиперкератоза стоп у больных СД – важные мероприятия, способные значительно снизить риск тяжелых поражений кожи. Это особенно актуально для пациентов с ишемией конечностей, когда трещины кожи стоп прогрессируют до язвенных дефектов с очень высокой скоростью.

К основным принципам лечения поражений кожи и ухода за ней при СД относятся соблюдение гигиенического режима, регулярный осмотр стоп, щадящие методы обработки кожи стоп и ногтей, лечение грибковых поражений, а также регулярное использование специальных профилактических и лечебных увлажняющих средств.

Адекватное увлажнение улучшает барьерные функции кожи, уменьшает зуд и риск присоединения инфекций при ее повреждении.

У большинства больных обычные косметические средства медленно устраняют ксероз стоп. Кроме того, традиционные средства содержат большое количество масел и могут вызывать неприятные ощущения, что нередко становится причиной отказа от их применения.

У пациентов с СД желательно использовать препараты, быстро и эффективно устраняющие ксероз и трещины [10]. Среди них особое место занимают средства с мочевиной. Мочевина способствует активному увлажнению кожи, повышает проникновение других топических препаратов, в частности противогрибковых. Средства с мочевиной в высокой концентрации также применяются для профилактики и удаления гиперкератоза и мозолей [11]. Для ухода за кожей стоп у больных СД наиболее востребован препарат Уродерм, содержащий 30% мочевины (ЗАО «Ретиноиды», Россия). Его эффективность у пациентов с ДПН изучали в открытом сравнительном исследовании, проведенном на базе клиники Федерального бюро медико-социальной экспертизы.

Цель и задачи исследования

Цель исследования – оценить эффективность препарата Уродерм при лечении поражений кожи стоп у пациентов с СД и ДПН.

Перед исследователями стояли следующие задачи:

- 1) проанализировать результаты применения препарата Уродерм у больных ДПН и поражением кожи стоп в виде ксероза и гиперкератоза;
- 2) сравнить результаты использования препарата Уродерм и увлажняющего средства, не содержащего мочевины, в сочетании с механической обработкой кожи стоп;
- 3) установить частоту побочных эффектов при использовании препарата Уродерм.

Материал и методы

В исследовании участвовало 40 пациентов (10 мужчин и 30 женщин) с СД 1 и 2 типов с подтвержденным диагнозом ДПН. Возраст больных – от 18 до 70 лет.

Для подтверждения диагноза ДПН оценивалась тактильная, болевая, температурная и вибрационная чувствительность, а также рассчитывалась выраженность проявлений полиневро-

патии по Шкале невропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score – NDS). Участники исследования были разделены на две группы. Пациенты основной группы (n = 30) применяли препарат Уродерм. Пациенты группы сравнения (n = 10) – увлажняющий крем.

В свою очередь основная группа была разделена на две подгруппы в зависимости от вида поражения кожи стоп (табл. 1). Первая подгруппа – пациенты с ксерозом ступней (n = 16) и ксерозом ступней в сочетании с поверхностными трещинами (n = 4). Вторая подгруппа (n = 10) – пациенты с выраженным гиперкератозом. В данную подгруппу также были включены три пациента с ксерозом, гиперкератозом и синдромом диабетической стопы. Эта подгруппа характеризовалась большей выраженностью проявлений невропатии по шкале NDS, а также наибольшей длительностью СД.

Длительность применения средств составила 14 дней. Через семь дней их использования проводилась обработка кожи стоп мягкой пемзой.

Препарат Уродерм наносили два раза в сутки (утром и вечером) тонким слоем на участки стоп, на которых наблюдались сухость, шелушение, трещины, гиперкератоз, и оставляли до полного впитывания. Перед нанесением выполнялись рекомендованные гигиенические мероприятия: мытье ног с туалетным мылом в теплой воде и последующее высушивание кожи полотенцем.

Изменение кожных покровов и степень выраженности ксероза определялись по шкале Exelbert [8].

Для оценки безопасности препарата проводили общий и биохимический анализ крови, а также общий анализ мочи.

Кроме того, для оценки эффективности и безопасности лечения препаратом Уродерм была разработана анкета, которую заполняли врач (на 7-й и 14-й день) и пациенты. Удовлетворенность лечением оценивалась по пятибалльной

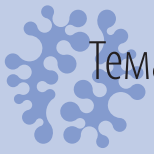


Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов исследуемых групп

Показатель	Основная группа		Группа сравнения (3)	p
	первая подгруппа (1)	вторая подгруппа (2)		
Средний возраст, лет ($M \pm \sigma$)	59,4 \pm 11,6	54,1 \pm 4,9	59,2 \pm 10,7	$p_{1-3} = 0,964$ $p_{2-3} = 0,187$ $p_{1-2} = 0,180$
Мужчины/женщины, абс.	4/16	3/7	3/7	$p_{1-3} = 0,657$ $p_{2-3} = 0,657$ $p_{1-2} = 0,657$
Длительность СД, лет (Me [Q1; Q3])	9,2 [1; 23]	14,7 [4; 33]	9,6 [1; 20]	$p_{1-3} = 0,927$ $p_{2-3} = 0,670$ $p_{1-2} = 0,755$
Выраженность полиневропатии по шкале NDS, балл ($M \pm \sigma$)	3,4 \pm 1,7	4,8 \pm 1,8	3,2 \pm 1,1	$p_{1-3} = 0,739$ $p_{2-3} = 0,028$ $p_{1-2} = 0,046$
Выраженность изменений кожных покровов и ксероза по шкале Exelbert, балл ($M \pm \sigma$)	3,7 \pm 1,2	5,0 \pm 0,6	3,5 \pm 1,2	$p_{1-3} = 0,670$ $p_{2-3} = 0,002$ $p_{1-2} = 0,003$
Трещины, абс.	4	3	2	p_{1-3} $\chi^2 = 0,234, p = 0,628$ p_{2-3} $\chi^2 = 0,02, p = 1,0$ p_{1-2} $\chi^2 = 0,023, p = 0,879$
Гиперкератоз, абс.	0	10	2	p_{1-3} $\chi^2 = 1,6, p = 0,196$ p_{2-3} $\chi^2 = 10,2, p = 0,001$ p_{1-2} $\chi^2 = 25,6, p = 0,001$

шкале. Один балл означал, что больной не удовлетворен лечением, пять баллов – удовлетворен полностью.

Полученные данные сравнивали с исходными и между группами через 7 и 14 дней наблюдения, после чего проводили оценку результатов.

Результаты описания количественных признаков, имеющих нормальное или близкое к нормальному распределение, представляли в виде $M \pm \sigma$, где M – выборочная средняя величина, σ – выборочное стандартное отклонение, при отличии выборочного распределения от нормального – в виде $Me [Q_1; Q_3]$, где Me – медиана, Q_1 – первый квартиль, Q_3 – третий квартиль.

Для оценки значимости различий между группами количественных

показателей и сравнения показателей через 7 и 14 дней с исходными использовали критерий Стьюдента, выявления различий между группами по качественным признакам через 7 и 14 дней топической терапии относительно исходных – критерий χ^2 .

Результаты

У пациентов с ксерозом уже через семь дней применения препарата Уродерм уменьшилась выраженность сухости кожи стоп по шкале Exelbert [8], при этом положительная динамика сохранялась и по завершении курса лечения. У троих пациентов с ксерозом ступней в сочетании с поверхностными трещинами к 14-му дню терапии отмечалось исчезновение неглубоких трещин, у одного – выраженное уменьшение их глубины.

У пациентов с гиперкератозом на седьмой день наблюдалось значительное облегчение обработки кожи пемзой. К 14-му дню у всех использовавших кератолитический препарат фиксировалось значительное уменьшение площади гиперкератоза. Однако полного его исчезновения не достигнуто (табл. 2).

В обеих подгруппах наиболее выраженное размягчение пораженной кожи стоп достигалось через 14 дней (табл. 2, рис. 1 и 2).

Помимо облегчения обработки сухой кожи и зон, пораженных гиперкератозом, включенные в основную группу пациенты отметили облегчение срезания ногтей вследствие их размягчения. Они также подчеркивали удобство нанесения и хорошую впитываемость препарата Уродерм.



Таблица 2. Результаты лечения в группах

Группа	Изменение кожных покровов и ксероза по шкале Exelbert, балл (M ± σ)			Гиперкератоз	p
	исходно (1)	через 7 дней (2)	через 14 дней (3)		
Основная группа:					
первая подгруппа	3,7 ± 1,2	2,7 ± 1,1	2,1 ± 1,0	Не выявлен	p ₁₋₂ = 0,009 p ₁₋₃ = 0,00001
вторая подгруппа	5,0 ± 0,6	4,2 ± 0,8	3,6 ± 1,0	Облегчение обработки	p ₁₋₂ = 0,021 p ₁₋₃ = 0,001
Группа сравнения	3,5 ± 1,2	3,3 ± 1,4	3,1 ± 1,5	Без динамики	p ₁₋₂ = 0,736 p ₁₋₃ = 0,519

Побочная реакция на препарат развилась только у одного пациента. Больной жаловался на покалывание и незначительное жжение при нанесении мази, однако местных кожных реакций не обнаружено. Этот нежелательный эффект не стал поводом для отказа от применения препарата Уродерм.

Анализ результатов общих и биохимических анализов крови и мочи, проведенных в ходе и по окончании лечения, не выявил каких-либо патологических отклонений.

Лучшую оценку удовлетворенности лечением к 14-му дню исследования дали пациенты первой подгруппы – 3,8 ± 0,6 балла. Во второй подгруппе таковая составила 3,7 ± 0,6 балла. Наименьшая удовлетворенность лечением отмечалась в группе сравнения – 3,3 ± 0,6 балла.

Обсуждение результатов

Результаты проведенного исследования показали, что наличие при ДПН выраженного ксероза кожи стоп, трещин и гиперкератоза обуславливает необходимость использования кератолитических средств и механических способов удаления ороговевших слоев кожи. Это позволяет достичь удовлетворительной эффективности терапии: значительно уменьшается выраженность ксероза, площадь гиперкератоза, исчезают небольшие трещины.

При легкой и средней степени выраженности ксероза положительный эффект регистрируется уже к 14-му дню. При более выраженном ксерозе, а также

при глубоких трещинах на коже стоп применения препарата Уродерм в течение 14 дней для достижения эффекта недостаточно. В подобных случаях лучший результат можно получить при пролонгированном использовании препарата либо сочетании топической терапии с механической обработкой кожи стоп специализированным педикюрным прибором.

При гиперкератозе Уродерм значительно облегчает механическую обработку кожи, однако даже при таковой добиться его полного исчезновения трудно. В случае выраженного гиперкератоза оптимальным считается профессиональный педикюр в условиях специализированного кабинета диабетической стопы.

Сравнительная клиническая оценка кератолитического препарата

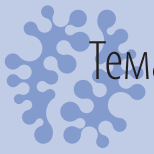


Рис. 1. Пациент К. с ксерозом кожных покровов (А – исходно, Б – через 14 дней терапии)



Рис. 2. Пациент Б. с гиперкератозом кожных покровов (А – исходно, Б – через 14 дней терапии)

эндокринология



Уродерм и увлажняющего средства, не содержащего мочевины, продемонстрировала преимущество первого.

В ходе исследования отмечена хорошая переносимость препарата (отсутствие раздражения), а также удобство дозирования и нанесения.

Полученные результаты позволяют сделать вывод: Уродерм является эффективным и безопасным кератолитическим средством. Уродерм может быть рекомендован пациентам с ДПН и изменениями кожи стоп в качестве самостоятельного терапевтического средства при умеренной степени выраженности ксероза. Использо-

вать препарат целесообразно для размягчения и повышения увлажненности кожи стоп при подготовке к механической обработке зон, пораженных гиперкератозом, а также при подготовке ногтей к подрезанию в случае их повышенной твердости и утолщения.

Необходимо также отметить, что препарат Уродерм – отечественное зарегистрированное лекарственное средство с приемлемой стоимостью.

Заключение

Коррекция изменений кожных покровов у пациентов с СД – важная терапевтическая задача. Она

позволяет предупредить развитие тяжелых осложнений заболевания.

В лечении поражений кожи важен междисциплинарный подход: контроль метаболических, сосудистых, механических, микробиологических и образовательных аспектов (обучение правильному уходу за кожей).

Не допустить развития поражений кожи помогают регулярный осмотр стоп, выбор правильной обуви, использование средств, уменьшающих сухость кожи и предупреждающих развитие гиперкератоза, появление трещин, а также санация очагов грибковой инфекции [12].

Литература

1. Pierard G.E., Goffin V., Hermanns-Le T., Pierard-Franchimont C. Corneocyte desquamation // *Int. J. Mol. Med.* 2000. Vol. 6. № 2. P. 217–221.
2. Exelbert L. Treatment of a grade 7 xerosis on the right heel of a patient with diabetes mellitus type 2 (Case story) // *Diabetic management. Coloplast booklets*, 1999.
3. Garrigue E., Martini J., Cousty-Pech F. et al. Evaluation of the moisturizer Pedimed(®) in the foot care of diabetic patients // *Diabetes Metab.* 2011. Vol. 37. № 4. P. 330–335.
4. Loden M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2003. Vol. 4. № 11. P. 771–788.
5. Park H.Y., Kim J.H., Jung M. et al. A long-standing hyperglycaemic condition impairs skin barrier by accelerating skin ageing process // *Exp. Dermatol.* 2011. Vol. 20. № 12. P. 969–974.
6. Pavicic T., Korting H.C. Xerosis and callus formation as a key to the diabetic foot syndrome: dermatologic view of the problem and its management // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2006. Vol. 4. № 11. P. 935–941.
7. Pierard G.E. What do you mean by dry skin? // *Dermatol.* 1989. Vol. 179. № 1. P. 1–2.
8. Бурова С.А. Лечение онихомикоза у больных сахарным диабетом или с нарушенной толерантностью к глюкозе // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2005. № 6. С. 32–37.
9. Полунина О.С., Бахмутова Э.Г., Орлова Е.А. Роль современных наружных средств в профилактике и лечении синдрома диабетической стопы // *Русский медицинский журнал.* 2015. № 15. С. 1184–1186.
10. Сирмайс Н.С., Цыкин А.А., Кузнецова Ю.К. Ксероз кожи. Решение проблемы наружными средствами // *Русский медицинский журнал.* 2015. № 9. С. 496–500.
11. Международное соглашение по диабетической стопе. М.: Берг, 2000.
12. Гурьева И.В. Факторы риска развития синдрома диабетической стопы // *Русский медицинский журнал.* 2003. № 4. С. 338–342.

The Effectiveness of the Feet Skin Treatment of Patients with Diabetic Polyneuropathy Using the Drug Uroderm

I.V. Guryeva¹, Ye.S. Marchenkova¹, Yu.S. Onuchina¹, I.V. Begma¹, G.S. Slonimskaya¹, V.I. Nozdrin²

¹ Federal Bureau on Medico-Social Examination

² 'Retinoids' JSC

Contact person: Irina Vladimirovna Guryeva, igurieva@mail.ru

The article analyzes the results of application of the drug Uroderm containing 30% of urea in patients with diabetes mellitus type 2 and diabetic polyneuropathy. The duration of topical therapy was 14 days. Against the background of its implementation it was noticed the decrease of xerodermia and the disappearance of feet skin surface cracks as well as the hyperkeratosis area reduce. The optimal result was obtained in combination of the drug Uroderm and the skin mechanical treatment. These activities are an important part of preventing such complications of diabetes like diabetic foot syndrome.

Key words: diabetes mellitus type 2, diabetic neuropathy, skin lesions, medications containing urea, Uroderm

эндокринология

СОХРАНИ СТОПУ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Надёжным помощником в уходе за кожей стоп при сахарном диабете является



МАЗЬ УРОДЕРМ

(содержит 30% мочевины)

- Смягчает кожу стоп, уменьшает её сухость, устраняет неглубокие трещины
- Способствует размягчению с последующим удалением избыточных роговых наслоений
- Размягчает утолщённые и деформированные ногти, облегчая их подрезание



1 Вымыть стопы ног и высушить



2 Нанести Уродерм на пятку

Способ применения*

1. Наносить мазь в течение 7 дней 2 раза в сутки (утром и вечером) на кожу стоп после их мытья и высушивания.
2. Обрабатывать проблемные участки стоп мягкой пемзой, при необходимости подстричь ногти.
3. Наносить мазь 2 раза в сутки в последующие 7 дней, после чего провести гигиенические процедуры.

ЛП-001277

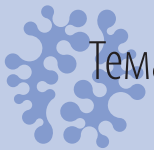


URODERM.RU



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ
ПРЕДПРИЯТИЕ

* Рекомендации составлены на основании Отчёта о клиническом исследовании, выполненном на базе эндокринологического отделения ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации.



Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Тиоктовая кислота: современная терапия диабетической полиневропатии

А.Б. Данилов, А.А. Пилипович

Адрес для переписки: Андрей Борисович Данилов, andreidanilov@mail.ru

Невропатия – наиболее частое осложнение сахарного диабета. Симптомы полиневропатии отмечаются у каждого второго больного. В статье приведены классификация, клинические особенности разных форм диабетической невропатии, диагностические критерии наиболее распространенной формы заболевания – хронической сенсомоторной дистальной симметричной полиневропатии, а также особенности проявления субклинической формы. Описан комплексный подход к терапии. Особое внимание уделено роли нейрометаболических препаратов, в частности тиоктовой кислоты. Обсуждены диагностика и тактика ведения конкретного больного с диабетической невропатией.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая невропатия, нейрометаболические препараты, тиоктовая кислота, Берлитион

Введение

Невропатия – наиболее частое осложнение сахарного диабета (СД). Симптомы полиневропатии наблюдаются у каждого второго больного [1, 2], электромиографические признаки поражения периферических нервов – у девяти из десяти страдающих СД [3–5].

Патогенез заболевания до конца не изучен. Исследователи указывают на метаболический, сосудистый, аутоиммунный компоненты, а также на генетическую предрасположенность.

Бесспорно, ведущую роль в развитии диабетической невропатии (ДН) играют степень и длительность гипергликемии. Поражению периферических нервов также способствуют дислипидемия, артериальная гипертензия и избыточная масса тела.

При ДН поражаются чувствительные, двигательные, вегетативные

волокна. Степень их поражения может варьироваться.

В настоящее время выделяют разные клинические формы (табл. 1) [1, 3] и особенности течения ДН (рисунок). Наиболее распространена хроническая сенсомоторная дистальная симметричная полиневропатия – выявляется примерно у 30% пациентов с СД 1 типа и 40% с СД 2 типа [6].

Патология обычно развивается медленно, прогрессивно. Выраженность нарушений зависит от длительности диабета и эффективности проводимой сахароснижающей терапии. Заболевание нередко сочетается с нефропатией и ретинопатией.

К диагностическим критериям хронической сенсомоторной дистальной симметричной полиневропатии относятся [7]:

- 1) наличие СД;
- 2) длительная хроническая гипергликемия (СД 2 типа в течение

длительного времени может протекать скрыто);

- 3) признаки дистальной симметричной преимущественно сенсорной полиневропатии, наиболее выраженные в нижних конечностях;
- 4) отсутствие других причин полиневропатии;
- 5) признаки других осложнений СД (ретинопатии и/или нефропатии).

Достоверность диагноза выше, если есть второй и пятый критерии. Основными клиническими проявлениями хронической сенсомоторной диабетической полиневропатии признаны:

- ✓ боль (чаще жгущая, плохо локализованная, усиливающаяся ночью);
- ✓ парестезии (онемение, покалывание, зябкость);
- ✓ гиперестезии;
- ✓ симметричное снижение температурной, болевой, тактильной, вибрационной чувствительности. Процесс начинается с пальцев ног, распространяется на стопу, голень, затем на кисти рук, в тяжелых случаях на область живота и груди);
- ✓ снижение или выпадение рефлексов;
- ✓ умеренная слабость в дистальных отделах конечностей и атрофия мышц;
- ✓ трофические расстройства, связанные с развитием вегетативной невропатии (изменение цвета и температуры, сухость, истончение, растрескивание кожных покровов, омозолелости).

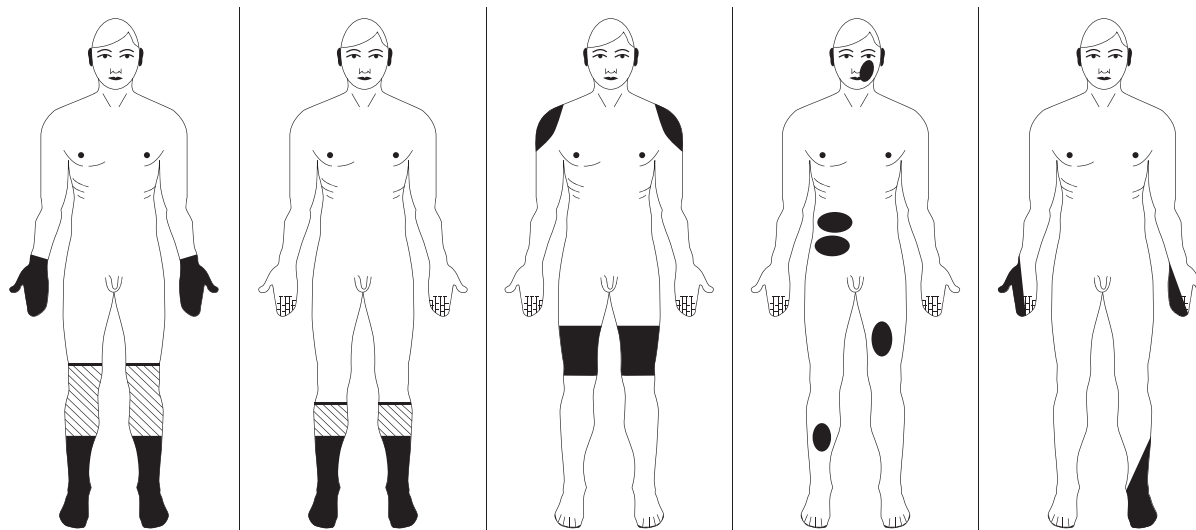
Однако у большинства больных диабетическая невропатия в течение долгого периода протекает бессимптомно или с минимальными



Таблица 1. Классификация ДН

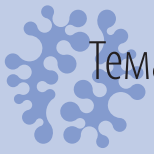
Формы	Виды
Субклиническая (бессимптомная)	-
Клиническая	Диффузная Дистальная симметричная невропатия: <ul style="list-style-type: none"> ■ с преимущественным поражением чувствительных нервов (сенсорная); ■ с преимущественным поражением двигательных нервов (моторная); ■ с комбинированным поражением (сенсомоторная) Автономная: <ul style="list-style-type: none"> ■ сердечно-сосудистой системы (безболевого инфаркт миокарда, ортостатическая гипотензия, снижение вариабельности ритма сердца, тахикардия покоя, нарушение ритма сердца); ■ желудочно-кишечного тракта (атония желудка, диабетическая энтеропатия (ночная и постпрандиальная диарея), мальабсорбция); ■ мочевого пузыря (нейрогенный мочевой пузырь); ■ половой системы (эректильная дисфункция, ретроградная эякуляция); ■ других органов и систем (нарушение зрачкового рефлекса, потоотделения, отсутствие симптомов гипогликемии)
Локальная	Мононевропатии (верхних или нижних конечностей) Множественные мононевропатии Плексопатии Радиклопатии Туннельные синдромы*

* Строго говоря, это не невропатии, так как клинические признаки обусловлены сдавлением, возможно, неизмененного нерва.



Невропатия с поражением толстых волокон	Невропатия с поражением тонких волокон	Проксимальная моторная невропатия	Острая мононевропатия	Компрессионные невропатии
Потеря чувствительности: 0 → +++ (прикосновение, вибрация) Боль: + → +++ Сухожильные рефлексы: N → ↓↓↓ Моторный дефицит: 0 → +++	Потеря чувствительности: 0 → ± (температурная, аллодиния) Боль: + → +++ Сухожильные рефлексы: N → ↓ Моторный дефицит: 0	Потеря чувствительности: 0 → ± Боль: + → +++ Сухожильные рефлексы: ↓↓ Проксимальный моторный дефицит: + → +++	Потеря чувствительности: 0 → ± Боль: + → +++ Сухожильные рефлексы: N Моторный дефицит: + → +++	Потеря чувствительности: 0 → ± Боль: + → ± Сухожильные рефлексы: N Моторный дефицит: + → +++

Клинические особенности разных форм ДН



проявлениями. Так, на долю клинически выраженных форм приходится 25–50% случаев, безболезненных – 30% [8].

Характерные признаки субклинической (бессимптомной) невропатии представлены в табл. 2 [9, 10].

Профилактика, максимально раннее выявление ДН и адекватное лечение уже на субклинической стадии чрезвычайно важны. Известно, что прогрессирующие трофические нарушения и микротравматизация стопы приводят к язвам, развитию синдрома диабетической стопы. Последний нередко становится причиной ампутации нижних конечностей.

Для профилактики развития и замедления прогрессирования ДН необходимо предпринять комплексный подход, который включает в себя:

- коррекцию гипергликемии;
- модификацию факторов риска развития ДН (повышение физической активности, нормализация массы тела, соблюдение диеты, коррекция гиперлипидемии и артериальной гипертензии);
- патогенетическую терапию;
- симптоматическую терапию.

Патогенетическая терапия

Для профилактики и лечения ДН уже многие годы используют препараты нейроремедиационного

действия. В клинической практике наиболее широко применяют тиоктовую (альфа-липоевую) кислоту и витамины группы В.

Тиоктовая кислота представляет собой эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия [11]. Она является коферментом митохондриальных мультиферментных комплексов и участвует в реакциях окислительного декарбоксилирования альфа-кетокилот. Характер биохимического действия тиоктовой кислоты сходен с таковым витаминов группы В.

Тиоктовая кислота способствует:

- улучшению метаболизма липидов, стимуляции обмена холестерина;

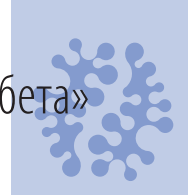
Таблица 2. Признаки субклинической невропатии (согласно Американской диабетической ассоциации и Американской академии неврологии (1988)) [10]

Критерий	Описание
Электродиагностические тесты	Снижение скорости распространения возбуждения по моторным и сенсорным волокнам Снижение амплитуды потенциала двигательной единицы
Неврологический статус	Нарушение вибрационной и тактильной чувствительности Нарушение температурной чувствительности Нарушение болевой чувствительности Невропатическая боль Нарушение дискриминационной чувствительности и др.
Автономные функциональные тесты	Нарушение кардиоваскулярных рефлексов Изменение кардиоваскулярных рефлексов Патологический биохимический ответ на гипогликемию

Таблица 3. Исследование эффективности тиоктовой кислоты при ДН

Название исследования	Результаты
ALADIN (Alfa-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) [12]	У пациентов с СД 2 типа и ДН трехнедельные внутривенные инфузии привели к уменьшению боли и улучшению температурной и вибрационной чувствительности. Доза 600 мг/сут не уступает по эффективности дозе 1200 мг/сут, однако реже вызывает желудочно-кишечные расстройства
ALADIN II [13]	У пациентов с СД 2 типа и ДН пероральный прием тиоктовой кислоты в дозе 1800 мг/сут в течение шести месяцев способствовал достоверному уменьшению симптомов сенсомоторной полиневропатии
ORPIL [14]	Терапевтический эффект получен у пациентов с ДН при назначении препарата в дозе 1800 мг/сут
DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) [4]	У пациентов с СД 2 типа и ДН пероральный прием тиоктовой кислоты в дозе 800 мг/сут в течение четырех месяцев ассоциировался с уменьшением проявлений вегетативной недостаточности
SYDNEY (Symptomatic Diabetic NEuropathY trail) [15]	Трехнедельный курс внутривенных введений тиоктовой кислоты в дозе 600 мг/сут уменьшал позитивные сенсорные симптомы и улучшал электрофизиологические показатели
SYDNEY II [16]	Оптимальной дозой для перорального приема является 600 мг/сут. Дозы 1200 и 1800 мг увеличивают частоту побочных эффектов
NATHAN I [17]	Терапия тиоктовой кислотой в дозе 600 мг/сут в течение четырех лет характеризовалась хорошей переносимостью и привела к улучшению симптоматики и замедлению прогрессирования ДН

эндокринология



- снижению концентрации глюкозы в крови и увеличению содержания гликогена в печени, преодолению инсулинорезистентности;

- улучшению трофики нейронов. Эффективность тиоктовой кислоты у пациентов с СД и ДН подтверждена в большом количестве рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, результаты наиболее значимых из них представлены в табл. 3 [4, 12–17]. Установлено, что препарат уменьшает боль и улучшает чувствительность у пациентов с ДН, что подтверждается данными электрофизиологических исследований. Тиоктовая кислота хорошо переносится и безопасна как при внутривенном, так и при пероральном применении.

Однако терапия препаратами тиоктовой кислоты может вызвать гипогликемию (симптомы – головокружение, повышенное потоотделение, головная боль, нарушение зрения), аллергические, желудочно-кишечные и другие более редкие побочные реакции (менее одного случая на 10 тыс. пациентов).

Во избежание побочных явлений следует учитывать несколько моментов. Тиоктовая кислота усиливает гипогликемический эффект инсулина и пероральных сахароснижающих препаратов. Поэтому необходим частый контроль концентрации глюкозы в крови, некоторым пациентам – снижение дозы гипогликемических средств.

Тиоктовая кислота образует труднорастворимые соединения с молекулами сахара. В связи с этим не рекомендуется применять ее одновременно с раствором глюкозы, Рингера и с соединениями, взаимодействующими с дисульфидными и сульфгидрильными группами.

Вещество связывает металлы, поэтому не следует использовать одновременно с препаратами, содержащими ионы металлов, в частности с препаратами железа, магния, кальция. Интервал между

их приемом должен составлять не менее двух часов.

Действие тиоктовой кислоты ослабляют этанол и его метаболиты – при проведении терапии пациентам необходимо воздерживаться от употребления алкоголя. Средство является светочувствительным, поэтому ампулы следует доставать из упаковки непосредственно перед использованием.

Препараты тиоктовой кислоты хорошо зарекомендовали себя в ряде клинических исследований [18] и широко применяются в клинической практике.

Показанием к назначению тиоктовой кислоты являются диабетическая и алкогольная невропатии, в том числе их болевые формы.

Тиоктовая кислота выпускается в таблетированной форме и форме раствора для внутривенного введения. Таблетки по 300 и 600 мг принимают один раз в день за 30 минут до еды, не разжевывая и запивая водой. Курс лечения может составлять от одного до двух месяцев с перерывом в три месяца. Ампулы с концентратом для приготовления раствора для инфузий, содержащие 300 или 600 мг тиоктовой кислоты, применяют один раз в день. Курс – 15–20 внутривенных капельных инфузий. Далее следует перейти на пероральный прием тиоктовой кислоты.

Наш клинический опыт показывает, что при появлении нежелательных реакций, например тошноты, для лучшей переносимости рекомендуемую суточную дозу 600 мг целесообразно разделить на два приема. Дозу 300 мг/сут можно рекомендовать пациентам со сниженной массой тела, пожилым пациентам с замедленным метаболизмом.

Наряду с тиоктовой кислотой в качестве патогенетической терапии применяют *витамины группы В*. Установлено, что больные СД имеют дефицит тиамина. При пониженном уровне витаминов группы В (B_1 , B_6 , B_{12}) нервные волокна становятся более уязвимыми к метаболическому и ишемическому повреждению [19].

Витамины группы В участвуют в ряде метаболических процессов:

- B_1 (тиамин) улучшает синаптическую передачу, снижает интенсивность и замедляет темп дегенерации нервных волокон, нивелирует негативное влияние конечных продуктов гликирования на механизмы аксонального транспорта;
- B_6 (пиридоксин) принимает участие в регуляции белкового, жирового обмена и синтезе нейромедиаторов (в частности, норадреналина, серотонина, дофамина, гамма-аминомасляной кислоты), способствует усвоению глюкозы нейронами и глияльными клетками;
- B_{12} (цианокобаламин) регулирует кроветворение, способствует миелинизации нервных волокон, уменьшает болевые ощущения, стимулирует нуклеиновый обмен.

При назначении витаминов группы В предпочтение следует отдавать комбинированным жирорастворимым формам.

Симптоматическая терапия

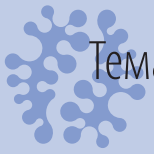
Симптоматическая терапия ДН преимущественно направлена на коррекцию вегетативной дисфункции и купирование хронической невропатической боли.

Боль достаточно часто встречается при ДН. Ее нивелирование способствует значительному улучшению состояния и качества жизни пациентов.

Препаратами первой линии для устранения невропатической боли при ДН считаются габапентин, прегабалин, амитриптилин, венлафаксин и дулоксетин [20–22].

Клинический случай

Пациент А., 60 лет. Диагноз – энцефалопатия сочетанного генеза, церебральный атеросклероз, гипертоническая болезнь второй стадии первой степени риска (медикаментозная компенсация), четвертая степень риска сердечно-сосудистых осложнений, ишемическая болезнь сердца, стенокардия первого функционального класса, атеросклеротический



кардиосклероз, сахарный диабет 2 типа.

Из анамнеза: в течение десяти лет пациент страдает артериальной гипертензией (артериальное давление до 200/110 мм рт. ст.). Постоянно принимает периндоприл, небиволол, ацетилсалициловую кислоту. Пять лет назад поставлен диагноз «сахарный диабет 2 типа», в связи с чем назначены гликлазид медленного высвобождения 60 мг, метформин 1000 мг. За последний год состояние ухудшилось: неустойчивость при ходьбе и стоянии (особенно с закрытыми глазами), онемение кончиков пальцев рук и ног, ощущение ватных ног.

При осмотре отмечены сухость, шелушение, отечность и небольшая синюшность кожных покровов дистальных отделов нижних конечностей, натоптыши на стопах, кожа теплая.

Масса тела пациента – 100 кг, рост – 170 см, артериальное давление – 147/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 78 в минуту, тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумы отсутствуют.

Неврологический статус: рефлекс орального автоматизма, левая носогубная складка сглажена, ахиллов рефлекс с двух сторон снижен, гипестезия по типу «чулки и перчатки», вибрационная чувствительность и суставно-мышечное чувство в дистальных отделах нижних конечностей нарушены, пальце-носовую пробу выполняет неуверенно (слева хуже), коленно-пяточную – с атаксией, пошатывание в позе Ромберга, усиливающееся при закрытых глазах, пошатывание при ходьбе с закрытыми глазами, неустойчивость.

Лабораторные показатели: повышенный уровень триглицеридов (2,7 ммоль/л) и холестерина (6,2 ммоль/л), гликемический профиль – 4,5 – 7,2 – 8,7 – 5,3 ммоль/л.

Инструментальные исследования: компьютерная томография головного мозга – нерезко выраженная симметричная наружная и внутренняя гидроцефалия, признаки энцефалопатии (скорее всего, сосудистого генеза), электронейромиография нижних конечностей – незначительно снизилась скорость проведения импульса по моторным и сенсорным волокнам нервов и амплитуда М-ответа, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий – эхопризнаки стенозирующего атеросклероза внечерепных отделов брахиоцефальных артерий без локальных нарушений гемодинамики, рентгенография органов грудной клетки – диффузный пневмосклероз, ультразвуковое исследование органов брюшной полости – признаки диффузных изменений печени и поджелудочной железы, состояние после холецистэктомии.

Консультация офтальмолога: миопический астигматизм, начальная катаракта, диабетогипертоническая ангиопатия сетчатки, периферическая хориоретинальная дистрофия.

Таким образом, имели место все диагностические критерии хронической сенсомоторной дистальной симметричной диабетической полинейропатии [7].

Лечение. В данном случае был применен комплексный подход: проведена коррекция гипергликемии и стабилизирована гемодинамика, скорректирована диета и назначен препарат Берлитион® (тиоктовая кислота) по стандартной схеме: 20 капельных инфузий (по 600 мг/сут) с переходом в дальнейшем на пероральный прием.

Результаты терапии. На фоне проводимого лечения улучшилось общее состояние, исчезло онемение в руках и ощущение ватных ног, улучшилось состояние кожи нижних конечностей, нормали-

зовались вибрационная чувствительность и суставно-мышечное чувство в ногах, что свидетельствует о восстановлении функции периферических нервов. Результаты электронейромиографии подтвердили положительную динамику.

Пациенту рекомендовано продолжить прием подобранных сахароснижающих и сердечно-сосудистых препаратов при контроле артериального давления, наблюдение у эндокринолога, соблюдение диеты в связи с гиперхолестеринемией и СД, пероральный прием препарата Берлитион® (тиоктовая кислота) 600 мг/сут в течение двух месяцев, в дальнейшем – повторять курсы сосудистой и метаболической терапии.

Заключение

Диабетическая невропатия считается наиболее частым осложнением СД. При этом в течение долгого периода патология может протекать бессимптомно. Диагностика ДН осуществляется на основании клинической картины, результатов соответствующих обследований и с учетом результатов дифференциального диагностического поиска.

Раннее выявление патологических изменений периферических нервов позволит своевременно начать адекватную терапию ДН, которая должна основываться на комплексном подходе. Последний предполагает коррекцию гипергликемии и факторов, способствующих развитию заболевания, назначение препаратов нейрометаболического действия, в частности тиоктовой кислоты, устранение болевого синдрома и вегетативной недостаточности. Это снизит темп прогрессирования ДН и предотвратит ряд тяжелых осложнений. ⚡

Литература

1. Эндокринология. Национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
2. Недосугова Л.В. Патогенез, клинические проявления, подходы к лечению диабетической полинейропатии // Медицинский совет. 2013. № 12. С. 43–49.
3. Садырин А.В., Карпова М.И., Долганов М.В. Диабетическая полинейропатия: вопросы патогенеза и возможности лечения // Русский медицинский журнал. 2016. Т. 24. № 1. С. 47–50.

Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

ЭНДОГЕННЫЙ АНТИОКСИДАНТ ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ¹

Теперь 3 формы:

600 мг ампулы



300 мг ампулы



300 мг таблетки



Широкая линейка доз и лекарственных форм¹

- Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии²
- Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹
- Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³

Краткая информация по медицинскому применению лекарственных препаратов Берлитион®300 и Берлитион®600

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота.

Показания: диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия.

Противопоказания: повышенная чувствительность к тиоктовой (α-липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы).

Способ применения и дозы. В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300-600 мг. Перед применением содержимое ампул разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2-4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300-600 мг в сутки.

Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение препара-

та. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются врачом.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях – анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания.

Условия хранения: при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте.

Не замораживать. Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Литература:

1. Инструкции по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®600 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.
2. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285-2293.
3. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis // Diabetic Medicine, 2004, Vol.21, P.114-121

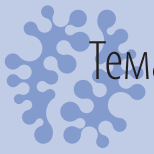
ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»
123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10
БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

Реклама



4. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (author's transl.) // *Diabete Metab.* 1977. Vol. 3. № 2. P. 97–107.
5. Суницов Ю.И., Маслова О.В., Дедов И.И. и др. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки лечебно-профилактической помощи больным // *Клиническая эндокринология.* 2010. № 1. С. 3–8.
6. Левин О.С. Полиневропатии. Клиническое руководство. М., 2011. С. 161–221.
7. Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study // *Neurology.* 1993. Vol. 43. № 4. P. 817–824.
8. Калинин А.П., Котов С.В., Рудакова И.Г. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. Руководство для врачей. 2-е изд. М., 2009. С. 235–300.
9. Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Киричкова Г.А. Диабетическая нейропатия: дефиниция, классификация, факторы риска // *Вестник Новосибирского государственного университета.* 2008. Серия «Биология, клиническая медицина». Т. 6. № 1. С. 67–72.
10. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology // *Diabetes Care.* 1988. Vol. 11. № 7. P. 592–597.
11. Бурчинский С.Г. Альфа-липоевая кислота и современные стратегии нейропротекции // *Международный эндокринологический журнал.* 2009. № 1 (23) // www.mif-ua.com/archive/article/8106.
12. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia.* 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.
13. Reljanovic M., Reichel G., Rett K. et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy* // *Free Radic. Res.* 1999. Vol. 31. № 3. P. 171–179.
14. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy* // *Diabetes Care.* 1999. Vol. 22. № 8. P. 1296–1301.
15. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. № 3. P. 770–776.
16. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.
17. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.
18. Зуев К.А. Эспа-липон (альфа-липоевая кислота) в лечении диабетической полиневропатии // *Международный эндокринологический журнал.* 2010. № 2 (26) // www.mif-ua.com/archive/article/12337.
19. Данилов А.Б., Пилипович А.А., Пирищана А.В. Применение витаминов группы В в терапии болевого синдрома // *Русский медицинский журнал.* 2014. Спецвыпуск «Болевые синдромы». С. 28–32.
20. Bril V., England J., Franklin G.M. et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation // *Neurology.* 2011. Vol. 76. № 20. P. 1758–1765.
21. Çakici N., Fakkal T.M., van Neck J.W. et al. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy // *Diabet. Med.* 2016. Vol. 33. № 11. P. 1466–1476.
22. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. М.: АММ ПРЕСС, 2014.

Thioctic Acid: a Modern Treatment of Diabetic Polyneuropathy

A.B. Danilov, A.A. Pilipovich

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Andrey Borisovich Danilov, andreidanilov@mail.ru

Neuropathy is the most common complication of diabetes. The symptoms of polyneuropathy are observed in every second patient.

The article provides the classification, clinical features of different forms of diabetic neuropathy; diagnostic criteria for the most common form of the disease is chronic sensorimotor distal symmetric polyneuropathy, as well as characteristics of the subclinical form manifestation. Described an integrated approach to therapy. Special attention is paid to the role of neurometabolic drugs, in particular thioctic acid. Diagnosis and treatment of the specific patient with diabetic neuropathy are discussed.

Key words: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, neurometabolic drugs, thioctic acid, Berlition

Московская городская ассоциация эндокринологов
Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

**Общими усилиями и многофакторным
подходом в борьбе против диабета!**

Осенняя сессия:
19 сентября
05 декабря



Здание Правительства Москвы,
Новый Арбат, д. 36

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7(495) 699 14 65, 699 81 84
www.medQ.ru info@medQ.ru

Реклама

Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ
Московская городская ассоциация эндокринологов
Кафедра эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова» МЗ РФ



*С оптимизмом в будущее -
40 лет кафедре эндокринологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова*

10 октября 2017

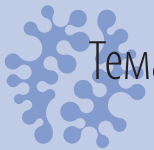
Здание Правительства Москвы,
Москва, ул. Новый Арбат, д.36

Юбилейная научно-практическая конференция
«Современные проблемы и инновации в эндокринологии»



МЕДЗНАНИЯ⁺

+7(495) 699 14 65, 699 81 84
www.medQ.ru info@medQ.ru



Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Современные представления о патофизиологии и лечении диабетической полиневропатии

А.Б. Данилов, В.А. Оленич

Адрес для переписки: Андрей Борисович Данилов, andreidanilov@mail.ru

Сахарный диабет – одна из крупнейших проблем здравоохранения XXI в. Заболевание оказывает влияние на разные уровни периферической нервной системы – от корешка спинномозгового нерва до дистального аксона и ассоциируется с развитием различных невропатических осложнений, которые могут протекать как в острой, так и в хронической форме. В данной статье рассмотрена наиболее распространенная дистальная симметричная диабетическая полиневропатия. Особое внимание уделено ее патогенезу и лечению, представления о которых существенно изменились за последнее десятилетие.

Ключевые слова: сахарный диабет, дистальная симметричная диабетическая полиневропатия, междисциплинарный подход, патогенетическая терапия, симптоматическое лечение

Введение

Сахарный диабет является одной из крупнейших проблем здравоохранения XXI в. По прогнозам, количество страдающих данным заболеванием с 2000 по 2030 г. удвоится и достигнет пандемического уровня – 366 млн человек [1]. Наиболее частым его осложнением признана диабетическая полиневропатия (ДПН) – отмечается в 50% случаев [2–6]. Встречаются также диабетическая вегетативная невропатия, краниальная невропатия, множественная мононевропатия, невропатия, связанная с терапией сахарного диабета, радикулопатия [7]. Повышенный

риск развития невропатий при сахарном диабете связывают как с плохим контролем уровня глюкозы в крови, так и с быстрым уменьшением гипергликемии.

Диабетическая полиневропатия значительно снижает качество жизни больных и считается одной из ведущих причин инвалидизации, прежде всего вследствие диабетической язвы стопы. У пациентов с невропатией на 15% повышен риск образования язв. Последние в 6–43% случаев становятся причиной ампутации конечности [8].

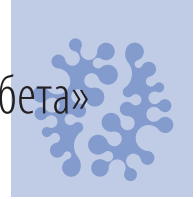
Наличие ДПН существенно увеличивает расходы на лечение

больных сахарным диабетом [9]. Так, в США общие годовые затраты на одного пациента составляют 6632 доллара [10]. В 2012 г. из 245 млрд долларов 27% были израсходованы на терапию ДПН [11, 12].

Торонтская группа ведущих экспертов по ДПН охарактеризовала данное заболевание как «симметричную, зависимую от протяженности поражения сенсомоторную полиневропатию, связанную с метаболическими и микрососудистыми изменениями, которые возникли в результате воздействия хронической гипергликемии и сердечно-сосудистых факторов риска» [4].

Сначала чувствительность нарушается в нижних конечностях, затем – в верхних (по типу «чулки и перчатки»). Для ранних стадий ДПН поражение двигательной порции нерва не характерно.

Пациенты отмечают онемение, покалывание, жжение, болевые ощущения от неболевых раздражителей (аллодиния) или повышенную чувствительность к болевым раздражителям (гипералгезия). При этом выраженность симптомов не связана напрямую со степенью поражения аксонов. Нередко у пациентов с выраженным болевым синдромом при проведении электрофизиологических исследований обнаруживается минимальный



сенсорный дефицит или его отсутствие [4]. Нейропатическая боль отмечается у 20–30% пациентов с ДПН и является одной из основных причин обращения за медицинской помощью [5, 6, 8, 13].

Диабетическую полиневропатию следует отличать от невропатии, обусловленной терапией диабета. Это редко диагностируемая, ятрогенная невропатия тонких волокон, которая определяется как острое начало невропатической боли и/или вегетативной дисфункции в течение восьми недель после значительного улучшения контроля гликемии – снижения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) более чем на 2% за три месяца [14]. Заболевание было обнаружено вскоре после начала введения инсулина и получило название «инсулиновый неврит» [15]. На протяжении нескольких десятилетий инсулиновый неврит считался редкой причиной острой невропатии. Однако последние данные свидетельствуют о том, что он более распространен и клинически значим. Так, в исследовании С.Н. Gibbons и соавт. установлено, что у 10,9% из 954 пациентов отмечались признаки невропатии, вызванной терапией диабета, при этом риск ее развития был обусловлен уровнем HbA1c [14]. Наиболее часто инсулиновый неврит диагностируется при сахарном диабете 1 типа.

Невропатия, вызванная терапией диабета, так же как ДПН, зависит от протяженности поражения, однако боль и вегетативные нарушения более выражены и хуже поддаются терапии опиоидными анальгетиками. Патопатология данного заболевания изучена плохо. Предполагают, что быстрая нормализация уровня глюкозы в крови с помощью инсулина или других сахароснижающих средств приводит к гемодинамическим изменениям (образованию артериовенозных шунтов) и, как следствие, эндоневральной гипоксии тонких волокон [16, 17].

Диагностика

Диагноз ДПН, как правило, ставится на основании клинических данных, учитываются также анамнез и результаты неврологического исследования.

Критерии, позволяющие сделать вывод о развитии заболевания, были сформулированы Торонтской группой ведущих экспертов по ДПН. В частности, указывается на необходимость наличия двух и более из перечисленных признаков:

- ✓ невропатические симптомы;
- ✓ снижение чувствительности по дистальному типу;
- ✓ снижение или отсутствие ахилловых рефлексов.

Подтверждением невропатии служат нарушения проводимости по нервам, выявляемые при проведении нейрофизиологического исследования [18]. В настоящее время целесообразность их использования в рутинной клинической практике ставится под сомнение [19–21]. Однако пациентам с признаками атипичной невропатии (например, острое начало, асимметрия, проксимальное поражение или тяжелое течение) такое обследование необходимо.

На ранних стадиях диабетической невропатии чаще поражаются аксоны малого диаметра, поэтому для подтверждения клинически установленного диагноза может применяться биопсия кожи с оценкой внутриэпидермальной плотности нервных волокон.

Кожу на биопсию также берут при подозрении на невропатию с преимущественным поражением мелких волокон у пациентов с атипичным течением или недостаточным количеством факторов риска.

Неинвазивный метод диагностики невропатии – конфокальная микроскопия роговицы. Этот метод обладает большей чувствительностью, чем нейрофизиологическое исследование или биопсия кожи с оценкой внутриэпидермальной плотности нервных волокон [22].

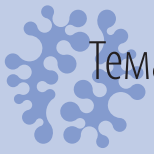
Патогенез диабетической периферической невропатии сложен и обусловлен как метаболическими, так и сосудистыми факторами. Гипергликемия – лишь одно из многих ключевых метаболических нарушений, которые вызывают поражение аксонов и сосудов. Немаловажная роль отводится также окислительному стрессу, митохондриальной дисфункции, активации полиолового пути, накоплению продуктов гликирования и повышению уровня воспалительных маркеров

При подозрении на ДПН следует определить уровень глюкозы в крови или HbA1c. При сахарном диабете значения глюкозы в крови натощак будут превышать 7 ммоль/л (126 мг%), HbA1c – 6,5%, нарушениях толерантности к глюкозе (предиабет) – 5,5 ммоль/л (100 мг%) и 5,7–6,4% соответственно. При нормальном уровне глюкозы в крови рекомендуется проведение глюкозотолерантного теста [23].

У пациентов также обнаруживаются дефицит витамина B₁₂, парапротеинемия [23, 24]. Ятрогенной причиной дефицита витамина B₁₂ может стать кумуляция метформина в организме [25].

Патогенез

Несмотря на различие процессов, лежащих в основе развития сахарного диабета 1 и 2 типов, ранее считалось, что механизм развития ДПН у таких больных един. Сегодня позиция ученых изменилась [8]. Установлено, что невропатии, развившиеся вследствие сахарного диабета 2 типа, влияют на качество жизни 45% пациентов, вслед-



ствии сахарного диабета 1 типа – 54–59% больных [26]. Контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа лишь в 5–7% случаев снижает риск развития невропатии [27, 28], у больных сахарным диабетом 1 типа – в 60–70% [29, 30]. Несмотря на достижение целевых значений глюкозы в крови, более чем у 40% пациентов развивается невропатия. Поэтому даже те, кто контролирует гликемию (HbA1c менее 5,4%), находятся в группе риска [31]. Эти данные позволили предположить, что повреждение нерва происходит в результате воздействия других факторов. В частности, сахарный диабет 2 типа напрямую связан с ожирением, около 90% его рисков соотносятся с избыточной массой тела [32].

Во многих исследованиях доказано, что в патогенез ДПН вовлечены сердечно-сосудистые риски, в том числе ожирение [33], гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия и курение [34]. На сегодняшний день известно, что патогенез диабетической периферической невропатии сложен и обусловлен как метаболическими, так и сосудистыми факторами [35]. Гипергликемия – лишь одно из многих ключевых метаболических нарушений, которое вызывает поражение аксонов и сосудов. Немаловажная роль отводится окислительному стрессу, митохондриальной дисфункции, активации полиолового пути, накоплению продуктов гликирования и повышению уровня воспалительных маркеров [2, 34].

Если причина нарушения чувствительности при ДПН установлена – поражение нервных волокон [4], механизм развития нейропатической боли до сих пор неясен. При биопсии *n. suralis* у пациентов с ДПН обнаружены микроваскулярные дефекты, включая утолщение эндоневральной базальной мембраны, пролиферацию и ги-

пертрофию эндотелиальных клеток [36].

Профилактика и лечение

В исследованиях по контролю диабета и его осложнений установлено, что жесткий гликемический контроль снижает риск развития ДПН и частоту ее прогрессирования у пациентов с сахарным диабетом 1 типа [29]. Поэтому в течение многих лет полагали, что это справедливо и для ДПН, развившейся у больных сахарным диабетом 2 типа. Однако в настоящее время не подтверждено значимого влияния жесткого контроля заболевания по сравнению со стандартным контролем на указанные риски [37].

Изучение связи между метаболическим синдромом и ДПН стало поводом обратить внимание на контроль ожирения, в частности висцерального, дислипидемии и артериальной гипертензии [8].

Некоторые исследователи считают, что изменение образа жизни, включая диету и повышение физической активности, может замедлить прогрессирование невропатии [38]. Доказано, что выполнение физических упражнений в течение года увеличивает внутриэпидермальную плотность нервных волокон у пациентов с диабетом, но без невропатии [38], регулярные тренировки могут предотвратить развитие ДПН [39], физические упражнения усиливают восстановительный процесс в нервах [40]. Общим в этих работах были индивидуальный подход к пациентам и контроль упражнений с четкими целями и фиксацией результатов.

Эффективной профилактикой изъязвлений при ДПН является ношение специализированной обуви, интенсивный уход за кожей стоп и периодический их осмотр.

Следует также уменьшить риск падений как одну из причин травматизации. Пациенты с ДПН падают в два-три раза чаще, чем

больные сахарным диабетом, но без ДПН. Риск падений повышается за три – пять лет до постановки диагноза [8, 41]. Для предупреждения падений необходимо учить пациентов оценивать риск таковых и своевременно назначать физиотерапию [42].

Для лечения невропатии сначала были разработаны препараты, воздействующие на различные метаболические пути: ингибиторы кислородного окисления, ингибиторы альдозоредуктазы, ингибиторы протеинкиназы С-бета, а также препараты, влияющие на пути гексозамина, конечные продукты гликирования [2, 43]. Несмотря на хорошие результаты доклинических и ранних клинических исследований, ни один из препаратов не доказал свою эффективность.

Определенные надежды из-за роли окислительного стресса в развитии эндотелиальной дисфункции и микрососудистых осложнений при диабетической невропатии были связаны с антиоксидантами. Одним из эффективных антиоксидантов, прошедших клинические испытания и одобренных для лечения ДПН в Европе и США, является альфа-липоевая кислота [6, 43, 44]. Альфа-липоевая кислота в дозе 600 мг в день рекомендуется для лечения умеренно болезненных невропатий или в качестве вспомогательного средства при более тяжелых случаях [45, 46]. На наш взгляд, курсовой прием (по два-три месяца) препарата может быть назначен при любой форме ДПН. Как эффективное средство лечения первоначально оценивалась альдозоредуктаза. Однако в Кохрановском обзоре 32 рандомизированных контролируемых исследований отмечены статистически незначимые различия между действием альдозоредуктазы и плацебо [47].

Были изучены и другие препараты, потенциально влияющие на заболевание, однако подавляющее большинство из них оказались неэффективными [48].

10 ЛЕТ
ЛИРИКА
ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕГАБАЛИН
КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РОССИИ



Препарат **1** ой линии терапии

- Нейропатической боли¹
- Генерализованного тревожного расстройства²

ЛИРИКА® 6
капсулы **25 мг** упаковка по 14 капсул;
капсулы **75, 150 и 300 мг** упаковка по 14 и 56 капсул

Рецепт^{4,5}
формы
148-1/
у-88

Оригинальные антиконвульсанты



НЕЙРОНТИН®
таблетки **600 мг**
упаковка по 50
и 100 таблеток

Рецепт^{4,5}
формы
107-1/у

НЕЙРОНТИН
ОРИГИНАЛЬНЫЙ ГАБАПЕНТИН
ГАБАПЕНТИН СТАЛ УДОБНЕЕ



600
МГ

В ОДНОЙ
ТАБЛЕТКЕ
С РИСКОЙ

Адекватный курс — 2 месяца и более³

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Лирика® (прегабалин)

Фармакотерапевтическая группа: противосудорожное средство. Код АТХ: N03AX16. Лирика® (прегабалин) – аналог гамма-аминомасляной кислоты. Установлено, что прегабалин связывается с дополнительной субъединицей (α-2-дельта-протеин) потенциалзависимых кальциевых каналов в ЦНС, что способствует проявлению его анальгетического и противосудорожного эффектов. **Показания к применению:** Нейропатическая боль. Лечение нейропатической боли у взрослых. Эпилепсия. В качестве дополнительной терапии у взрослых с парциальными судорожными приступами, сопровождающимися вторичной генерализацией. Генерализованное тревожное расстройство. Лечение генерализованного тревожного расстройства у взрослых. Фибромиалгия. Лечение фибромиалгии у взрослых. **Способ применения и дозы:** Внутрь независимо от приема пищи. Препарат применяют в дозе от 150 до 600 мг/сут в два или три приема. Нейропатическая боль. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3 – 7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут. Эпилепсия. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. С учетом достигнутого эффекта и переносимости через 1 неделю дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а еще через неделю – до максимальной дозы 600 мг/сут. Фибромиалгия. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3 – 7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут. При отсутствии положительного эффекта увеличивают дозу до 450 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут. Генерализованное тревожное расстройство. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут. При отсутствии положительного эффекта увеличивают дозу до 450 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут. Отмена прегабалина. Если лечение прегабалином необходимо прекратить, рекомендуется делать это постепенно в течение минимум 1 недели. **Побочное действие:** По имеющемуся опыту клинического применения прегабалина у более чем 12 000 пациентов, наиболее распространенными нежелательными явлениями были головокружение и сонливость. Наблюдаемые явления были обычно легкими или умеренными. **Другие частые явления включали:** повышение аппетита, зйфорию, спутанность сознания, снижение либидо, раздражительность, бессонницу, дезориентацию, атаксию, нарушение внимания, нарушение координации, ухудшение памяти, тремор, дизартрию, парестезию, нарушение равновесия, амнезию, седацию, летаргию, нечеткость зрения, диплопию, сухость во рту, запор, рвоту, метеоризм, вздутие живота, утомляемость, периферические отеки, нарушение походки, увеличение массы тела. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата. Редкие наследственные заболевания, в том числе непереносимость галактозы, лактазная недостаточность, и нарушение всасывания глюкозы/галактозы. Детский и подростковый возраст до 17 лет включительно (нет данных по применению). **С осторожностью:** В связи с зарегистрированными единичными случаями бесконтрольного применения прегабалина, его необходимо назначать с осторожностью у пациентов с лекарственной зависимостью в анамнезе. Такие пациенты нуждаются в пристальном медицинском наблюдении во время лечения препаратом. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами. Не обнаружено признаков клинически значимого фармакокинетического взаимодействия прегабалина с фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном и этанолом. Установлено, что пероральные сахароснижающие средства, диуретики, инсулин, фенбарбитал, тиагабин и топирамат не оказывают клинически значимого влияния на клиренс прегабалина. Прегабалин может усилить эффекты этанола и лоразепама. Эффекты на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой. Препарат Лирика может вызвать головокружение и сонливость и, соответственно, повлиять на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой. Больные не должны управлять автомобилем, пользоваться сложной техникой или выполнять другие потенциально опасные виды деятельности, пока не станет ясно, влияет ли этот препарат на выполнение ими таких задач. **Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Лирика® № 001752 – 131216.**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Нейронтин® (габапентин)

Международное непатентованное название: габапентин. **Лекарственная форма:** таблетки. **Фармакотерапевтическая группа:** противосудорожное средство. Код АТХ: N03AX12. **Показания к применению:** Лечение нейропатической боли у взрослых в возрасте 18 лет и старше. Эффективность и безопасность монотерапии у пациентов в возрасте до 18 лет не установлены. Эпилепсия. Монотерапия парциальных судорог с вторичной генерализацией и без нее у взрослых и детей в возрасте 3 лет и старше. Эффективность и безопасность монотерапии у детей в возрасте до 12 лет не установлены. Как дополнительное средство при лечении парциальных судорог с вторичной генерализацией и без нее у взрослых и детей в возрасте 3 лет и старше. Безопасность и эффективность дополнительной терапии габапентином у детей в возрасте менее 3 лет не установлены. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к габапентину или вспомогательным компонентам препарата. Применение в качестве монотерапии парциальных судорог с вторичной генерализацией и без нее у детей в возрасте до 12 лет. Применение в качестве дополнительного средства при лечении парциальных судорог с вторичной генерализацией и без нее у детей в возрасте до 3 лет. Для лечения нейропатической боли у детей и подростков в возрасте до 18 лет. **Способ применения и дозы:** Нейропатическая боль. Альтернативный способ дозирования - начальная доза составляет 900 мг/сут в три приема равными дозами. В последующем в зависимости от ответа пациента на терапию и переносимости препарата доза может быть повышена на 300 мг/сут каждые 2-3 дня, максимально до 3600 мг/сут. У некоторых пациентов может быть целесообразным более медленное повышение дозы. Эпилепсия. При эпилепсии обычно требуется длительное лечение. Доза препарата при этом определяется лечащим врачом в зависимости от индивидуальной переносимости и эффективности препарата. Взрослые и дети в возрасте старше 12 лет: Терапию можно начать с дозы 300 мг 3 раза в сутки в первый день. В последующем в зависимости от ответа пациента на терапию и переносимости препарата доза может быть повышена на 300 мг/сут каждые 2-3 дня, максимально до 3600 мг/сут. Общая суточная доза должна быть разделена на три приема. Максимальный интервал между дозами при трехкратном приеме препарата не должен превышать 12 ч во избежание возобновления судорог. Нет необходимости контролировать концентрацию габапентина в плазме крови. Он может применяться в комбинации с другими противосудорожными препаратами без учета изменения его концентрации в плазме крови или концентрации других противосудорожных препаратов в сыворотке. **Побочное действие:** очень часто и часто - вирусные инфекции; лейкопения; аллергические реакции, включая крапивницу; повышение аппетита; беспокойство, нервозность, эмоциональная лабильность; сонливость, головокружение; одышка; запор, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия; утомляемость; периферические отеки. **Форма выпуска:** Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 600 мг и 800 мг. **Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нейронтин® № 013567/02 – 121016.**

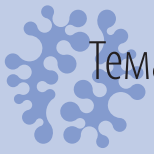
1. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли. Под ред. Н.Н. Яхно. М.: Издательство ПАМН, 2008. С. 15–19.
2. Bandelow B., Zohar J., Hollander E., et al. Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders. The World Journal of Biological Psychiatry, 2008; 9(4): 248-312.
3. Dworkin R.H., et al. Recommendations for the Pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update // Mayo Clin Proc. 2010. V. 85. Suppl.
4. Приказ МЗ РФ №183н от 22.04.2014 в ред. 10.09.2015 «Об утверждении перечня лекарственных средств медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету».
5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. N 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» в ред. 21 апреля 2016 г.
6. www.grfs.rosminzdrav.ru



ООО «Пфайзер» 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 495 287 50 00; Факс: +7 495 287 53 00 www.pfizerprofi.ru

RP-LYR-RUS-0068 10.04.2017

Реклама



Боль – наиболее распространенный симптом при ДПН, значительно снижающий качество жизни пациентов. Для ее купирования используются трициклические антидепрессанты (амитриптилин и нортриптилин), антиконвульсанты (габапентин и прегабалин), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин и венлафаксин). Чтобы выбрать наиболее оптимальный препарат, необходимо установить не только интенсивность болевого синдрома, качественные характеристики боли, но и наличие сопутствующих патологий

Купирование боли

Боль – наиболее распространенный симптом при ДПН, значительно снижающий качество жизни пациентов.

В целях обезболевания используются трициклические антидепрессанты (амитриптилин и нортриптилин), антиконвульсанты (габапентин и прегабалин), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин и венлафаксин) [2].

Рекомендации по лечению боли при ДПН разработаны Европейской федерацией неврологического общества (European Federation of Neurological Societies – EFNS) и Американской академией неврологии (American Academy of Neurology – AAN).

Тем не менее, учитывая незначительное количество сравнительных исследований эффективности препаратов и кратковременность больших клинических испытаний, врачи в большей степени полагаются на опыт лечения пациентов с соответствующими заболеваниями, частоту возникновения побочных эффектов, взаимодействие препаратов друг с другом и их стоимость [49, 50].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration –

FDA) для лечения нейропатической боли при диабете одобрило только дулоксетин и прегабалин [5, 50].

EFNS и AAN предоставили доказательства эффективности актуальных препаратов и указали, что в клинической практике они редко применяются в виде монотерапии. Использование комбинации оксикодона или трамадола с Ацетаминофеном контролируемого высвобождения имеет уровень доказательности А (EFNS) и В (AAN).

Проведенный опрос показал, что боль при ДПН в 27% случаев купируется антиконвульсантами, в 18% – ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина и в 43% случаев – опиоидами [51].

Для лечения боли при ДПН врачи нередко назначают нестероидные противовоспалительные препараты. Следует напомнить, что при нейропатической боли они неэффективны и не рекомендуются.

В развитии нейропатической боли важная роль отводится центральной сенситизации. При изменении синаптической активности в центральной нервной системе наблюдаются аллодиния и вторичная гипералгезия. В этом случае для уменьшения интенсивности бо-

левого синдрома показан прегабалин.

При назначении лечения следует также учитывать наличие коморбидности. Так, при сочетании боли и депрессии терапию следует начинать с антидепрессантов. Если боль сочетается с инсомнией и тревогой, предпочтительнее начать лечение прегабалином или габапентином.

Таким образом, для правильного подбора препарата необходимо установить не только интенсивность болевого синдрома, качественные характеристики боли, но и наличие сопутствующих патологий.

Вывод

Диабетическая полиневропатия – самое распространенное осложнение сахарного диабета. За последнее десятилетие изменилось понимание ее патофизиологии, определены факторы риска развития и выработаны подходы к лечению и профилактике. Так, жесткий контроль гликемии является эффективной стратегией для предупреждения осложнений сахарного диабета 1 типа, но не оказывает значимого влияния у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. При сахарном диабете 2 типа основными факторами риска развития невропатий считаются метаболические и воспалительные эффекты ожирения. У таких пациентов положительное влияние оказывают снижение массы тела и регулярная физическая активность.

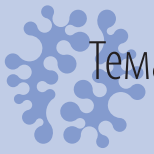
Внедрение программ, направленных на модифицируемые факторы риска развития ДПН, потребует значительных изменений в области просвещения населения и организации здравоохранения. Речь прежде всего идет об объединении усилий терапевтов, эндокринологов, неврологов для достижения лучших результатов в терапии этой сложной группы пациентов. 🌐



Литература

1. Hossain P., Kavar B., El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world – a growing challenge // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 3. P. 213–215.
2. Singh R., Kishore L., Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions // *Pharmacol. Res.* 2014. Vol. 80. P. 21–35.
3. Boulton A.J. Management of diabetic peripheral neuropathy // *Clin. Diabetes.* 2005. Vol. 23. № 1. P. 9–15.
4. Tesfaye S., Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2012. Vol. 28. Suppl. 1. P. 8–14.
5. Tesfaye S., Vileikyte L., Rayman G. et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011. Vol. 27. № 7. P. 629–638.
6. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. № 10. P. 2285–2293.
7. Tracy J.A., Dyck P.J. The spectrum of diabetic neuropathies // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2008. Vol. 19. № 1. P. 1–26.
8. Callaghan B.C., Cheng H.T., Stables C.L. et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments // *Lancet Neurol.* 2012. Vol. 11. № 6. P. 521–534.
9. Argoff C.E., Cole B.E., Fishbain D.A., Irving G.A. Diabetic peripheral neuropathic pain: clinical and quality-of-life issues // *Mayo Clin. Proc.* 2006. Vol. 81. № 4. Suppl. P. S3–11.
10. Sadosky A., Mardekian J., Parsons B. et al. Healthcare utilization and costs in diabetes relative to the clinical spectrum of painful diabetic peripheral neuropathy // *J. Diabetes Complications.* 2015. Vol. 29. № 2. P. 212–217.
11. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012 // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36. № 4. P. 1033–1046.
12. Gordoys A., Scuffham P., Shearer A. et al. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. № 6. P. 1790–1795.
13. Quattrini C., Tesfaye S. Understanding the impact of painful diabetic neuropathy // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2003. Vol. 19. Suppl. 1. P. S2–8.
14. Gibbons C.H., Freeman R. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy // *Ann. Neurol.* 2010. Vol. 67. № 4. P. 534–541.
15. Ellenberg M. Diabetic neuropathic cachexia // *Diabetes.* 1974. Vol. 23. № 5. P. 418–423.
16. Tran C., Philippe J., Ochsner F. et al. Acute painful diabetic neuropathy: an uncommon, remittent type of acute distal small fibre neuropathy // *Swiss Med. Wkly.* 2015. Vol. 145. ID w14131.
17. Tesfaye S., Malik R., Harris N. et al. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis) // *Diabetologia.* 1996. Vol. 39. № 3. P. 329–335.
18. Bril V., Tomioka S., Buchanan R.A. et al. Reliability and validity of the modified Toronto Clinical Neuropathy Score in diabetic sensorimotor polyneuropathy // *Diabet. Med.* 2009. Vol. 26. № 3. P. 240–246.
19. Rosenberg N.R., Portegies P., de Visser M. et al. Diagnostic investigation of patients with chronic polyneuropathy: evaluation of a clinical guideline // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2001. Vol. 71. № 2. P. 205–209.
20. Dyck P.J., Overland C.J., Low P.A. et al. Signs and symptoms versus nerve conduction studies to diagnose diabetic sensorimotor polyneuropathy: CI vs. NPhys trial // *Muscle Nerve.* 2010. Vol. 42. № 2. P. 157–164.
21. Smith A.G., Singleton J.R. The diagnostic yield of a standardized approach to idiopathic sensory-predominant neuropathy // *Arch. Intern. Med.* 2004. Vol. 164. № 9. P. 1021–1025.
22. Shtein R.M., Callaghan B.C. Corneal confocal microscopy as a measure of diabetic neuropathy // *Diabetes.* 2013. Vol. 62. № 1. P. 25–26.
23. England J.D., Gronseth G.S., Franklin G. et al. Practice parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation // *Neurology.* 2009. Vol. 72. № 2. P. 185–192.
24. England J.D., Gronseth G.S., Franklin G. et al. Practice parameter: the evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation // *PM R.* 2009. Vol. 1. № 1. P. 14–22.
25. Beulens J.W., Hart H.E., Kuijs R. et al. Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin // *Acta Diabetol.* 2015. Vol. 52. № 1. P. 47–53.
26. Zilliox L., Russell J.W. Treatment of diabetic sensory polyneuropathy // *Curr. Treat. Options Neurol.* 2011. Vol. 13. № 2. P. 143–159.
27. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 2. P. 129–139.
28. Ismail-Beigi F., Craven T., Banerji M.A. et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial // *Lancet.* 2010. Vol. 376. № 9739. P. 419–430.
29. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.
30. Linn T., Ortac K., Laube H. et al. Intensive therapy in adult insulin-dependent diabetes mellitus is associated with improved insulin sensitivity and reserve: a randomized, controlled, prospective study over 5 years in newly

Эндокринология



- diagnosed patients // *Metabolism*. 1996. Vol. 45. № 12. P. 1508–1513.
31. Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M. et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study // *Diabetologia*. 1996. Vol. 39. № 11. P. 1377–1184.
 32. Callaghan B.C. The impact of the metabolic syndrome on neuropathy // grantome.com/grant/NIH/K23-NS079417-02.
 33. Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S.E. et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. № 4. P. 341–350.
 34. Callaghan B., Feldman E. The metabolic syndrome and neuropathy: therapeutic challenges and opportunities // *Ann. Neurol.* 2013. Vol. 74. № 3. P. 397–403.
 35. Cameron N.E., Eaton S.E., Cotter M.A. et al. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy // *Diabetologia*. 2001. Vol. 44. № 11. P. 1973–1988.
 36. Malik R.A., Tesfaye S., Thompson S.D. et al. Endoneurial localisation of microvascular damage in human diabetic neuropathy // *Diabetologia*. 1993. Vol. 36. № 5. P. 454–459.
 37. Callaghan B.C., Hur J., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: one disease or two? // *Curr. Opin. Neurol.* 2012. Vol. 25. № 5. P. 536–541.
 38. Smith A.G., Russell J., Feldman E.L. et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 6. P. 1294–1299.
 39. Balducci S., Iacobellis G., Parisi L. et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy // *J. Diabetes Complications*. 2006. Vol. 20. № 4. P. 216–223.
 40. Singleton J.R., Marcus R.L., Jackson J.E. et al. Exercise increases cutaneous nerve density in diabetic patients without neuropathy // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2014. Vol. 1. № 10. P. 844–849.
 41. Callaghan B., Kerber K., Langa K.M. et al. Longitudinal patient-oriented outcomes in neuropathy: Importance of early detection and falls // *Neurology*. 2015. Vol. 85. № 1. P. 71–79.
 42. Stevens J.A., Phelan E.A. Development of STEADI: a fall prevention resource for health care providers // *Health Promot. Pract.* 2013. Vol. 14. № 5. P. 706–714.
 43. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.
 44. Oyenihni A.B., Ayeleso A.O., Mukwevho E. et al. Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy // *Biomed Res. Int.* 2015. Vol. 2015. ID 515042.
 45. Hotta N., Akanuma Y., Kawamori R. et al. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 7. P. 1538–1544.
 46. Bril V., Buchanan R.A. Long-term effects of ranirestat (AS-3201) on peripheral nerve function in patients with diabetic sensorimotor polyneuropathy // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 1. P. 68–72.
 47. Chalk C., Benstead T.J., Moore F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Vol. 4. CD004572.
 48. Fraser D.A., Diep L.M., Hovden I.A. et al. The effects of long-term oral benfotiamine supplementation on peripheral nerve function and inflammatory markers in patients with type 1 diabetes: a 24-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35. № 5. P. 1095–1097.
 49. Griebeler M.L., Morey-Vargas O.L., Brito J.P. et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* 2014. Vol. 161. № 9. P. 639–649.
 50. Callaghan B.C., Feldman E.L. Painful diabetic neuropathy: many similarly effective therapies with widely dissimilar costs // *Ann. Intern. Med.* 2014. Vol. 161. № 9. P. 674–675.
 51. Iyer S., Tanenberg R.J. Pharmacologic management of diabetic peripheral neuropathic pain // *Expert Opin. Pharmacother.* 2013. Vol. 14. № 13. P. 1765–1775.

Current Concept of Pathophysiology and the Treatment of Diabetic Polyneuropathy

A.B. Danilov, V.A. Olenich

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Andrey Borisovich Danilov, andreidanilov@mail.ru

Diabetes mellitus is one of the biggest health challenges of the XXI century. The disease has an impact on different levels of the peripheral nervous system from nerve root of the spinal nerve to the distal axon and is associated with the development of various neurological complications that can occur both in acute and chronic form. This article describes the most common form of diabetic distal symmetric polyneuropathy. Special attention is paid to its pathogenesis and treatment, undergone significant change over the last decade.

Key words: diabetes mellitus, distal symmetrical diabetic polyneuropathy, interdisciplinary approach, pathogenetic therapy, symptomatic treatment



Балтийский медицинский форум

27–28
сентября
2017

Приглашаем вас принять участие в IV межрегиональном Всероссийском конгрессе «Балтийский медицинский форум 2017»

27-28 сентября 2017 года, Санкт-Петербург, «Парк Инн Пулковская»

Целевая аудитория конгресса – врачи различных терапевтических специальностей, клинические фармакологи Санкт-Петербурга и регионов России. Количество участников конгресса – более 1000 специалистов здравоохранения.

Тематика конгресса посвящена актуальным проблемам кардиологии, пульмонологии, гастроэнтерологии, эндокринологии, ревматологии, нефрологии, а также клинической фармакологии, реабилитологии и коморбидности в клинике внутренних болезней. Наряду с этим будут освещены вопросы организации медицинской помощи населению, оценки качества медицинской помощи и преемственности в лечении пациентов терапевтического профиля в амбулаторно-поликлиническом звене и стационарах ЛПУ. Подробную тематику конгресса вы можете найти на сайте www.baltmedforum.ru.

Конгресс будет подан на аккредитацию в системе НМО с начислением 12 образовательных кредитов за два дня работы конгресса по ряду специальностей: основной – "терапия", дополнительным – "семейная медицина", "кардиология", "пульмонология", "гастроэнтерология", "эндокринология", "ревматология".

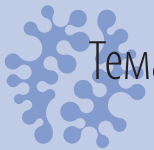
Зарегистрироваться и получить индивидуальный QR-код можно в разделе "Личный кабинет":
<http://baltmedforum.ru/login.html>.

Организатор и технический оператор конгресса – АНО ИКМЦ «МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ТЕХНОЛОГИИ».

Тезисы к публикации принимаются не позднее 25 августа по адресу:
evgeniy.trofimov@szgmu.ru.


АНО «МЕДИЦИНСКИЕ
НАУКИ
И ТЕХНОЛОГИИ»

baltmedforum.ru



¹ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² Научный
клинический центр
ОАО «Российские
железные дороги»

Алгоритм персонифицированного лечения дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатии у больных сахарным диабетом 2 типа

А.С. Фокина¹, И.А. Строков¹, А.В. Зилов¹, К.И. Строков²

Адрес для переписки: Игорь Алексеевич Строков, strigoral@mail.ru

В статье рассматриваются вопросы распространенности, диагностики, стадий, патогенеза и лечения дистальной симметричной сенсорно-моторной диабетической полиневропатии. На основании данных литературы и собственных исследований предлагается алгоритм персонифицированного лечения с учетом стадии заболевания и наличия других осложнений сахарного диабета (диабетической ретинопатии и энцефалопатии).

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полиневропатия, панч-биопсия, компьютерная капилляроскопия, лечение

Эпидемиология сахарного диабета и диабетической полиневропатии

По оценке Международной диабетической федерации, в 2015 г. в мире насчитывалось 415 млн больных сахарным диабетом (СД), к 2040 г. их число увеличится до 642 млн. В ближайшие годы заболеваемость достигнет 10%.

Согласно данным Всероссийского эпидемиологического исследования распространенности СД 2 типа среди взрослого населения, сегодня в стране более 6 млн больных. При этом 54% из них не знают о наличии указанной патологии. Каждый пятый житель России находится в состоянии предиабета [1]. Крайне негативной тенденцией признано увеличение числа больных в возрастной категории до 50 лет.

На долю пациентов с СД 1 типа в среднем приходилось 5,6%, с СД 2 типа – 92,2%, с другими метаболическими нарушениями – 2,2%. Диабетическая невропатия регистрировалась у 38,4% больных СД 1 типа и 19,0% больных СД 2 типа [2].

Внедрение современных методов диагностики способствует повышению выявляемости данного осложнения СД. Так, при обследовании 103 стационарных больных СД 2 типа диабетическая полиневропатия (ДПН) отмечалась в 74,7% случаев [3]. Высокая встречаемость ДПН могла быть связана с включением в исследуемую когорту только пациентов стационара. В других исследованиях с аналогичной популяцией больных частота диагностирования ДПН составляла чуть более 30% случаев [4]. Нельзя исключить и роль та-

кого фактора, как степень тяжести СД. В последние годы в стационары госпитализируются более тяжелые пациенты.

Распределение исследуемой когорты в зависимости от стадии ДПН показало преобладание симптомной (второй) стадии (ДПН-2) – 41% случаев. На долю субклинической (первой) стадии (ДПН-1) приходилось лишь 33%. Распределение больных СД 2 типа в зависимости от стадии ДПН существенно отличалось от такового стационарных больных СД 1 типа. Частота встречаемости ДПН-1 среди них составила 45,8% случаев, ДПН-2 – 17,5% [5].

В 2015 г. в мире насчитывалось от 30 до 40 млн больных СД с симптомной дистальной симметричной диабетической полиневропатией.

В разных странах и этнических группах распространенность ДПН широко варьируется. Это может быть связано как с различием обследованных когорт, используемых критериев диагностики, так и с генетическими факторами, влияющими на формирование окислительного стресса [6, 7].

Диагностика диабетической полиневропатии и ее стадий

При выявлении ДПН необходимо опираться не на сенсорные феномены, отмечаемые больными (на-



Таблица 1. Изменение показателей по окончании лечения

Показатель	Группа Актовегина (n = 276)	Группа плацебо (n = 280)	Разница (95%-ный доверительный интервал)	p
Оценка по TSS	-5,5 ± 2,6	-4,7 ± 2,9	-0,86 (-1,22; -0,50)	< 0,0001
Стреляющая боль	-1,2 ± 1,2	-1,0 ± 1,2	-0,20 (-0,32; -0,08)	0,0015
Жгучая боль	-1,5 ± 1,1	-1,3 ± 1,2	-0,26 (-0,38; -0,14)	< 0,0001
Парестезии	-1,3 ± 1,1	-1,2 ± 1,1	-0,21 (-0,33; -0,09)	0,0007
Онемение	-1,4 ± 1,1	-1,2 ± 1,1	-0,24 (-0,38; -0,10)	0,0010
Порог вибрационной чувствительности	-3,6 ± 4,5	-2,9 ± 4,7	-5% (-9%; -1%)	0,0170
Сенсорная функция по NIS-LL	-2,1 ± 2,1	-1,7 ± 2,1	-0,38 (-0,64; -0,12)	0,0045
Оценка психического здоровья по опроснику SF-36	5,5 ± 10,6	3,8 ± 10,2	1,53 (0,17; 2,88)	0,0270

пример, Общую шкалу симптомов (Total Symptom Score – TSS) [8], а на наличие неврологического дефицита, который в большей мере отражает функциональное и морфологическое состояние соматических нервных волокон. Именно поэтому рекомендуется использовать Шкалу невропатических симптомов нижних конечностей (Neuropathy Impairment Score – Low Limb – NIS-LL), оценивающую силу мышц, состояние рефлексов и чувствительность в ногах.

В настоящее время оптимальным методом диагностики ДПН у пациентов с СД признана NIS-LL плюс семь электрофизиологических тестов [9].

При проведении электромиографии (ЭМГ) анализируются амплитуда М-ответа, скорость распространения возбуждения (СРВ) и резидуальной латенции (РЛ) при стимуляции двигательных нервов (*n. peroneus*, *n. tibialis*), а также амплитуда чувствительного (S) ответа и СРВ при стимуляции чувствительного нерва (*n. suralis*).

В зависимости от клинического состояния выделяют несколько стадий ДПН. Принципы определения стадий разработаны Р.Д. Dusk и подтверждены на совещании Торонтской группы ведущих экспертов по ДПН в 2010 г. [10, 11]. Так, наличие типичных

жалоб в отсутствие неврологического дефицита свидетельствует о возможной ДПН, типичные жалобы в сочетании с неврологическим дефицитом без ЭМГ-обследования – о вероятной ДПН. Диагноз считается достоверным только при ЭМГ-подтверждении поражения периферических нервов.

Отсутствие жалоб, неврологического дефицита, а также изменений при ЭМГ-обследовании свидетельствует о нулевой стадии ДПН (ДПН-0). При ДПН-1 больной не предъявляет типичных жалоб, однако наблюдаются изменения при проведении ЭМГ, по крайней мере в двух нервах нижних конечностей, один из которых обязательно должен быть чувствительным (*n. suralis*). ДПН-1 в свою очередь подразделяют на а и б. ДПН-1а характеризуется изменениями, выявленными при проведении ЭМГ, в отсутствие жалоб и неврологических признаков, ДПН-1б – значительным неврологическим дефицитом (снижение рефлексов или поверхностной чувствительности в ногах по NIS-LL). Признаками ДПН-2 считаются изменения при ЭМГ-обследовании, неврологический дефицит и типичные невропатические сенсорные феномены (боль, жжение, онемение, парестезии). Ее подразделяют на ДПН-2а (двигательные нарушения отсутству-

ют) и ДПН-2б (больной не может или с затруднением стоит и ходит на пятках). Если ДПН приводит к нарушению социальной и/или трудовой адаптации, ставится диагноз «ДПН третьей стадии» (ДПН-3).

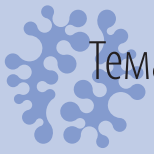
В последние годы активно развиваются методы ранней диагностики поражения тонких волокон, которые в первую очередь повреждаются у больных СД. К инвазивным методам относится панч-биопсия кожи стоп с последующим иммуногистохимическим анализом плотности нервных волокон (маркер PGP 9,5), к неинвазивным – исследование плотности тонких нервных волокон в роговице с помощью конфокального микроскопа [12].

Такое детальное исследование тонких волокон в первую очередь необходимо для своевременной помощи больным, то есть на ранних стадиях поражения нервов.

Лечение

На первом месте в лечении пациентов с ДПН стоит контроль СД, что предусматривает достижение целевых значений глюкозы в крови [13]. Установлено, что у больных СД 1 типа достижение нормогликемии незначительно, но достоверно уменьшает риск развития ДПН, у больных СД 2 типа – достоверно не влияет на

эндокринология



риск ее развития и течение. Поэтому не вызывает сомнений необходимость патогенетического лечения ДПН.

Патогенетическое лечение ДПН определяется механизмами поражения клеточных структур при гипергликемии. Согласно современным представлениям к патологии клеток при СД приводят два процесса: нарушение метаболизма и изменения кровотока в сосудах микроциркуляторной системы, тесно связанные с развитием окислительного стресса [14].

Основными патогенетическими препаратами, доказавшими свою эффективность в масштабных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), признаны антиоксиданты, способствующие уменьшению выраженности окислительного стресса (альфа-липоевая кислота (АЛК), Актовегин), препараты тиамин, уменьшающие выраженность метаболических нарушений в нерве (бенфотиамин). Существует также большое количество препаратов, воздействующих на различные механизмы нарушений метаболизма и кровотока в системе микроциркуляции: ингибиторы альдозоредуктазы, гамма-линоленовая кислота, аналоги простаглицина, фактор роста нервов, ацетил-L-карнитин, Трайкор и многие другие, которые в настоящее время используются при ДПН редко, поскольку требуется проведение дополнительных РКИ [15].

В большинстве обзоров, посвященных патогенетическому лечению ДПН, рассматриваются препараты, которые применялись в РКИ, в то же время практически не обсуждается их персонафицированное использование [16–19]. Лишь в небольшом количестве исследований оценивается влияние некоторых лекарственных средств на конкретную симптоматику [20]. Однако неправомерно назначать один и тот же препарат пациентам от 20 до 60 лет с СД 1 и 2 типов и пациентам старше 60 лет с СД 2 типа,

руководствуясь только уровнем доказательности эффективности терапии, поскольку не учитываются другие процессы, происходящие в нервной системе. Речь, в частности, идет о метаболической энцефалопатии (при СД 1 и 2 типов) и смешанной (сосудисто-метаболической) (пожилые лица преимущественно с СД 2 типа) [21].

На сегодняшний день самым изученным препаратом является АЛК – мощный липофильный антиоксидант.

Высокая эффективность трехнедельных капельных инфузий 600 мг АЛК у больных ДПН-2 доказана в отдельных РКИ [22] и подтверждена результатами метаанализа четырех РКИ [23]. В нескольких РКИ продемонстрирована достоверная эффективность ежедневного перорального приема (утром натощак) 600 мг АЛК в течение месяца [24]. Достоверная эффективность АЛК при ДПН зафиксирована в девяти РКИ. Это единственный препарат, который имеет столь масштабную доказательную базу и уровень доказательности А в лечении ДПН [11].

В экспериментальных исследованиях показано, что *бенфотиамин* (жирорастворимый тиамин) снижает содержание промежуточных продуктов обмена глюкозы, определяющих метаболические клеточные нарушения. Основанием для лечения бенфотиамином служит снижение содержания тиамина в плазме крови больных СД 1 и 2 типов [25]. Тиамин способствует активации транскетаолызы, которая уменьшает метаболические нарушения в клетках [26].

Эффективность бенфотиамин в дозах 300 и 600 мг при ДПН доказана в шести РКИ, однако только в исследовании BENDIP приняло участие достаточно большое количество пациентов с ДПН [27]. Поэтому некоторые ученые считают, что для подтверждения эффективности должны быть проведены дополнительные исследования [28]. В исследовании с участием больных СД 1 типа, получавших бен-

фотиамин 24 месяца в дозе 300 мг в сутки, не отмечено достоверного изменения состояния периферических нервов при проведении ЭМГ и маркеров воспаления [29]. Указанная работа позднее была подвергнута серьезной критике из-за неадекватного подбора больных и дизайна исследования [30].

Препарат *Актовегин* (компания «Такеда», Япония) представляет собой высокоочищенный гемодиализат, получаемый методом двойной ультрафильтрации из крови телят. В состав препарата входят более 200 низкомолекулярных соединений (менее 5000 Да), что исключает развитие прионных заболеваний, например болезни Крейтцфельда – Якоба, при инфузиях.

Актовегин содержит неорганические (электролиты – натрий, калий, кальций, магний, хлориды, соединения азота) и органические (ацетат, лактат, аминокислоты, нуклеозиды, гликофинголипиды, инозитол-фосфоолигосахариды, промежуточные продукты углеводного и жирового обмена, антиоксидантные ферменты) вещества.

Препарат оказывает инсулиноподобный эффект, не взаимодействуя с рецепторами к инсулину, что важно для больных СД 2 типа с инсулинорезистентностью. Актовегин увеличивает поглощение тканями кислорода, что повышает устойчивость клеток к гипоксии. Он также нормализует эндотелийзависимые реакции (доказательство – увеличение кислородного метаболизма сосудистой стенки). Как следствие, улучшается кровоток [31]. Показано, что у пациентов с сердечно-сосудистой недостаточностью Актовегин снижает образование активных форм кислорода, данный эффект носит дозозависимый характер [32]. Актовегин уменьшает апоптоз (активность каспазы 3), увеличивает число синаптических связей и дозозависимо уменьшает окислительный стресс в нейронах [33]. Препарат улучшает проведение



возбуждения по чувствительным волокнам и уменьшает апоптоз в волокнах седалищного нерва за счет уменьшения активности PARP (сигнальных полимераз). Сказанное выше подтверждает влияние Актовегина на механизмы клеточного поражения при СД [34].

Действие Актовегина у больных ДПН изучено в РКИ. Одна группа (n = 35) получала плацебо, вторая (n = 35) – Актовегин перорально (по 600 мг три раза в день) в течение 24 недель [35]. Улучшение состояния в группе Актовегина отмечено у большинства пациентов уже через восемь недель лечения, оптимальный эффект – через 16. На фоне приема Актовегина зафиксировано достоверное улучшение клинических показателей и увеличение СРВ по сравнению с приемом плацебо.

В двух открытых исследованиях эффективности инфузий (от 15 до 20) Актовегина у больных СД 1 и 2 типов и ЭМГ-подтвержденной ДПН-2а и -2b наблюдалось снижение количества жалоб больных и выраженности неврологического дефицита, увеличение амплитуды сенсорного ответа и СРВ [36, 37].

В 2009 г. опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности и безопасности Актовегина у пациентов с СД 2 типа и ДПН-2а и -2b, проводившегося в 26 клинических центрах. В исследование было включено 567 больных. 281 пациенту сделали 20 внутривенных инфузий Актовегина (250 мл 20%-ного раствора), после чего их перевели на пероральный прием препарата в дозе 600 мг три раза в сутки в течение 140 дней. Другие 286 больных сначала получали внутривенную плацебо-терапию, затем пероральную.

Эффективность лечения оценивалась по TSS и порогу вибрационной чувствительности, который определялся биотензиометром. Вторичные критерии эффективности – динамика показа-

телей неврологического дефицита (NIS-LL) и качества жизни (Шкала психического здоровья).

Наилучшие результаты получены в снижении степени неприятных ощущений в ногах. При этом достоверное улучшение отмечалось как по общей сумме баллов TSS, так и по каждому отдельно оцениваемому симптому (табл. 1). В группе Актовегина по сравнению с группой плацебо выявлено достоверное уменьшение сенсорного неврологического дефицита и порога вибрационной чувствительности.

В течение всего периода наблюдения также определяли уровни глюкозы в крови натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c). Результаты свидетельствуют о том, что эффективность Актовегина связана с действием препарата, а не с изменением контроля СД.

В группе Актовегина по сравнению с группой плацебо наблюдалось значимое улучшение качества жизни.

Оба вида терапии имели сопоставимый профиль безопасности [38]. Проведенные исследования позволяют сделать следующий вывод: Актовегин может быть использован в лечении ДПН-2, поскольку именно такие больные включались во все открытые исследования и РКИ.

В неврологической, терапевтической и хирургической практике Актовегин применяют при состояниях, сопровождающихся ишемией и гипоксией, а следовательно, окислительным стрессом.

Крайне важна для пожилых пациентов с СД 2 типа и ДПН способность Актовегина улучшать когнитивные функции. Когнитивные нарушения снижают способность больных адекватно контролировать гипергликемию. В частности, пациенты забывают вовремя сделать инъекцию инсулина или принять сахароснижающий препарат, не могут рассчитать дозу инсулина, утрачивают контроль питания. Как следствие, увеличивается риск

развития типичных осложнений СД, приводящих к инвалидизации и смерти. Установлено, что когнитивная дисфункция у пожилых больных СД ассоциируется с увеличением риска смерти за два года на 20%.

При обследовании лиц пожилого и старческого возраста с СД 2 типа выявлено, что только 36% из них не имеют когнитивных и/или эмоциональных нарушений [39].

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о связи диабета и деменции. Так, у пациентов пожилого возраста с СД чаще встречались болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Наблюдение за этими больными в течение двух лет показало, что новые случаи деменции, как правило, развиваются у страдающих СД 2 типа.

Результаты большинства исследований когнитивных функций подтвердили, что СД 1 и 2 типов приводит к легким или умеренным когнитивным нарушениям с ограниченным влиянием на повседневную активность. Деменция у таких пациентов отмечается редко.

Анализ результатов экспериментальных и клинических исследований позволяет сделать вывод в отношении основных механизмов развития диабетической энцефалопатии. Таковыми признаны гипергликемия, приводящая к метаболическим нарушениям в нейронах головного мозга, связанным с окислительным стрессом; недостаток инсулина и инсулинорезистентность в мозговой ткани; поражение сосудов микроциркуляторного русла и нарушение текучести крови, также обуславливающие развитие патологии мозговой ткани.

Высказано предположение, что структурно-функциональные изменения головного мозга при СД аналогичны изменениям, происходящим при естественном старении, а значит, диабетическую энцефалопатию следует рассматривать как ускоренное старение мозга.

Эндокринология

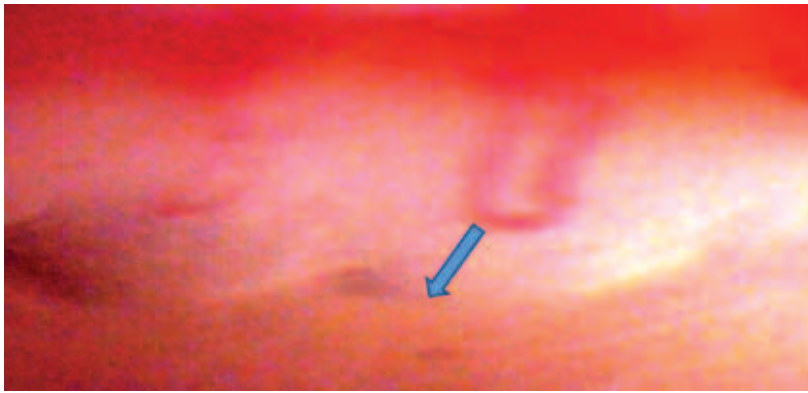
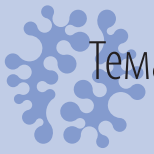


Рис. 1. Перекапиллярный отек

В настоящее время Актовегин широко используется для лечения сосудистых заболеваний головного мозга и когнитивных нарушений различной степени тяжести. Достоверная его эффективность как при пероральном, так и парентеральном применении для коррекции когнитивных нарушений у больных, не страдающих СД, продемонстрирована в нескольких РКИ [40, 41].

В открытом исследовании с участием 60 пациентов с СД 2 типа и когнитивными нарушениями различной степени тяжести внутривенное введение 400 мг Актовегина в течение трех недель привело к улучшению суммы баллов по Шкале оценки психического состояния (Mini-Mental Scale Examination – MMSE), причем в наибольшей степени в отношении памяти [42].

Представляет интерес работа В.В. Захарова и В.Б. Сосиной, которые назначали Актовегин для лечения умеренных когнитивных расстройств 60 больным СД 2 типа. Актовегин принимали перорально в дозе 1200 мг в сутки в течение трех месяцев. Нейропсихологическое обследование всех участников с помощью набора тестов проводилось дважды, при этом использовалась качественная и количественная оценка результатов. Терапия Актовегином способствовала улучшению когнитивных функций – преимущественно внимания и регуляции произвольной деятельности. Кроме того, она хорошо переносилась [43].

Все РКИ по изучению эффективности и безопасности различных лекарственных препаратов при ДПН проведены на когортах пациентов с ДПН-2а и -2б, поскольку у них можно проанализировать динамику симптомов (TSS и NIS-LL). Однако у большей части больных СД 1 и 2 типов отмечается ДПН-1. Из-за отсутствия у таких пациентов типичных жалоб и неврологического дефицита оценить эффективность терапии не представляется возможным. Поэтому данные об изменении состояния периферической нервной системы на фоне лечения препаратами разных фармакологических групп также отсутствуют.

Нами проведено исследование эффективности Актовегина при ДПН-1. В него было включено 40 больных СД 2 типа в возрасте $55,5 \pm 6,3$ года. Средняя длительность СД составила $3,5 \pm 2,3$ года, уровень HbA1c – $7,1 \pm 0,8\%$.

У всех участников исследования диагностирована субклиническая ДПН, подтвержденная ЭМГ. Поэтому для оценки состояния использовали ЭМГ, панч-биопсию кожи стоп для иммуногистохимического анализа плотности нервных волокон (маркер PGP 9,5) в эпидермисе и дерме, а также для анализа содержания эндотелия в дерме (маркер CD 34). Контролем служили биоптаты мышц, взятые у десяти здоровых добровольцев того же возраста.

Для оценки микроциркуляции сосудов проводилась компью-

терная капилляроскопия с помощью цифрового капилляроскопа «Капилляроскан-1» (компания «Новые энергетические технологии», Россия). Капилляроскоп позволял получать изображение капилляров ногтевого ложа с 125- и 450-кратным увеличением в эпонихии четвертого или третьего пальца левой руки при температуре кожи не менее 30 °С. Данные обрабатывались с помощью программного обеспечения, позволяющего просматривать записанные изображения, измерять диаметр капилляров во всех отделах (артериальном, переходном, венозном), периваскулярную зону (рис. 1).

Оценка эндотелиальной функции до и после теста «ишемия – реперфузия» проводилась на аппарате «Тонокард» (Россия) с использованием высокочувствительных датчиков, которые располагались в проекции плечевой артерии и артерии запястья. Замер амплитуды пульсовых волн артерий запястья проводился автоматически. Затем в манжету, находившуюся на плече, подавали воздух под давлением, превышающим систолическое артериальное давление на 30–40 мм рт. ст., с целью пережать плечевую артерию. По окончании трехминутной фазы ишемии проводился повторный замер амплитуд пульсовых волн на артериях запястья в течение 60 секунд (фаза реперфузии). Эндотелиальная функция определяется как отношение амплитуд пульсовых волн до и после пережатия, выраженное в процентах.

Оценка показателей проводилась исходно и через пять месяцев.

Участники исследования были рандомизированы на две сопоставимые по антропометрическим показателям группы. В группе Актовегина (n = 20) средний возраст пациентов составил $57,6 \pm 6,8$ года, индекс массы тела – $33,6 \text{ кг/м}^2$, длительность СД – $2,3 \pm 2,3$ года, HbA1c – $6,5 \pm 0,5\%$. Лечение проводилось по следующей схеме: десять инфузий препарата 250 мл



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксанта с комплексным нейропротективным и метаболическим действием для терапии различных заболеваний нервной системы, а также патологий периферических артерий и вен

- **Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция, черепно-мозговая травма)**
- **Периферические сосудистые (артериальные и венозные) нарушения и их последствия**
- **Диабетическая полинейропатия**
- **Заживление ран (язвы различной этиологии, ожоги, трофические нарушения)**

Сокращенная информация по применению препарата Актовегин®

Регистрационный номер: П №014635/03 от 05.04.2017 и ЛС-001323 от 26.04.2017. **Торговое название препарата:** Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой. **Показания к применению.** В составе комплексной терапии: симптоматическое лечение когнитивных нарушений, включая постинсультные когнитивные нарушения и деменцию; симптоматическое лечение нарушений периферического кровообращения и их последствий; симптоматическое лечение диабетической полинейропатии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® и аналогичным препаратам или вспомогательным веществам. Детский возраст до 18 лет. Только для таблеток: непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или сахарозо-изомальтазная недостаточность. Только для раствора для инъекций: декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью.** Беременность, период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Внутриаартериально, внутривенно, внутримышечно, препарат можно добавлять к растворам для инфузий. В зависимости от степени тяжести клинической картины сначала следует вводить по 10–20 мл препарата внутривенно или внутриаартериально ежедневно; для дальнейшего лечения – по 5 мл внутривенно или внутримышечно медленно ежедневно или несколько раз в неделю. **Постинсультные когнитивные нарушения:** в остром периоде ишемического инсульта, начиная с 5–7 дня, по 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 2 таблетки 3 раза в день (1200 мг/день). Общая продолжительность лечения – 6 месяцев. **Деменция:** по 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 4 недель или по 2 таблетки 3 раза в день (1200 мг/день). Общая продолжительность лечения – 20 недель. **Нарушения периферического кровообращения и их последствия:** по 800–2000 мг в сутки внутриаартериально или внутривенно капельно – до 4 недель или по 1–2 таблетки 3 раза в день (600–1200 мг/день) – от 4 до 6 недель. **Диабетическая полинейропатия:** по 2000 мг в сутки внутривенно капельно 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 3 таблетки 3 раза в день (1800 мг/день), продолжительность – от 4 до 5 месяцев. **Побочное действие.** Редко: аллергические реакции (лекарственная лихорадка, симптомы шока), крапивница, внезапное покраснение. Только для раствора для инъекций: миалгия. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.**

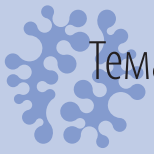
Информация для специалистов здравоохранения.

Дата выхода рекламы: май 2017.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

реклама

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru



20%-ного раствора, затем прием таблеток в дозе 200 мг три раза в день. Длительность лечения – пять месяцев.

По окончании терапии Актовегином улучшились ЭМГ-показатели и увеличилась плотность нервных волокон, а также содержание эндотелиальных структур [3, 44]. При проведении капилляроскопии отмечено улучшение состояния сосудов микроциркуляторного русла и эндотелиальной функции (рис. 2).

Реализация персонализированного подхода к патогенетической терапии

АЛК является препаратом выбора при лечении молодых пациентов с ДПН-2а и -2b в отсутствие пролиферативной ретинопатии. У больных с пролиферацией сосудов сетчатки АЛК может вызвать геморрагии. В такой ситуации предпочтение следует отдавать Актовегину.

Не рекомендуется назначать АЛК больным старше 75 лет, а также при нарушениях сердечного ритма. Таким больным показан Актовегин.

Еще одной причиной выбора Актовегина для лечения ДПН-2 у лиц пожилого и старческого возраста может стать наличие или риск развития когнитивных нарушений.

Бенфотиамин более подходит для адъювантного лечения. Он может использоваться при ДПН в комбинации с одним из антиоксидантов, так как реализует

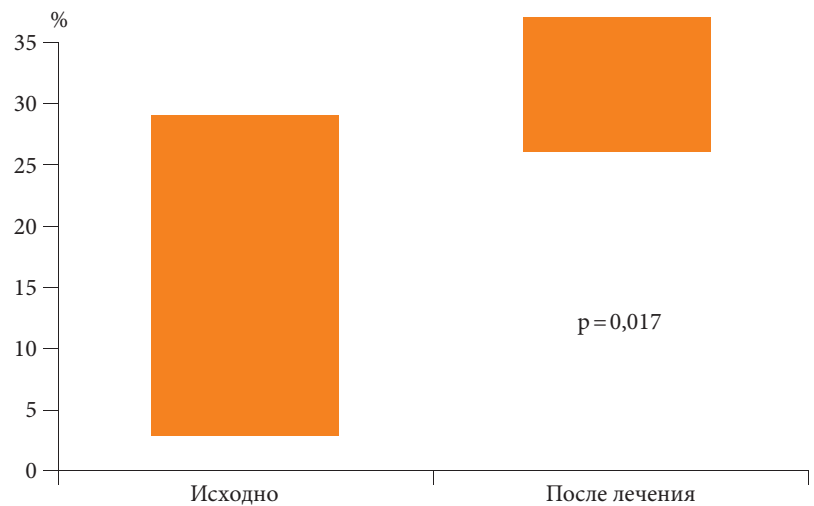


Рис. 2. Динамика эндотелиальной функции у пациентов с СД на фоне терапии Актовегином

свой эффект через уменьшение метаболических нарушений в волокнах периферических нервов (табл. 2).

Заключение

Вопрос о терапии ДПН-1 остается открытым и чрезвычайно важным. Полученные нами данные свидетельствуют, что Актовегин воздействует на основные механизмы формирования субклинической ДПН, потенциально способен улучшить состояние периферических нервов и предотвратить прогрессирование заболевания. Именно такая задача должна ставиться при проведении РКИ в когорте таких пациентов.

На данный момент проведено только одно исследование спо-

собности фармпрепарата замедлять прогрессирование поздних осложнений СД, – FIELD. В масштабное РКИ включено 9795 больных СД 2 типа. Исследователи оценивали влияние длительной (в течение пяти лет) терапии фенофибратом (препаратом Трайкор) на риск развития поздних осложнений СД [45]. Установлено, что применение фенофибрата высоко достоверно препятствует прогрессированию ретинопатии и уменьшает вероятность проведения лазерной коагуляции сетчатки, частоту ампутации конечности. Исследование FIELD является прекрасной моделью для будущих исследований, посвященных лечению субклинической ДПН.

Таблица 2. Персонализированный подход к патогенетическому лечению ДПН

Характеристика пациента	Препарат
Моложе 65 лет с СД 1 и 2 типов и ДПН-2а и -2b в отсутствие пролиферативной ретинопатии и снижения когнитивных функций	АЛК (внутривенно или перорально)
Моложе и старше 65 лет с СД 1 и 2 типов с ДПН-2а и -2b С СД 1 и 2 типов, ДПН-2а и -2b и когнитивными нарушениями, с метаболической или смешанной (метаболической и сосудистой) энцефалопатией С СД 1 и 2 типов, ДПН-2а и -2b и ретинопатией, в том числе пролиферативной С СД 1 и 2 типов и ДПН-1а и -1b	Актовегин (внутривенно или перорально)
Моложе и старше 65 лет с СД 1 и 2 типов и ДПН-2а и -2b	Бенфотиамин (перорально) в качестве адъювантной терапии одновременно с АЛК или Актовегином

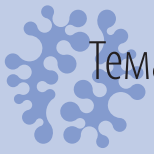
эндокринология



Литература

1. Шестакова М.В., Чазова И.Е., Шестакова Е.А. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. № 1. С. 24–29.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный диабет. 2015. Т. 18. № 3. С. 5–23.
3. Фокина Ф.С., Строков И.А., Зилов А.В. Актовегин в лечении субклинической дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа // Медицинский совет. 2016. № 11. С. 80–85.
4. Show J.E., Zimmet P.Z., Gries F.A. et al. Epidemiology of diabetic neuropathy // Textbook of diabetic neuropathy / ed. F.A. Greis. 2003. P. 64–82.
5. Строков И.А., Мельниченко Г.А., Альбекова Ж.С. и др. Распространенность и факторы риска развития диабетической полиневропатии у стационарных больных сахарным диабетом 1-го типа // Нервно-мышечные болезни. 2012. № 1. С. 25–31.
6. Nikitin A.G., Chudakova D.A., Strokov I.A. et al. Leu54Phe and Val762Ala polymorphisms in the poly(ADP-ribose)polymerase-1 gene are associated with diabetic polyneuropathy in Russian type 1 diabetic patients // Diabetes Res. Clin. Pract. 2008. Vol. 79. № 3. P. 446–452.
7. Babizhayev M.A., Strokov I.A., Nosikov V.V. et al. The role of oxidative stress in diabetic neuropathy: generation of free radical species in the glucation reaction and gene polymorphisms encoding antioxidant enzymes to genetic susceptibility to diabetic neuropathy in population of type I diabetic patients // Cell Biochem. Biophys. 2015. Vol. 71. № 3. P. 1425–1443.
8. Строков И.А., Новосадова М.В., Баринов А.Н., Яхно Н.Н. Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии // Неврологический журнал. 2000. № 5. С. 14–19.
9. Dyck P.J., Davies J.L., Litchy W.J., O'Brien P.C. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort // Neurology. 1997. Vol. 49. № 1. P. 229–239.
10. Thomas P.K., Dyck P.J. Diabetic polyneuropathy. 2nd ed. 1999. P. 255–278.
11. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 10. P. 2285–2293.
12. Ziegler D., Papanas N., Zhivov A. et al. Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes // Diabetes. 2014. Vol. 63. № 7. P. 2454–2463.
13. Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L., Hughes R.A. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 6. CD007543.
14. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // Diabetes. 2005. Vol. 54. № 6. P. 1615–1625.
15. Ziegler D. Современные принципы ведения больных с диабетической полиневропатией // Нервно-мышечные болезни. 2012. № 2. С. 3–19.
16. Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. № 1. P. 136–154.
17. Javed S., Alam U., Malic R.A. Treating diabetic neuropathy: present strategies and emerging solutions // Rev. Diabet. Stud. 2015. Vol. 12. № 1–2. P. 63–83.
18. Callaghan B.C., Cheng H.T., Stables C.L. et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments // Lancet Neurol. 2012. Vol. 11. № 6. P. 521–534.
19. Бреговский В.Б., Храмылин В.Н., Демидова И.Ю. и др. Диабетическая дистальная полинейропатия: обзор современных рекомендаций // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015. Т. 9. № 1. С. 60–68.
20. Han Y., Wang M., Shen J. et al. Differential efficacy of methylcobalamin and alpha-lipoic acid treatment on negative and positive symptoms of (type 2) diabetic peripheral neuropathy // Minerva Endocrinologia. 2016 // www.minervamedica.it/en/journals/minerva-endocrinologica/article.php?cod=R07Y9999N00A16113001.
21. Строков И.А., Захаров В.В., Строков К.И. Диабетическая энцефалопатия // Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / под ред. А.С. Аметова. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 647–669.
22. Ametov A.S., Barinov A.N., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 3. P. 770–776.
23. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // Diabet. Med. 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
24. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.
25. Thomalley P.J., Babaee-Jadidi R., Al Ali H. et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease // Diabetologia. 2007. Vol. 50. № 10. P. 2164–2170.
26. Hammes H.P., Du X., Edelstein D. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy // Nat. Med. 2003. Vol. 9. № 3. P. 294–299.
27. Stracke H., Gaus W., Achenbach U. et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical trial // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2008. Vol. 116. № 10. P. 600–605.
28. Циглер Д. Современные принципы ведения больных с диабетической полинейропатией // Нервно-мышечные болезни. 2012. № 2. С. 3–19.

Эндокринология



29. Frazer D.A., Diep L.M., Hovden I.A. et al. The effect of long-term oral benfotiamine supplementation on peripheral nerve function and inflammatory markers in patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35. № 5. P. 1095–1097.
30. Ziegler D., Tesfaye S., Kempler P. Comment on: Frazer et al. The effects of long-term oral benfotiamine supplementation on peripheral nerve function and inflammatory markers in patients with type 1 diabetes: a 24-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35. № 11. ID e79.
31. Учкин И.Г., Зудин А.М., Багдасарян А.Г. и др. Влияние фармакотерапии хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей на состояние микрососудистого русла // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 23. Неврология и психиатрия. № 3. С. 42–51.
32. Асташкин Е.И., Глейзер М.Г., Винокуров М.Г. и др. Актовегин снижает уровень радикалов кислорода в образцах цельной крови пациентов с сердечной недостаточностью и подавляет развитие некроза перевиваемых нейронов человека линии SK-N-SH // Доклады Академии наук. 2013. Т. 448. № 2. С. 232–235.
33. Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro // *Neuromolecular Med*. 2011. Vol. 13. № 4. P. 266–274.
34. Dieckmann A., Kriebel M., Andriambelosen E. et al. Treatment with Actovegin® improves sensory nerve function and pathology in streptozotocin-diabetic rats via mechanisms involving inhibition of PARP activation // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2011. Vol. 120. № 3. P. 132–138.
35. Янсен В., Бек Е. Лечение диабетической полинейропатии. Контролируемое двойное слепое исследование // *Русский медицинский журнал*. 2002. № 27. С. 1271.
36. Моргоева Ф.Э., Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая энцефалопатия и полинейропатия: терапевтические возможности Актовегина // *Русский медицинский журнал*. 2005. № 6. С. 302–304.
37. Яворская В.А., Егоркина О.В., Машкин О.Н. и др. Клинический опыт применения Актовегина при диабетической полинейропатии // Опыт клинического применения Актовегина в эндокринологии. М., 2005. С. 27–30.
38. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. № 8. P. 1479–1484.
39. Bruce D.G., Casey G.P., Drange V. et al. Cognitive impairment, physical disability and depressive symptoms in older diabetic patients: the Fremantle Cognition in Diabetes Study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2003. Vol. 61. № 1. P. 59–67.
40. Kanowski S., Kinzler E., Lehmann E. et al. Confirmed clinical efficacy of Actovegin® in elderly patients with organic brain syndrome // *Pharmacopsychiatry*. 1995. Vol. 28. № 4. P. 125–133.
41. Guekht A., Skoog I., Korczyn A.D. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Actovegin in patients with post-stroke cognitive impairment: ARTEMIDA study design // *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra*. 2013. Vol. 3. № 1. P. 459–467.
42. Строков И.А., Моргоева Ф.Э., Строков К.И. Терапевтическая коррекция диабетической полинейропатии и энцефалопатии Актовегином // *Русский медицинский журнал*. 2006. № 9. С. 698–703.
43. Захаров В.В., Сосина В.Б. Применение антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом // *Неврологический журнал*. 2008. № 5. С. 39–43.
44. Строков И.А., Фокина Ф.С., Зилов Ф.В. Актовегин в лечении неврологических осложнений сахарного диабета // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 43. Эндокринология. № 5. С. 20–27.
45. Keech A., Rajamani J.K., Best J.D. et al. Predictors of peripheral neuropathy and effects of fenofibrate among 9,795 subjects with type 2 diabetes: the fenofibrate intervention and event lowering in diabetes (FIELD) study // *Diabetologia*. 2011. Vol. 54. Suppl. 1. ID A180.

The Algorithm for Personalized Treatment of Distal Symmetrical Sensory-Motor Polyneuropathy in Patients with Diabetes Mellitus Type 2

A.S. Fokina¹, I.A. Strokov¹, A.V. Zilov¹, K.I. Strokov²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Scientific Clinical Center of Russian Railways, JSC

Contact person: Igor Alekseyevich Strokov, strigoral@mail.ru

In the article the issues of prevalence, diagnosis, stages, pathogenesis and treatment of distal symmetric sensory-motor diabetic polyneuropathy are on discussion. On the basis of literature data and own researches the algorithm is offered for personalized treatment based on the stage of disease and presence of other diabetes complications (diabetic retinopathy and encephalopathy).

Key words: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, punch biopsy, computer capillaroscopy, treatment

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ

Научно-практическая конференция

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОФТАЛЬМОЛОГИИ



3 ноября 2017, Москва

Председатели:

И.Э. Иошин – д.м.н., профессор, заведующий офтальмологическим отделением
ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ, главный внештатный специалист
офтальмолог Управления делами Президента РФ

Ю.П. Сотникова – заведующая отделением офтальмологии ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами
Президента РФ

В программе конференции

1. Оперативная офтальмология

- Торические ИОЛ-показания, технология, результаты (И.Э. Иошин)
- Фемтолазерная кераторефракционная хирургия (Г.Т. Хачатрян)
- Передняя и задняя послойная кератопластика (Ю.Ю. Калинин)
- Особенности современной витреоретинальной хирургии (В.Ю. Махмутов)

2. Инфекционные и неинфекционные заболевания глаз

- Дифференциальная диагностика заболеваний глазной поверхности (Е.Е. Гришина)
- Послеоперационное ведение пациентов с офтальмогипертензией (С.Г. Сергунов)
- Эндокринная офтальмопатия: терапевтические и хирургические подходы к лечению (Д.С. Атарщиков)

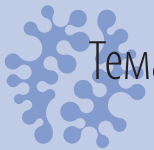
3. Глаукома: диагностика, лечение, динамическое наблюдение

- Патогенетически ориентированное лечение глаукомы (И.Б. Алексеев)
- Современные алгоритмы оказания медицинской помощи пациентам с открытоугольной глаукомой (М.П. Югай)
- Влияние гипотензивной терапии на биомеханические и морфофункциональные параметры глаза (Л.Л. Арутюнян)
- Мониторинг пациентов с открытоугольной глаукомой в амбулаторных условиях (по материалам ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ) (Ю.П. Сотникова)
- Агонисты адренорецепторов в лечении глаукомы (С.Ю. Петров)

Место проведения:

ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28 (вход с Калошина пер., д. 3, стр. 2)
Проезд до ст. метро «Смоленская», «Арбатская», «Кропоткинская»

Регистрация и начало работы выставки в 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00



Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Вегетативная невропатия при сахарном диабете и метаболическом синдроме: клинические проявления, диагностика и лечение

А.Н. Баринов

Адрес для переписки: Алексей Николаевич Баринов, mnom-mc@mail.ru

Вегетативная невропатия – распространенное осложнение сахарного диабета и других метаболических расстройств. Заболевание не только снижает качество жизни пациентов, но и повышает риск смертельного исхода. Кроме того, оно ассоциируется с проявлением выраженных побочных эффектов некоторых обезболивающих лекарственных средств, а также с резистентностью к ряду пероральных препаратов вследствие мальабсорбции.

Ранняя диагностика вегетативных нарушений у лиц с диабетом и метаболическим синдромом с помощью пульсоксиметрической оценки вариабельности сердечного ритма и своевременно назначенная нейротропная терапия позволяют предотвратить развитие тяжелых форм заболевания.

Ключевые слова: диабетическая вегетативная невропатия, мальабсорбция, вариабельность сердечного ритма, пульсоксиметрия, нейротропная терапия, персонифицированная терапия боли, Мильгамма, Тиогамма

Введение

Самой частой причиной развития вегетативной невропатии является сахарный диабет (СД). В 2014 г. распространенность последнего составила 8,4% населения развитых стран. При этом тенденция к увеличению заболеваемости сохраняется.

Поражения внутренних органов при СД давно описаны в отечественной [1] и зарубежной [2–4] литературе. В частности, указываются сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, мочеполовые и терморегуляторные расстрой-

ства, трофические нарушения, псевдопарезы и дисрегуляция зрачка. Однако только современные методы диагностики вегетативной нервной системы позволили оценить реальный масштаб бедствия.

Поражение вегетативных волокон, приводящее к развитию диабетической вегетативной невропатии (ДВН), наблюдается у 60% пациентов, страдающих СД более 15 лет [5].

Сегодня распространенность ДВН при СД варьируется от 20% (в общей популяции больных) до 60%

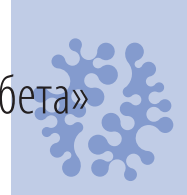
(у пациентов с длительным течением СД) [5, 6].

К сожалению, в Российской Федерации на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи больным СД диагноз ДВН не ставится [7]. Однако среди пациентов с впервые выявленным СД поражение вегетативных волокон обнаруживается в 11,7% случаев.

Поражение вегетативных волокон фиксируется даже у лиц с метаболическим синдромом. Так, при нарушении толерантности к глюкозе таковое наблюдается в 5,9% случаев, при изолированном повышении гликемии натощак – в 8,1%. В популяции пациентов с метаболическим синдромом признаки вегетативной невропатии отмечаются в 11,4% случаев, в то время как в популяции 55–74-летних с нормальной толерантностью к глюкозе – только в 4,5% (снижение вариабельности сердечного ритма) [8].

Механизмы развития вегетативной невропатии при метаболическом синдроме до конца не установлены. Снижение вариабельности сердечного ритма не коррелирует с показателями эндотелиальной дисфункции в плазме [9].

Факторами риска развития ДВН при СД 2 типа признаны возраст, длительное течение заболевания, плохой контроль гликемии, ожирение и курение [10, 11], при СД 1 типа – плохой контроль глике-



мии, артериальная гипертензия, ретинопатия и дистальная сенсорная полиневропатия [12].

Диабетическая вегетативная невропатия, как и многие другие невропатии, сопровождается клиническими или субклиническими признаками поражения вегетативной нервной системы.

Наиболее часто поражение вегетативной нервной системы происходит при невропатиях малых волокон (тонких, плохо миелинизированных А-дельта- и немиелинизированных С-волокон) [13].

Вегетативная нервная система регулирует функцию висцеральных органов, гладкой мускулатуры сосудистой стенки, эндокринных и экзокринных желез, иммунной системы и трофику мягких тканей. Сердечно-сосудистые и трофические нарушения признаны одними из главных причин инвалидизации и смерти больных вегетативной невропатией.

Наличие симптомов ДВН рассматривается как прогностически неблагоприятный фактор развития терморегуляторных и судомоторных нарушений, мочеполовых расстройств и других осложнений СД, например ретинопатии и инсулинорезистентности [14], диабетической стопы и связанных с ней осложнений [15]. Кроме того, такие ассоциируются с многократным повышением риска сердечно-сосудистой смертности [4, 5, 16, 17]. Установлено, что восьмилетняя выживаемость при других равных сердечно-сосудистых рисках у пациентов с ДВН составляет 77%, у пациентов с СД, но без ДВН – 97% [18].

Необходимо отметить, что строгий контроль гликемии у больных ДВН приводит к повышению смертности, связанной с бессимптомными гипогликемическими состояниями [19]. Экспериментально подтвержденная связь между предрасположенностью к летальным аритмиям и наличием признаков повышенной симпатической или пониженной парасимпатической активности обусловила проведение исследований количественных показате-

лей вегетативной активности для ранней диагностики вегетативной невропатии.

Клинические проявления

К основным клиническим сердечно-сосудистым проявлениям ДВН относятся постоянная умеренная тахикардия и фиксированная частота сердечных сокращений (ЧСС), ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, снижение циркадных влияний на ритм сердца, повышение риска развития аритмий, диабетическая кардиомиопатия и нарушение сократительной функции миокарда, осложнения при проведении анестезии и операции (неожиданная остановка дыхания и сердцебиения) [20].

Развитие тахикардии в начале заболевания обусловлено поражением блуждающего нерва (вагуса) при относительном преобладании активности симпатического отдела вегетативной нервной системы [3, 21]. Это связано с тем, что при ДВН первыми поражаются наиболее длинные нервы (то есть блуждающий).

По мере прогрессирования заболевания снижается активность и симпатического отдела вегетативной нервной системы. На этой стадии отмечается отсутствие тахикардий в ответ на функциональные пробы и эмоциональный стресс – денервированное сердце. При ДВН безболевая ишемия или безболевой инфаркт миокарда регистрируются в 45–65% случаев, при СД без признаков ДВН – в 4%.

Отсутствие характерных клинических признаков нарастающей ишемии – фактор риска инфаркта миокарда и внезапной смерти.

В основе развития безболевой ишемии лежит ряд механизмов. Главные – дисфункция кардиальных афферентных нервных волокон и измененный порог болевой чувствительности. Известно, что кардиальная форма вегетативной невропатии служит прогностическим фактором безболевой ишемии миокарда [18].

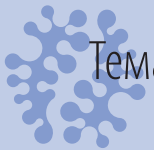
Методы диагностики

Ввиду высокой медико-социальной значимости кардиоваскулярной ДВН выявление вегетативной

КСТАТИ

Периферические вегетативные невропатии, при которых поражается вегетативная нервная система

1. Диабетическая невропатия
2. Амилоидная невропатия
3. Синдром Гийена – Барре
4. Острые и подострые вегетативные невропатии
5. Аутоиммунные и паранеопластические невропатии
6. Невропатии, связанные с заболеваниями соединительной ткани: болезнью Шегрена, системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, смешанными заболеваниями соединительной ткани
7. Наследственные невропатии:
 - ✓ наследственные сенсорно-вегетативные невропатии;
 - ✓ болезнь Фабри;
 - ✓ синдром Оллгрова;
 - ✓ индейская невропатия индейцев навахо;
 - ✓ Танжерская болезнь;
 - ✓ множественная эндокринная неоплазия, тип 2b
8. ВИЧ-индуцированные невропатии
9. Токсические невропатии



дисфункции становится одной из приоритетных задач современной неврологии и диабетологии. Для определения вегетативной дисфункции разработан ряд опросников [22, 23]. Один из таких представлен в табл. 1. Однако все они являются субъективными, полученные с их помощью данные носят ориентировочный характер и не могут использоваться для верификации диагноза ДВН. Это предопределяет целесообразность применения инструментальных методов исследования. Характерными признаками кардиоваскулярной ДВН на электрокардиограмме (ЭКГ) считаются дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца T, псевдокоронарный подъем сегмента ST [24, 25]. Однако указанные изменения отмечаются только на поздних ста-

диях заболевания, когда терапия уже малоэффективна. Для проведения ранней диагностики вегетативной невропатии рекомендуются пять стандартных тестов [4]. Первый тест – изменение ЧСС при медленном глубоком дыхании (шесть ударов в минуту). Наблюдаемое в норме ускорение ЧСС на вдохе и урежение на выдохе нивелируется по мере прогрессирования недостаточности парасимпатической иннервации сердца. Разница между минимальной и максимальной ЧСС в десять ударов и менее свидетельствует о нарушении парасимпатической иннервации сердца ($n > 15$ мм рт. ст.). Второй – тест Вальсальвы. В норме при повышении внутрилегочного давления (пациент натуживается – дыхание в мундштук, соединенный с манометром, для под-

держания давления в спирометре на уровне 40 мм рт. ст. в течение 10–15 секунд) ЧСС увеличивается с последующей компенсаторной брадикардией. При нарушении парасимпатической регуляции сердечной деятельности этот феномен отсутствует. Отношение величины максимального RR-интервала в первые 20 секунд после пробы к минимальному во время пробы менее 1,2 свидетельствует о наличии заболевания. Третий – тест Шелонга (ортостатическая проба). Пациент лежит на спине в течение десяти минут, после чего измеряется его артериальное давление (АД). Затем больной встает, АД измеряется на второй, четвертой, шестой и десятой минутах. Снижение АД на 30 мм рт. ст. и более считается патологическим и свидетельствует о наличии заболевания и нарушении симпатической иннервации ($n < 10$ мм рт. ст.).

Четвертый – тест 30:15 – увеличение ЧСС при вставании с максимальным значением к 15-му удару, далее она снижается и достигает минимального значения к 30-му удару. Отношение 15-го RR-интервала к 30-му при ортопробе менее 1,0 считается признаком вегетативной невропатии ($n > 1,04$ мм рт. ст.).

Пятый – проба с изометрической нагрузкой. Сжатие динамометра в течение трех минут до одной трети максимальной силы руки приводит к подъему диастолического АД. Его повышение менее чем на 10 мм рт. ст. свидетельствует о вегетативной невропатии с недостаточной симпатической иннервацией ($n > 16$ мм рт. ст.).

Указанные выше тесты признаны золотым стандартом диагностики ДВН. Ранее их применение было сопряжено с рядом трудностей, связанных с невозможностью мгновенного измерения ЧСС. ЭКГ с подсчетом RR-интервалов требует достаточного времени, наличия специальной аппаратуры и расходных материалов. Развитие современных технологий, в частности разработка таких гаджетов, как пульсоксиметр,

Таблица 1. Шкала невропатических симптомов и изменений (вегетативные симптомы)

№ п/п	Симптом	Да/нет	Степень тяжести симптома (+; ++; +++)	Изменение симптома (+; ++; +++; -; -; -; б/и)
1	Предобморочное или обморочное состояние при вставании или долгом стоянии, которое не связано с приемом сосудорасширяющих препаратов или психологическими стрессами (например, видом крови)			
2	Повторяющаяся тошнота с рвотой непереваренной пищей, особенно по утрам, не связанная с желудочно-кишечными заболеваниями			
3	Персистирующая диарея, особенно ночью, не связанная с заболеваниями кишечника			
4	Потеря контроля над мочевым пузырем, не связанная с гинекологическими проблемами у женщин или заболеваниями предстательной железы у мужчин			
5	Потеря контроля над прямой кишкой, не связанная с ее заболеваниями			
6	Отсутствие эрекции, не связанное с приемом лекарств или операцией на предстательной железе			
7	Отсутствие эякуляции, не связанное с приемом лекарств или операцией на предстательной железе			
8	Сухость глаз, не связанная с лекарственными препаратами или глазными болезнями			
9	Сухость во рту, не связанная с приемом лекарств или заболеваниями полости рта			

Примечание. Анкету заполняет врач. На его вопрос пациент должен дать однозначный ответ: «да» или «нет». Далее определяется степень выраженности симптома: «+» – симптом выражен слабо, «+++» – умеренная выраженность, «++++» – значительная выраженность – и его динамика: «+» – незначительное улучшение; «++» – умеренное улучшение, «+++» – значительное улучшение, «-» – незначительное ухудшение, «--» – умеренное ухудшение, «---» – значительное ухудшение или «без изменений» (б/и).



позволило проводить тест глубокого дыхания, тест Вальсальвы и тест 30:15 при минимальных затратах времени во время амбулаторного приема.

В основе наиболее простого в практическом применении пульсоксиметрического теста глубокого дыхания лежит методика регистрации и оценки высокочастотных дыхательных колебаний сердечного ритма, предложенная T. Wheeler и P.J. Watkins [2]. Вследствие высокой чувствительности и селективности методика пульсоксиметрической оценки вариабельности сердечного ритма при глубоком дыхании позволяет диагностировать ДВН уже на доклинической стадии и определить степень вегетативного дефицита. Суть тестирования заключается в следующем: обследуемый по команде начинает дышать глубоко с частотой шесть раз в минуту (пять секунд вдох и пять секунд выдох). В это время определяется вариабельность ритма сердца. Такая частота дыхания в наибольшей степени стимулирует блуждающий нерв, поэтому проба используется для оценки реактивности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [26]. При данном варианте проведения пробы определяется разница между максимальной и минимальной ЧСС во время дыхательного цикла, или экспираторно-инспираторное отношение.

У здоровых лиц интервал времени от начала одного сердечного сокращения до начала другого не одинаков. Первым это обнаружил A. Haller в 1760 г. [27]. Периодические составляющие вариабельности ритма сердца, выделенные на основании кратковременных записей в состоянии покоя, представлены высокочастотными, низкочастотными и очень низкочастотными колебаниями, как правило имеющими периодичность в 0,2–0,4, 0,04–0,15 и 0,003–0,040 Гц соответственно (табл. 2). Низкочастотные колебания связаны с активностью постганглионарных симпатических волокон и отражают модуляцию сердеч-

ного ритма симпатической вегетативной нервной системой. Генез очень низкочастотных колебаний до сих пор неясен, вероятно, он обусловлен влиянием надсегментарных (в первую очередь гипоталамических) центров вегетативной регуляции. Высокочастотные колебания сопряжены с дыханием и отражают преимущественно влияние парасимпатической вегетативной нервной системы на сердечную мышцу. Именно эти колебания анализируются при оценке вариабельности сердечного ритма и позволяют диагностировать даже субклинические формы ДВН [28].

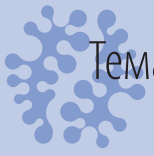
Взаимосвязь высокочастотных дыхательных колебаний с изменением длительности RR-интервалов – одна из нерешенных задач современной физиологии. Однако установлено, что эфферентным звеном является блуждающий нерв [29]. Доказательством тому служит исчезновение дыхательной модуляции сердечного ритма после назначения блокаторов М-холинорецепторов или тотального перерезания блуждающего нерва [30].

Предполагают, что дыхание влияет на вариабельность сердечного ритма не через изменение тонуса

nervus vagus при вдохе и выдохе, а через усиление респираторно-зависимой вагусной модуляции сердечного ритма. Существует несколько гипотез образования дыхательной модуляции сердечного ритма. Согласно первой из них ЧСС изменяется по механизму «аксон – рефлекс». При вдохе происходит возбуждение рецепторов растяжения легких, которое затем передается по блуждающему нерву к сердцу. Процесс возбуждения не выходит за пределы одного и того же аксона и благодаря антидромному проведению способствует выбросу биологически активных веществ в волокнах, вызывающих соответствующие реакции этого же или соседнего органа, находящегося в той же зоне иннервации [31]. Согласно второй гипотезе ведущим является центральный механизм [32]. Возбуждение нейронов дыхательного центра, генерирующих потенциалы в ритме дыхания, передается преганглионарным кардиомоторным вагусным нейронам. При вдохе эти структуры тормозятся, при выдохе – возбуждаются. В соответствии с вагусным ритмом ЧСС на вдохе увеличивается, на выдохе – уменьшается. Данная гипотеза объясняет феномены, отмечаемые

Таблица 2. Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма

Показатель	Описание
Высокочастотные колебания (HF – High Frequency)	Колебания ритма сердца в диапазоне частот от 0,15 до 0,40 Гц. Мощность в этом диапазоне в основном связана с дыхательными движениями и отражает вагусный контроль сердечного ритма (парасимпатическая активность)
Низкочастотные колебания (LF – Low Frequency)	Часть спектра в диапазоне частот от 0,04 до 0,15 Гц. Имеет смешанное происхождение. На мощность в этом диапазоне оказывают влияние изменения как симпатической (преимущественно), так и парасимпатической активности. Механизм этих колебаний имеет барорефлекторную природу
Очень низкочастотные колебания (VLF – Very Low Frequency)	Диапазон частот – 0,003–0,040 Гц, а при 24-часовой записи и сверхнизкочастотные колебания (ULF). Физиологические факторы, влияющие на них, неясны. Предположительно, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, концентрация катехоламинов в плазме, системы терморегуляции и др.
Симпато-вагальный индекс (LF/HF)	Показатель характеризует соотношение или баланс симпатических и парасимпатических влияний на ритм сердца
Общая мощность спектра, или полный спектр частот, характеризующих вариабельность сердечного ритма (TP – Total Power)	Диапазон – от 0,003 до 0,400 Гц. Она отражает суммарную активность вегетативного воздействия на сердечный ритм. При этом увеличение симпатических влияний приводит к уменьшению TP, а активация вагуса – к обратному действию



при анализе высокочастотных компонентов variability сердечного ритма, такие как несовпадение частоты высокочастотного пика и частоты дыхания, уменьшение ЧСС во время вдоха. Указанное выше можно объяснить тем, что возбуждение дыхательного центра передается сосудодвигательному нерву через группы специальных нейронов (в ретикулярной формации продолговатого мозга), которые могут изменить частоту разрядов, а также вызвать фазовый сдвиг вплоть до противоположного.

Еще одна гипотеза объясняет развитие дыхательной аритмии за счет барорецепторного механизма [33]. Дыхание изменяет сопротивление сосудов малого круга. Это отражается на величине ударного объема и, как следствие, амплитуде дыхательных волн АД. Последнее изменяет поток импульсов артериальных барорецепторов и разрядов, идущих по волокнам блуждающего нерва к синусовому узлу.

Дыхательная аритмия может развиться в результате изменения газового состава крови. Увеличение концентрации углекислого газа приводит к активации не только дыхательного, но и сосудодвигательного центра. Вследствие этого происходит вдох и увеличивается ЧСС. В пользу данной гипотезы свидетельствуют результаты исследований кардиореспираторных отношений в зависимости от содержания в крови кислорода и углекислого газа [34]. Кроме того, во время дыхательного цикла изменяется кровенаполнение предсердий, что также может влиять на сокращение сердца.

Проведение количественного вегетативного тестирования имеет ряд особенностей. Не надо требовать от обследуемого слишком больших усилий, так как это может привести к активации не парасимпатического, а симпатического отдела вегетативной нервной системы. Существует линейная связь между изменчивостью сердечного ритма и объемом легких: величина экспираторно-

инспираторного отношения возрастает при увеличении глубины дыхания. С повышением частоты дыхания экспираторно-инспираторное отношение снижается (включаются симпатические модулирующие влияния – симпатовагальный индекс увеличивается). Резонансной в системе «сердце – легкие» считается частота дыхания пять-шесть циклов в минуту.

Тест Вальсальвы, пробы с глубоким дыханием, ортостатическая проба повышают экспираторно-инспираторное отношение в положении стоя, пробы с глубоким дыханием и охлаждением лица – в положении лежа, блокада бета-адренергических рецепторов (введение пропранолола и других бета-адреноблокаторов) при модуляции дыхания с собственной частотой не оказывает существенного влияния на экспираторно-инспираторное отношение [29].

В случае увеличения массы тела на 10% отмечается значительное уменьшение экспираторно-инспираторного отношения, при снижении массы тела – его увеличение [35].

Все параметры variability сердечного ритма значительно уменьшаются при необходимости вспомнить и решить арифметические задачи. Эти изменения обусловлены снижением вагусной модуляции. В результате умственной нагрузки экспираторно-инспираторное отношение даже при модулированном дыхании значительно уменьшается [36].

После 20 минут физической нагрузки и последующего отдыха в течение того же времени реакция сердечного ритма в ответ на умственную нагрузку снижается.

Физическая активность и спорт способствуют уменьшению ЧСС и повышению variability ритма сердца за счет высокочастотных колебаний. Детренированность, ухудшение самочувствия, как правило, ассоциируются с увеличением ЧСС и снижением variability сердечного ритма, вялыми реакциями на физический

и иные виды стресса. Указанные выше изменения variability сердечного ритма у детренированных – прямое следствие и диагностический признак уменьшения вегетативного тонуса.

Психологический стресс индуцирует заметные изменения вегетативного баланса – при тревожности показатели экспираторно-инспираторного отношения выше, чем при покое [37].

Парасимпатическая активность и соответственно высокочастотные колебания увеличиваются в ночное время, во сне и под влиянием гипноза, симпатическая модуляция variability сердечного ритма (низкочастотные колебания) уменьшается. Данные изменения коррелируют со степенью гипнабельности [38].

Курение также отражается на показателях variability сердечного ритма. Уже через три минуты после первой сигареты кардиореспираторное взаимодействие снижается, мощность низкочастотных колебаний, модулируемых симпатическим отделом вегетативной нервной системы, заметно возрастает. Эти изменения более существенны в положении стоя. К исходным значениям показатели возвращаются не ранее чем через десять минут. При длительном курении изменения в variability сердечного ритма закрепляются [39].

Прием алкоголя сопровождается незначительным уменьшением variability сердечного ритма. При этом у непьющих через час после приема алкоголя отмечаются более значительные изменения, чем у регулярно принимающих алкоголь. Алкоголь воздействует на два звена вегетативной нервной системы: симпатическое и парасимпатическое. Увеличение ЧСС под действием алкоголя объясняется снижением парасимпатической активности [40].

Все эти факторы, оказывающие влияние на вегетативную активность, необходимо учитывать при проведении вегетативного количественного тестирования и последующем анализе результатов.



Снижение параметров variability сердечного ритма прогностически неблагоприятно и предвещает клинические проявления ДВН, которая характеризуется в первую очередь поражением парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Последнее проявляется снижением высокочастотного компонента variability сердечного ритма [21, 28]. По мере прогрессирования вегетативной невропатии изменяется не только высокочастотный, но и низкочастотный компонент variability сердечного ритма [24]. Таким образом, при ДВН поражаются как симпатические, так и парасимпатические нервные волокна [41].

Лечение

Базисная терапия ДВН кардинально не отличается от терапии сенсомоторной диабетической полиневропатии. На первом месте по значимости стоит *компенсация СД*. Однако даже жесткий контроль гликемии не гарантирует отсутствие риска развития осложнений со стороны нервной системы. В то же время таковой, безусловно, замедляет их развитие [10, 42]. Гипергликемия запускает каскад метаболических и сосудистых нарушений, приводящих к сенсомоторной диабетической невропатии и ДВН. 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 невропатии. Активность антиоксидантной системы организма (в частности, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатиона и др.) при СД снижается. Для преодоления окислительного стресса необходимо применение экзогенных антиоксидантов. Пер-

вое место среди антиоксидантов и препаратов, используемых для *патогенетического лечения ДВН*, занимает альфа-липоевая (тиоктовая) кислота. Это естественный липофильный антиоксидант. В начале лечения оптимальным считается внутривенное капельное введение альфа-липоевой кислоты (препарата Тиогамма®). Режим применения – 600 мг в виде готового раствора объемом 50 мл в течение 15 дней с последующим приемом 600 мг препарата в виде таблеток один раз в день за 30–40 минут до еды в течение двух месяцев [43]. Целесообразность назначения антиоксидантов при ДВН подтверждена результатами рандомизированного плацебоконтролируемого исследования DEKAN. У пациентов с СД 2 типа и ДВН на фоне перорального приема альфа-липоевой кислоты в дозе 800 мг в сутки в течение четырех месяцев наблюдалось улучшение variability сердечного ритма [44].

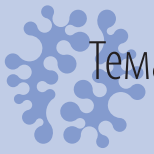
Витамины группы В также оказывают патогенетическое влияние. Они способствуют регенерации нерва. Для активации регенеративных процессов в периферических нервах используются нейротропные комплексы, содержащие большие дозы витаминов группы В (В₁, В₆, В₁₂), например Мильгамма®. Одновременное применение тиамин (В₁), пиридоксин (В₆) и цианокобаламина (В₁₂) стимулирует аксоплазматическую часть транспорта структурных элементов мембраны или миелиновой оболочки, например холин. 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 – структурного элемента мембраны нервного волок-

на и нейромедиаторов антиноцицептивной системы (серотонина, норадреналина). Цианокобаламин обеспечивает доставку жирных кислот в клеточную мембрану и миелиновую оболочку. Применение витамина В₁₂ способствует не только ремиелинизации (за счет активации трансметилирования, обеспечивающего синтез фосфатидилхолина – важного компонента мембраны нервных клеток), но и снижению интенсивности болевого синдрома (за счет собственного антиноцицептивного действия).

Применение нейротропных комплексов витаминов группы В улучшает скорость проведения нервного импульса, репаративные процессы в периферическом нерве. Добавление к раствору Мильгаммы 20 мг лидокаина обеспечивает безболезненность внутримышечного введения. Это способствует повышению комплаентности лечению.

Инъекционное введение Мильгаммы позволяет преодолеть синдром мальабсорбции и достичь терапевтической концентрации метаболитов тиамина, пиридоксина и цианокобаламина в плазме. Однако постоянное введение цианокобаламина нецелесообразно из-за его способности накапливаться в тканях печени и селезенки. Именно поэтому после короткого курса внутримышечного введения препарата (от пяти до 15 инъекций в зависимости от выраженности болевого синдрома и степени неврологического дефицита) рекомендуется продлить патогенетическую терапию нейротропными комплексами, не содержащими витамин В₁₂. К таковым относятся раствор Нейрогаммы или таблетки Мильгамма® композитум, содержащие витамины В₁ и В₆. Лечение продолжается до достижения значимого регресса дефицитарных невропатических расстройств.

Антихолинэстеразные препараты также используются в патогенетической терапии ДВН. В основе механизма их действия лежит блокада проницаемости мембраны



для К и обратимое ингибирование холинэстеразы, что стимулирует проведение импульса в нервно-мышечном синапсе. Вследствие полисинаптического действия ипидакрин (Ипигрикс, Нейромидин) влияет как на пре-, так и на постсинаптические звенья передачи импульса в центральной, периферической и вегетативной нервной системе. Анальгетирующие эффекты препарата обусловлены воздействием на проницаемость мембраны для Na [45, 46].

Наиболее сложной задачей терапии ДВН является *симптоматическое лечение* ортостатической гипотензии. При ортостатической гипотензии назначаются минералокортикоиды (флудрокортизона ацетат в дозе 0,1–1,0 мг в сутки). К препаратам второго ряда (при неэффективности флудрокортизона или невозможности его назначения) относятся синтетические аналоги вазопрессина: десмопрессина ацетат, лизин-вазопрессин. Эритропоэтин, кофеин и ингибиторы циклооксигеназы (индометацин, флурбипрофен, ибупрофен, напроксен) не используются в монотерапии и назначаются в качестве дополнительных препаратов.

Существуют и нефармакологические методы компенсации состояния:

- ✓ медленное, постепенное изменение положения тела;
- ✓ избегание напряжения, натуживания и изометрических упражнений;
- ✓ использование компенсаторных физических упражнений;
- ✓ отмена гипотензивных лекарственных средств;
- ✓ сон с приподнятой головой, скрепление ног;
- ✓ соблюдение диеты с высоким содержанием Na (поваренной соли);
- ✓ ношение компрессионного белья и специально разработанных комбинезонов, сдавливающих нижнюю часть тела.

Наличие ортостатической гипотензии или синдрома мальабсорбции значительно затрудняет терапию сопутствующего диабетической полиневропатии болевого синдрома. Так, при скелетно-мышечной боли,

сопровождающейся повышением мышечного тонуса, применение отдельных групп миорелаксантов (тизанидина, толперизона), вызывающих расширение периферических сосудов и снижение АД, может усугубить ортостатическую гипотензию. Мальабсорбция обуславливает снижение биодоступности пероральных анальгетиков, вследствие чего может потребоваться повышение их дозы.

В лечении невропатического болевого синдрома широко используются ингибиторы обратного захвата моноаминов, увеличивающих концентрацию медиаторов в синапсах антиноцицептивной системы. Они активируют антиноцицептивную систему и подавляют проведение боли.

Наименее селективные трициклические антидепрессанты (ТЦА) – амитриптилин и имипрамин, демонстрирующие максимальный анальгетический эффект при хронической боли, характеризуются широким спектром побочных реакций. Ортостатическая гипотензия, сухость во рту, тошнота, рвота, повышение внутриглазного давления, запор, задержка мочеиспускания обусловлены антихолинергическим действием ТЦА, тахикардия, аритмия – адренергическим. Кроме того, данные препараты обладают выраженным седативным эффектом, вызывают головокружение. Это ограничивает их применение при ДВН.

Антидепрессанты двойного действия – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН) (венлафаксин и дулоксетин) показали высокую анальгетическую активность при невропатических болях различной этиологии, сопоставимую с таковой ТЦА. При этом спектр побочных эффектов СИОЗСиН значительно уже, чем у ТЦА, из-за отсутствия антихолинергического действия. Доказано преимущество венлафаксина медленного высвобождения (препарат Ньювелонг) перед венлафаксином быстрого высвобождения. Благодаря инновационной системе постепенного выделения

действующего вещества через осмотический насос в капсуле достигается постоянная равновесная концентрация активного метаболита О-десметилвенлафаксина [47]. Применение Ньювелонга позволяет снизить частоту развития и выраженность побочных реакций СИОЗСиН, таких как тошнота, увеличение потовыделения и сердцебиения. Как следствие, повышаются безопасность терапии невропатической боли у пациентов с ДВН и комплаентность лечению.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) – сертралин, флуоксетин, пароксетин и другие реже вызывают выраженные побочные реакции. Однако анальгетическая активность большинства СИОЗС при хронических болевых синдромах не превышает таковую плацебо [48, 49].

Наркотические анальгетики (фентанил, бупренорфин) и синтетические опиоиды (трамадол, буторфанол) редко применяются для лечения болевого синдрома при диабетической невропатии. Данные препараты блокируют проведение боли на уровне задних рогов спинного мозга, воздействуя через сегментарные и нисходящие ингибиторные нейроны желатинозной субстанции и подавляя высвобождение альгогенного нейромедиатора – субстанции Р.

Целесообразность назначения наркотических анальгетиков таким больным остается дискуссионным вопросом. Их эффективность в отношении болевого синдрома при диабетической полиневропатии существенно ниже, чем в отношении ноцицептивной боли. При этом отмечаются выраженные побочные эффекты (атаксия, зуд), усугубляющие симптомы ДВН (нарушение перистальтики желудочно-кишечного тракта, ортостатическая гипотензия, апноэ во время сна вследствие угнетения дыхательного и сосудодвигательного центра и т.д.) и развитие лекарственной зависимости.

Лучше переносятся габапентиноиды: габапентин (Габагамма) и прегабалин – жирорастворимые



аминокислоты, схожие по химическому строению с эндогенным тормозным медиатором гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) (нейротрансмиттером, участвующим в передаче и модуляции боли). В основе развития различных видов спонтанной и стимулзависимой боли у пожилых лиц лежат механизмы, связанные с растормаживанием генерации болевой афферентации на уровне задних рогов спинного мозга и таламуса, то есть сенситизация аллогенных структур ноцицептивной системы. Именно эти процессы являются мишенью для габапентина.

Выделяют следующие механизмы действия габапентина:

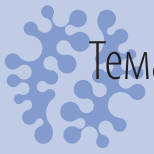
- взаимодействует с альфа-2-дельта-2-субъединицами потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов и тормозит вход ионов Ca^{2+} в нейроны, вследствие чего снижается гипервозбудимость клеточных мембран, уменьшается сенситизация ноцицептивных нейронов;
- увеличивает синтез ГАМК (ее продукция с возрастом снижается), что стимулирует активность глутаматдекарбоксилазы. В результате повышается активность антиноцицептивной системы;
- ингибирует синтез глутамата (возбуждающего нейромедиатора, обладающего эксайтотоксичностью). Это снижает возбудимость структур ноцицептивной системы и предотвращает гибель нейронов;
- модулирует активность ионотропного рецептора глутамата, селективно связывающего N-метил-D-аспаратат (NMDA-рецептор). Таким образом препарат воздействует на формирование болевой памяти.

Габапентин значительно уменьшает выраженность болевого синдрома, в то же время частота побочных эффектов при его применении минимальна.

Наш собственный клинический опыт использования габапентина (Габагаммы) в лечении невропатического болевого синдрома при дистальной сенсомоторной диабетической полиневропатии

и других видов невропатической боли свидетельствует об эффективности препарата в отношении всех видов спонтанных и стимулзависимых невропатических болей. Частота и выраженность побочных эффектов, характерных для антиконвульсантов (тошнота, головокружение, сонливость, тремор, нистагм, сухость во рту), оказались значительно ниже, чем у других препаратов этой группы. Неоспоримым преимуществом Габагаммы перед другими габапентиноидами является гибкая линейка доз. Наличие промежуточной дозы 400 мг позволяет выбрать наиболее оптимальную в каждом клиническом случае. Начальная доза габапентина в первый день составляет 300 мг, во второй – 600 мг (в два приема) и в третий – 900 мг (в три приема). В дальнейшем доза увеличивается на 300 мг до достижения оптимальной суточной дозы 1800 мг. Для достижения максимального эффекта и нормальной переносимости суточную дозу можно повысить до 2400 мг с 15-го дня применения, до 3600 мг – с 21-го дня. Однако, по нашим наблюдениям, крупным (выше среднего роста и/или страдающим ожирением) пациентам прием Габагаммы лучше начинать с 400 мг и добавлять по 400 мг в сутки. В первую неделю титрования доза должна составить 1200 мг в сутки. При недостаточной эффективности терапии в первую неделю – 2400 мг в сутки во вторую и 3600 мг в сутки в третью неделю. Это позволяет быстрее достичь максимально эффективной суточной дозы без снижения комплаентности лечению и повышения риска развития выраженных побочных реакций. При ночной экзакцербации болевого синдрома (даже для пациентов обычного телосложения) более эффективна следующая схема применения Габагаммы: 400 мг вечером, 300 мг утром и 300 мг днем во избежание дневной сонливости. На второй неделе терапии возможно повышение суточной дозы до 2000 мг, на третьей – до 3000 мг.

Габагамма даже при максимальной дозе 3600 мг в сутки хорошо переносится как пожилыми пациентами, так и пациентами, принимающими другие лекарственные средства. Однако наш опыт свидетельствует, что большинству пациентов с невропатической болью при полиневропатиях бывает достаточно 900 или 1000 мг в сутки (при ночной экзакцербации боли). Субмаксимальная или максимальная доза Габагаммы требуется только пациентам с декомпенсированным СД. Это можно объяснить изменением пространственной конфигурации альфа-2-дельта-2-субъединицы потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов вследствие их неферментативного гликозилирования при гипергликемии. После проведения патогенетического лечения диабетической полиневропатии (Тиогаммой и Мильгаммой), активирующего транскетолазу и снижающего неферментативное гликирование белков-рецепторов, дозы Габагаммы, необходимые для контроля болевого синдрома, снижаются как минимум вдвое. В целом габапентиноиды (габапентин, прегабалин) демонстрируют более высокую эффективность в лечении спонтанной невропатической боли при диабетических полиневропатиях, однако включение прегабалина в перечень лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету согласно приказу № 634н от 10.09.2015 «О внесении некоторых изменений в некоторые приказы Министерства здравоохранения и социального развития РФ и Министерства здравоохранения РФ», привело к существенным сложностям административного характера при назначении данного препарата. Габапентин (Габагамма) не вызывает лекарственной зависимости и не входит в перечень препаратов для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету, поэтому его назначение при невропатической боли в настоящий момент является оптималь-



ным при наличии у пациентов ДВН [49].

Заключение

Диабетическая вегетативная невропатия представляет собой

сложную, но решаемую медико-социальную проблему. Для сохранения нормального качества жизни больных СД требуется регулярное (раз в год) неврологическое обследование

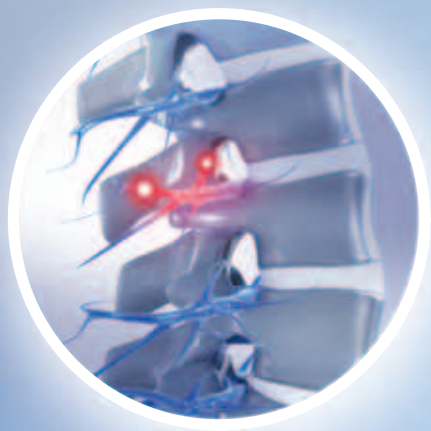
и исследование variability сердечного ритма, а при выявлении поражения нервной системы – как можно более раннее назначение патогенетической терапии. ☼

Литература

1. Прихожан В.М. Нарушения иннервации внутренних органов при сахарном диабете // Советская медицина. 1978. № 6. С. 99–104.
2. Wheeler T., Watkins P.J. Cardiac denervation in diabetes // Br. Med. J. 1973. Vol. 4. № 5892. P. 584–586.
3. Low P.A., Walsh J.C., Huang C.Y., McLeod J.G. The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy. A clinical and pathological study // Brain. 1975. Vol. 98. № 3. P. 341–356.
4. Ewing D.J., Martyn C.N., Young R.J., Clarke B.F. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes // Diabetes Care. 1985. Vol. 8. № 5. P. 491–498.
5. Maffi P., Secchi A. The burden of diabetes: emerging data // Dev. Ophthalmol. 2017. Vol. 60. P. 1–5.
6. Spallone V., Ziegler D., Freeman R. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management // Diabetes Metab. Res. Rev. 2011. Vol. 27. № 7. P. 639–653.
7. Баринов А.Н., Махинов К.А., Комарова О.А. Предварительные результаты открытого многоцентрового всероссийского наблюдения «МИНЕРВА» (Мильгамма при заболеваниях нервной системы и алгических синдромах) // Русский медицинский журнал. 2016. Т. 24. № 24. С. 1650–1656.
8. Ziegler D., Voss A., Rathmann W. et al. Increased prevalence of cardiac autonomic dysfunction at different degrees of glucose intolerance in the general population: the KORA S4 survey // Diabetologia. 2015. Vol. 58. № 5. P. 1118–1128.
9. Tiftikcioglu B.I., Bilgin S., Duksal T. et al. Autonomic neuropathy and endothelial dysfunction in patients with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus // Medicine (Baltimore). 2016. Vol. 95. № 14. P. e3340.
10. Factors in development of diabetic neuropathy. Baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The DCCT Research Group // Diabetes. 1988. Vol. 37. № 4. P. 476–481.
11. Ninković V., Ninković S., Zivojinović D. Cardiovascular autonomic dysfunction in diabetics: the influence of disease duration, glycoregulation degree and diabetes type // Srp. Arh. Celok. Lek. 2008. Vol. 136. № 9–10. P. 488–493.
12. Witte D.R., Tesfaye S., Chaturvedi N. et al. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus // Diabetologia. 2005. Vol. 48. № 1. P. 164–171.
13. Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy // Neurol. Clin. 2007. Vol. 25. № 1. P. 277–301.
14. Anan F., Takayuki M., Takahashi N. et al. Diabetic retinopathy is associated with insulin resistance and cardiovascular autonomic dysfunction in type 2 diabetic patients // Hypertens. Res. 2009. Vol. 32. № 4. P. 299–305.
15. Elliott J., Tesfaye S., Chaturvedi N. et al. Large-fiber dysfunction in diabetic peripheral neuropathy is predicted by cardiovascular risk factors // Diabetes Care. 2009. Vol. 32. № 10. P. 1896–1900.
16. Maser R.E., Mitchell B.D., Vinik A.I., Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 6. P. 1895–1901.
17. O'Brien I.A., McFadden J.P., Corroll R.J. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes // Q. J. Med. 1991. Vol. 79. № 290. P. 495–502.
18. Rathmann W., Ziegler D., Jahnke M. et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy // Diabet. Med. 1993. Vol. 10. № 9. P. 820–824.
19. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2545–2559.
20. Schmid H. Cardiovascular impact of the autonomic neuropathy of diabetes mellitus // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 2007. Vol. 51. № 2. P. 232–243.
21. Bellavere F., Bosello G., Cardone C. et al. Evidence of early impairment of parasympathetic reflexes in insulin dependent diabetics without autonomic symptoms // Diabetologia. 1985. Vol. 11. № 3. P. 152–156.
22. Grant J.A., O'Brien P., Dyck P.J. Neuropathy test and normative results // Diabetic Neuropathy / eds. P.J. Dyck, P.K. Thomas. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999. P. 123–134.
23. Строчков И.А., Баринов А.Н., Новосадова М.В., Яхно Н.Н. Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии // Неврологический журнал. 2000. Т. 5. № 5. С. 14–19.
24. Freeman R., Saul J.P., Roberts M.S. et al. Spectral analysis of heart rate in diabetic autonomic neuropathy. A comparison with standard tests of autonomic function // Arch. Neurol. 1991. Vol. 48. № 2. P. 185–190.
25. Javorka M., Trunkvalterova Z., Tonhajzerova I. et al. Recurrences in heart rate dynamics are changed in patients with diabetes mellitus // Clin. Physiol. Funct. Imaging. 2008. Vol. 28. № 5. P. 326–331.
26. Pfeifer M.A., Cook D., Brodsky J. et al. Quantitative evaluation of cardiac parasympathetic activity in normal and diabetic man // Diabetes. 1982. Vol. 31. № 4. Pt. 1. P. 339–345.
27. Haller A. Elementa physiologiae corporis humani. In 8 t. // Lausanne: S. d' Arnay, 1760. T. 2. Lib. 6. P. 330–332.
28. Imam M.H., Karmakar C.K., Khandoker A.H. et al. Heart rate independent QT variability component can detect sub-clinical cardiac autonomic neuropathy in diabetes // Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. 2016.
29. Hayano J., Mukai S., Sakakibara M. et al. Effects of respiratory interval on vagal modulation of heart rate // Am. J. Physiol. 1994. Vol. 267. № 1. Pt. 2. P. H33–40.

эндокринология

Боль в спине и шее?



Повреждение нервных волокон — причина болей в спине и шее

Лечить, а не просто снимать СИМПТОМЫ

Мильгамма®

- Уменьшает боль¹
- Терапевтическая эффективность подтверждена многочисленными исследованиями²
- Безболезненные инъекции



Рег. уд.: П № 012551/02

Мильгамма® композитум

- Способствует восстановлению нервных волокон³
- Уменьшает вероятность повторных приступов боли
- Восстанавливает физическую активность⁴

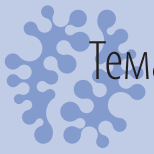


Рег. уд.: П № 012551/01



1. Камчатнов П.Р. Применение препаратов Мильгамма и Мильгамма композитум у пациентов с болью в спине // Практикующему неврологу. — 2011. — Т.1. — №39. — с.120–122.
 2. Beltramo et al., 2009, Hammes et al., 2003, Rabbani et al., 2009, Stirban et al., 2004, Both A.A., Khalifah R.G., Hudson B.G., 1996. European Review for medical and pharmacological sciences 2000.4; 53–58. Vitamins B12 in low back pain: a randomized, double-blind, placebo controlled study G.L. Mauro, U. Martorana, Italy; Левин О.С. «Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной ПКР», Журнал неврологии и психиатрии, №10, 2009; Данилов А.Б. «Применение витаминов группы В: новые анальгетики», журнал РМЖ 116 (спецвыпуск); Левин О.С., Макотрова Т.А. Вертеброгенная шейная радикулопатия / Журнал «Человек и лекарство-Казахстан», №8 (24), 2013. Инструкция по медицинскому применению препарата Мильгамма от 15.09.2014 г.
 3. Franca D.S., Souza A.L., Almeida K.R. et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice// Eur J Pharmacol. — 2001. — 421. — P.157–164.
 4. Левин О.С., Мосейкин И.А. Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии // Журнал неврологии и психиатрии. — 2009. — 10. — с.30–35.

Информация предназначена для медицинских работников



30. Akselrod S., Gordon D., Ubel F.A. et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control // Science. 1981. Vol. 213. № 4504. P. 220–222.
31. Ноздрачев А.Д. Аксон-рефлекс. Новые взгляды в старой области // Физиологический журнал. 1995. Т. 81. № 11. С. 136–144.
32. Montano N., Gnechi-Ruscione T., Porta A. et al. Presence of vasomotor and respiratory rhythms in the discharge of single medullary neurons involved in the regulation of cardiovascular system // J. Auton. Nerv. Syst. 1996. Vol. 57. № 1–2. P. 116–122.
33. Хаяутин В.М., Лукошкова Е.В. Спектральный анализ колебаний частоты сердцебиений: физиологические основы и осложняющие его явления // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 1999. Т. 85. № 7. С. 893–908.
34. Lucy S.D., Hughson R.L., Kowalchuk J.M. et al. Body position and cardiac dynamic and chronotropic responses to steady-state isocapnic hypoxaemia in humans // Exp. Physiol. 2000. Vol. 85. № 2. P. 227–237.
35. Hirsch J., Mackintosh R., Leibel R.L. Nutritionally-induced changes in parasympathetic function // Brain Res. Bull. 1991. Vol. 27. № 3–4. P. 541–542.
36. Negoescu R.M., Csiki I.E., Pafnote M., Wolf S. Cortical control of sinus arrhythmia in man studied by spectral analysis // Integr. Physiol. Behav. Sci. 1993. Vol. 28. № 3. P. 226–238.
37. Fuller B.F. The effects of stress-anxiety and coping styles on heart rate variability // Int. J. Psychophysiol. 1992. Vol. 12. № 1. P. 81–86.
38. DeBenedittis G., Cigada M., Bianchi A. et al. Autonomic changes during hypnosis: a heart rate variability power spectrum analysis as a marker of sympatho-vagal balance // Int. J. Clin. Exp. Hypn. 1994. Vol. 42. № 2. P. 140–152.
39. Sega S., Jager F., Kiauta T. A comparison of cardiovascular reflex tests and spectral analysis of heart rate variability in healthy subjects // Clin. Auton. Res. 1993. Vol. 3. № 3. P. 175–182.
40. Murata K., Araki S., Yokoyama K. et al. Autonomic neurotoxicity of alcohol assessed by heart rate variability // J. Auton. Nerv. Syst. 1994. Vol. 48. № 2. P. 105–111.
41. Thomaseth K., Cobelli C., Bellavere F. et al. Heart rate spectral analysis for assessing autonomic regulation in diabetic patients // J. Auton. Nerv. Syst. 1990. Vol. 30. Suppl. P. S169–171.
42. Tesfaye S., Selvarajah D. The Eurodiab study: what has this taught us about diabetic peripheral neuropathy? // Curr. Diab. Rep. 2009. Vol. 9. № 6. P. 432–434.
43. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.
44. Ziegler D., Schatz H., Conrad F. et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie // Diabetes Care. 1997. Vol. 20. № 3. P. 369–373.
45. Мищенко Т.С., Деревецкая В.Г. Ипидакрин (Ипигрикс) в лечении заболеваний нервной системы // Украинський вісник психоневрології. 2014. Т. 22. № 3 (80). С. 29–32.
46. Строчков И.А., Зиновьева О.Е., Баринов А.Н., Ахмеджанова Л.Т. Нейромидин в лечении диабетической полиневропатии // Неврологический журнал. 2007. Т. 12. № 6. С. 52–55.
47. Rowbotham M.C., Goli V., Kunz N.R., Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study // Pain. 2004. Vol. 110. № 3. P. 697–706.
48. Баринов А.Н., Махинов К.А. Патогенетическая терапия невропатической боли при диабетической полиневропатии // Неврологический журнал. 2015. Т. 20. № 2. С. 4–13.
49. Баринов А.Н., Ахмеджанова Л.Т., Махинов К.А. Алгоритмы диагностики и лечения невропатической боли при поражении периферической нервной системы // Русский медицинский журнал. 2016. Т. 24. № 3. С. 154–162.

Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome: Clinical Manifestations, Diagnosis and Treatments

A.N. Barinov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Aleksey Nikolayevich Barinov, mmom-mc@mail.ru

The autonomic neuropathy – a widespread complication of diabetes mellitus and other metabolic disorders. The disease not only reduces the quality of the life of patients, but also increases the risk of death. Besides, it is associated with the manifestation of the significant side effects of some pain killers, as well as with the resistance to a number of oral medications due to malabsorption.

The early diagnosis of autonomic disorders in persons with diabetes and the metabolic syndrome with pulsoximetry assessment of heart rate variability and the timely prescription of the neurotropic therapy allow preventing the development of severe forms of the disease.

Key words: *diabetic autonomic neuropathy, malabsorption, heart rate variability, pulse oximetry, neurotropic therapy, personalized pain therapy, Milgamma, Thiogamma*

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

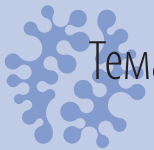


САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР
«ЭКСПОФОРУМ» (ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64)

24–27 ОКТЯБРЯ, 2017



www.scardio.ru



¹ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии

² Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева

Неврологические осложнения сахарного диабета: синдром запястного канала

О.С. Давыдов¹, Д.А. Тумуров²

Адрес для переписки: Олег Сергеевич Давыдов, oleg35_69@mail.ru

Сахарный диабет (СД) занимает седьмое место в мире среди причин снижения качества жизни, в частности вследствие неврологических осложнений.

При СД широко распространены туннельные (компрессионные) невропатии, главным образом – синдром запястного канала (СЗК). На сегодняшний день основой его патогенеза признана модель двойного повреждения.

Исходя из клинических проявлений, выделяют три стадии СЗК. На ранних стадиях отмечаются характерные ночные боли и покалывания, локализующиеся преимущественно в дистальных отделах кисти и зоне иннервации срединного нерва. Позднее присоединяются скованность и неловкость в кисти в дневное время. При длительном течении – атрофия мышц тенара.

Диагноз СЗК ставится на основании клинических проявлений. Однако могут использоваться тесты и электронейромиография. Последняя позволяет определить тип невропатии (аксональная или демиелинизирующая), тяжесть процесса и исключить другие причины повреждения нерва.

Терапия СЗК при СД предполагает применение немедикаментозных, медикаментозных и хирургических методов в зависимости от стадии заболевания и выраженности симптомов. Наиболее простыми немедикаментозными способами лечения считаются иммобилизация кисти и изменение двигательного стереотипа. Фармакотерапия предусматривает назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, антиконвульсантов и антидепрессантов, витаминов группы В и альфа-липоевой кислоты. В отсутствие эффекта показано оперативное вмешательство.

Ключевые слова: синдром запястного канала, сахарный диабет, диагностика, фармакотерапия

Введение

Сахарный диабет (СД) занимает седьмое место среди причин снижения качества жизни, в том числе вследствие неврологических осложнений [1]. К наиболее частым относится диабетическая невропатия (ДН). По некоторым данным, она встречается с частотой до 50% [2]. В масштабном исследовании EURODIAB диабетическая невропатия отмечалась у 28% больных СД [3]. Учитывая, что в мире насчитывается около 415 млн пациентов с СД, порядка 140 млн страдают ДН [4].

В 2011 г. Торонтская группа экспертов по диабетической невропатии представила обновленную классификацию, а также критерии диагностики и оценки тяжести заболевания [1, 5]. Согласно данной классификации выделяют генерализованные и фокальные/мультифокальные формы ДН. К первой относятся типичная дистальная сенсомоторная и атипичная сенсорная (острая, болевая) невропатии, ко второй – множественные мононевропатии, краниальные невропатии, туннельные невропатии и пояснично-грудная радикулопатия. При этом 80% случаев приходится на хроническую дистальную симметричную сенсорную и сенсомоторную полиневропатию [6]. Среди фокальных/мультифокальных невропатий чаще встречаются туннельные (компрессионные) невропатии, преимущественно синд-



ром запястного канала (СЗК), или карпальный туннельный синдром. Причиной СЗК являются сдавление и растяжение срединного нерва в остеофиброзном канале. Нерв располагается между поперечной связкой и костями запястья. Заболевание может развиваться на любой стадии СД и часто протекает бессимптомно.

Эпидемиология

Частота встречаемости СЗК в общей популяции составляет от 3 до 5%, риск развития в течение жизни может достигать 10% [7].

Среди пациентов с СД распространенность клинически выраженного СЗК, тем более асимптомного, выше. В Рочестерском исследовании таковой выявлен у 11 и 6% больных СД 1 и 2 типов соответственно [8]. В длительном наблюдательном Фремантльском исследовании с участием 1284 пациентов с СД частота встречаемости СЗК составила 5,5 случая на 1000 пациентов в год, что в 4,2 раза выше, чем в общей популяции [9]. По-видимому, существует и обратная зависимость, поскольку в ряде проспективных исследований у пациентов с СЗК зафиксировано повышение риска развития СД в два раза, у 80% больных – как минимум резистентность к инсулину [10, 11].

Распространенность СЗК среди больных СД варьируется от возраста, пола популяции, географии исследования, критериев диагностики и наличия у обследуемых факторов риска развития патологии.

В. Perkins и соавт. установили, что СЗК обусловлен симметричной дистальной сенсомоторной или сенсорной полиневропатией. Так, патология диагностирована у 14% пациентов с СД без полиневропатии и 30% больных СД с полиневропатией [12].

Более высокий риск развития СЗК в течение жизни зарегистрирован у лиц с СД 1 типа – после 54 лет болезни он увеличивается до 85% [13].

У пациентов с впервые выявленным СД патологию обнаруживали в 28% случаев, с длительным

течением заболевания (в среднем 14,5 года) – в 63% [14, 15]. Эти данные позволили предположить, что риск развития СЗК в большей степени связан с продолжительностью СД, а не с возрастом пациентов. Синдром запястного канала при СД, как и в общей популяции, чаще встречается у женщин. В исследовании с участием 146 пациентов с СД заболевание отмечалось в 39% случаев: у женщин – в 46%, у мужчин – в 28% [16].

Патогенез

В настоящее время в основе патогенеза СЗК при СД рассматривается модель двойного повреждения (рисунок) [17, 18]. Вследствие гипергликемии поражаются периферические нервы, которые становятся более восприимчивыми к вторичному повреждению местными компрессионными факторами, такими как давление, деформация и/или растяжение [19].

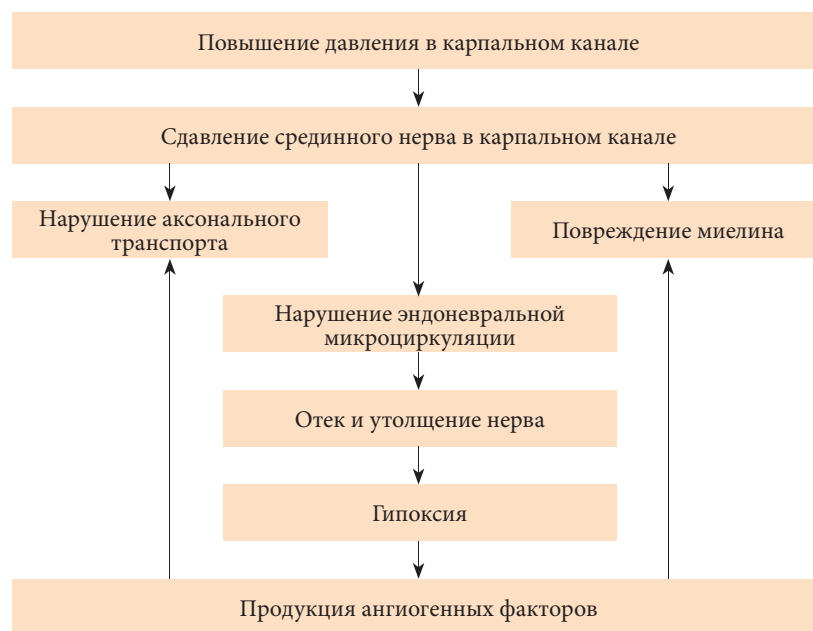
Поражение периферических нервов и замедление репаративных процессов в нервных волокнах при СД связывают не только с гипергликемией, но и недостатком инсулина, С-пептида. Указанные нарушения приводят к каскаду метаболических и сосудистых изменений.

Одним из основных механизмов повреждения нервной системы считается активация полиолового пути утилизации глюкозы. В результате в нервной ткани накапливаются сорбитол, фруктоза, активируется протеинкиназа С, истощается мио-инозитол и угнетаются $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазы}$. Как следствие, внутриклеточная аккумуляция Na^+ , задержка жидкости, отек миелиновой оболочки, уменьшение числа глиальных клеток аксонов и в конечном итоге дегенерация периферических нервов.

Значительная роль отводится окислительному стрессу, при котором образуются свободные радикалы, способствующие эндоневральной гипоксии.

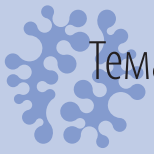
Возможно участие таких факторов, как эндотелиальная дисфункция, поражение артерий мелкого калибра, генетическая предрасположенность [20].

Описанные выше эндоневральные, периневральные метаболические и сосудистые нарушения приводят к функциональным и структурным изменениям периферических нервов, что повышает вероятность компрессии в анатомически узких каналах. Доказано, что при сгибании/разгибании ру-



Патогенез СЗК при СД (модель двойного повреждения)

Эндокринология



ки в запястье в восемь – десять раз повышается давление в кистевом туннеле и растягивается нерв, что обуславливает снижение внутринервной микроциркуляции, повреждение миелиновой оболочки, нарушение функции аксонов, а также дисплазию соединительнотканых структур [18].

Клиническая картина

На ранних стадиях заболевания могут возникнуть боль и неприятные сенсорные симптомы – покалывание в кисти. Боль и онемение чаще локализуются в дистальных отделах кисти, зоне иннервации срединного нерва (области большого, указательного и среднего пальцев, а также на радиальной поверхности безымянного пальца). Указанные симптомы, как правило, появляются в ночное время.

В дневное время пациенты жалуются на неловкость в руке при выполнении движений, требующих ее сгибания в запястье [21]. Чтобы уменьшить онемение и неловкость, больным достаточно встряхнуть кистью (симптом встряхивания, или щелчка) [22]. При СЗК, как правило, поражается доминантная рука, однако возможно и двустороннее поражение [16].

В случае поражения вегетативных волокон, входящих в состав срединного нерва, отмечаются вегетативно-трофические нарушения: изменение температуры кисти, чувствительности к холоду и расстройствотоотоделения [23].

В зависимости от наличия тех или иных симптомов выделяют три стадии СЗК (таблица) [21].

У большинства пациентов симптомы локализуются не только в зоне иннервации срединного, но и в зоне иннервации локтевого нерва, а также в области кисти, предплечья, локтя, плеча и шеи [24].

У некоторых пациентов наблюдается атипичное течение – например, писчий спазм либо слабость и боль в области плеча, или предплечья, или среднего пальца руки [21].

Однако СЗК при СД часто протекает бессимптомно и выявляется только при проведении электронейромиографии. Во время скрининга патологию обнаруживают у 30–36% лиц с впервые диагностированным СД. Этот факт подтверждает, что поражение проксимального сегмента нерва и/или сенсорных волокон при ДН может уменьшать вероятность развития клинически выраженного СЗК [25].

Болевой синдром

Болевой синдром при любой этиологии СЗК отмечается в 52–85% случаев [26, 27]. При этом болезненными могут быть и парестезии. Установлено, что парестезии и боль при СЗК встречаются с одинаковой частотой – 88,4 и 84,5% случаев соответственно [27].

При СЗК интенсивность боли не зависит от выраженности электрофизиологических изменений, пола, возраста и длительности заболевания. Она связана глав-

ным образом с неправильным представлением пациента о боли, депрессией, а также с наличием нескольких дополнительных источников боли [28]. При сочетании СЗК с болевой формой диабетической полиневропатии (ДПН) интенсивность боли может повышаться.

Несмотря на часто описываемые в литературе признаки невропатической боли (аллодиния, гиперпатия, прострелы по типу ударов электрическим током), данные о частоте ее встречаемости при СЗК противоречивы.

М. Sonohata и соавт. достоверный невропатический компонент боли с помощью опросника Pain DETECT обнаружили только у 10,5% пациентов с СЗК, вероятный – у 20,3%. При этом положительный результат тестирования был связан с пароксизмальным характером боли в ночное время [29]. В другом исследовании (все участники жаловались на ночные приступы боли) невропатический компонент наблюдался у 92% пациентов с болевым синдромом, что представляется более вероятным [30].

Однако боль при СЗК обусловлена не только невропатическим, но и ноцицептивным компонентом. При проведении биопсии у пациентов с симптоматическим СЗК выявлена повышенная экспрессия простагландина E2 и сосудистого эндотелиального фактора роста, приводящая к сосудистой пролиферации и фиброзу с образованием рубцовой ткани вокруг сре-

Клинические стадии СЗК

Стадия	Признаки
Первая	Частые ночные пробуждения, обусловленные ощущением опухания, онемения руки. Сильная боль, иррадирующая из кисти в область предплечья и плеча и сопровождающаяся покалыванием в руке и пальцах (brachialgia paraesthetica nocturna). Встряхивание кистью, как правило, облегчает симптомы. Утром при пробуждении ощущение скованности в кисти сохраняется
Вторая	В дневное время к ночным симптомам присоединяются скованность и неловкость в кисти, чаще связанные с длительным нахождением в одном положении или повторяющимися движениями кистью и запястьем. При присоединении двигательных нарушений отмечают снижение чувствительности в пальцах, произвольное выпадение предметов из рук
Третья	Атрофия мышц тенара, хорошо заметна визуально. Ноющая боль в области тенара, слабость и атрофия мышцы, отводящей большой палец, и мышцы, противопоставляющей большой палец. Выраженность нарушения чувствительности, как правило, уменьшается

эндокринология



динного нерва и, как следствие, его сдавлению. Одновременно прогрессируют тендосиновит и воспаление синовиальной ткани сухожилий сгибателей. Это приводит к повышению давления в карпальном канале [31].

Диагностика

Диагностика СЗК основывается на клинических проявлениях.

В отсутствие выраженных сенсорных и моторных феноменов большое значение отводится сбору анамнеза. Следует установить время появления симптомов (ночные парестезии), провоцирующие факторы (положение руки, повторяющиеся движения), профессиональную вредность (использование в работе вибрационных инструментов), факторы, облегчающие симптомы (встряхивание кисти, изменение ее положения), наличие нисходящей или восходящей иррадиации боли [32].

Для верификации диагноза используются следующие инструменты [33]:

- тест Тинеля. Постукивание неврологическим молоточком по запястью со стороны ладони в месте прохождения срединного нерва вызывает покалывание в пальцах. Чувствительность данного теста составляет от 26 до 79%, специфичность – от 40 до 100%;
- тест Фалена. Сгибание/разгибание кисти на 90 градусов (при прямом локте) в течение 60 секунд или менее приводит к онемению и парестезиям в зоне иннервации срединного нерва. Тест позволяет подтвердить диагноз в 67–83% случаев, его специфичность варьируется от 47 до 100%;
- тест Палея и МакМерфи. Считается положительным, если давление в точке проекции срединного нерва (1–2 см проксимальнее сгиба запястья) приводит к появлению или усилению боли и парестезий. Чувствительность теста составляет 89%, специфичность – 45%.

Проведенная перекрестная оценка чувствительности симптомов,

а также тестов продемонстрировала наибольшую диагностическую значимость ночных акропарестезий (96%) и теста Палея и МакМерфи (89%).

Точность диагноза повышается (0,86), если по результатам трех тестов получен положительный ответ и отмечаются ночные акропарестезии.

Если результаты трех тестов отрицательные, акропарестезии отсутствуют, вероятность СЗК крайне низкая (0,0068) [33].

Для определения степени тяжести синдрома и обусловленных им функциональных нарушений разработан Бостонский опросник (Boston Carpal Tunnel Questionnaire – BCTQ) [34]. Результаты, полученные с помощью опросника, коррелируют не только в отношении клинической картины, но и в отношении электрофизиологических изменений. На сегодняшний день Бостонский опросник признан надежным и чувствительным инструментом стандартизации тяжести процесса и оценки результатов лечения.

В ряде публикаций продемонстрирована валидность данного способа диагностики у пациентов с СЗК на фоне СД и сопутствующей ДПН [35].

Дифференциальную диагностику СЗК проводят с артритом карпо-метакарпального сустава большого пальца, шейной радикулопатией (особенно корешков С6 и С7), плечевой плексопатией, ДПН, невропатией проксимальных отделов срединного нерва и др. [21]. Электрофизиологические методы исследования проводящей функции нерва являются базисом диагностики компрессионных невропатий, в частности СЗК [36]. Оценка проводящей функции двигательных и чувствительных волокон срединного нерва позволяет подтвердить компрессионную невропатию, признаком которой служат локальные изменения проводимости пораженного нерва в анатомически узких каналах.

Считается, что для диагностики СЗК более значимы параметры сенсорного ответа. Сенсорные

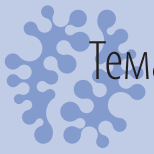
волокна срединного нерва имеют большую долю толстых миелинизированных волокон с высокой потребностью в энергии, что обуславливает их большую восприимчивость к ишемическому и метаболическому повреждению. Электронейромиография также помогает определить тип невропатии (аксональная или демиелинизирующая), тяжесть процесса и исключить другие патологии.

Особенности проведения электродиагностики СЗК описаны в монографии Американской ассоциации нервно-мышечной и электродиагностической медицины (American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine – AANEM) [36, 37].

Так, у пациентов с СД и СЗК в отличие от общей популяции больных СЗК во избежание ложноположительного результата не рекомендуется сравнивать значения амплитуд и латентностей ответов срединного нерва со среднепопуляционными нормами, поскольку ряд факторов (возраст, пол, диаметр большого пальца, системные заболевания, ожирение и др.) могут повлиять на точность исследования. Более корректно сравнивать показатели, полученные у одного и того же больного на разных участках срединного нерва, например в области запястного канала и на интактном участке срединного нерва.

У пациентов с СД при подозрении на СЗК и ДПН в обязательном порядке проводятся сравнительные исследования срединного, локтевого и лучевого нервов [36, 37].

В последнее время широко используются ультразвуковые методы исследования периферических нервов. Они обладают рядом преимуществ: неинвазивность, отсутствие противопоказаний, сокращение времени проведения и др. [38]. Основными признаками туннельной невропатии при ультразвуковом исследовании считаются локальное утолщение нерва и увеличение площади поперечного сечения в проксимальном направлении от места локализации сдавления. Диагностическая ценность



и специфичность ультразвукового исследования превышают 85% [39]. Менее распространенными признаками заболевания являются гипоехогенная структура, уплотнение нерва в месте компрессии, увеличение числа одиночных или множественных фасцикул, а также повышение васкуляризации нерва [39].

Магнитно-резонансная томография позволяет исключить редкие причины СЗК, такие как гемангиома, остеомиелит и деформация костей, артропатия Шарко.

Недавно был внедрен метод магнитно-резонансной трактографии, позволяющий оценить тяжесть морфологических изменений и воспаления. Однако его доступность пока ограничена [40].

Лечение и профилактика

Лечение СЗК предполагает применение немедикаментозных, медикаментозных и хирургических методов в зависимости от стадии заболевания и выраженности симптомов. К сожалению, приходится констатировать, что за помощью пациенты обращаются уже при развернутой стадии заболевания, чаще всего с жалобой на болевой синдром или атрофию мышц тенара.

Среди немедикаментозных методов на первом месте стоит изменение двигательных стереотипов (избегание движений в кисти и подъема тяжестей). В помощь пациентам проводятся образовательные программы. Показана также иммобилизация области повреждения, что позволяет прекратить или ограничить физическое воздействие и уменьшить отек. Добиться иммобилизации в зоне повреждения помогают шины, ортезы, брейсы, лонгета для запястного сустава. Однако, несмотря на наличие рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с шинированием до восьми недель, уровень доказательности данного метода признан умеренным.

Обсуждаются также возможности лазеротерапии, чрескожной электростимуляции, фонофореза глюкокортикостероидами,

При воздействии на ноцицептивный компонент боли важно учитывать синергизм витаминов группы В и НПВП. Установлено, что в одних случаях данная комбинация позволяет добиться лучшего анальгетического эффекта, чем монотерапия НПВП, в других – эффективность комбинации и монотерапии сопоставима, однако при использовании комбинации требуется меньшая доза НПВП, что повышает безопасность лечения

акупунктуры, лечебной гимнастики [27].

Медикаментозная терапия предполагает воздействие на различные компоненты болевого синдрома: ноцицептивный, невропатический и в ряде случаев дисфункциональный. Для воздействия на ноцицептивный компонент боли, а также для уменьшения воспаления показаны нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако данная, широко исследованная при других нозологиях группа лекарственных средств при СЗК недостаточно изучена с позиций доказательной медицины [27].

В этой связи представляет интерес исследование эффективности препарата мелоксикам. У пациентов с СЗК препарат применяли в течение десяти дней. На фоне проводимой терапии снизилась интенсивность боли, а также уровень субстанции Р – одного из основных медиаторов боли. При этом снижение отмечено в синовиальной оболочке сухожилий (параневрально), но не в адвентициальной оболочке срединного нерва, что подтверждает избирательность действия препарата в отношении ноцицептивного компонента боли [41].

На сегодняшний день зарегистрирован ряд биоэквивалентных аналогов мелоксикама, в том числе российский препарат Артрозан, который производится в инъекционной и таблетированной формах. При выборе НПВП необходимо учитывать риск развития желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений и принять меры для снижения таковых [42].

В случае выявления невропатического компонента боли также целесообразно назначение антиконвульсантов (габапентина (Конвалиса), прегабалина), антидепрессантов (венлафаксина, дулоксетина, амитриптилина) [43]. Применение данных средств будет оправдано для облегчения боли как при ДПН, так и при СЗК. Однако если при болевой форме ДПН применение указанных препаратов имеет высокий уровень доказательности, то при СЗК исследован только габапентин. Габапентин продемонстрировал эффективность в отношении купирования боли при СЗК как в низкой (300–600 мг/сут), так и в средней терапевтической (1800 мг/сут) дозе. Длительность наблюдения составила от двух до шести месяцев [44–47].

При назначении габапентина следует соблюдать схему титрации дозы и учитывать возможность развития преходящих побочных эффектов, таких как головокружение и сонливость.

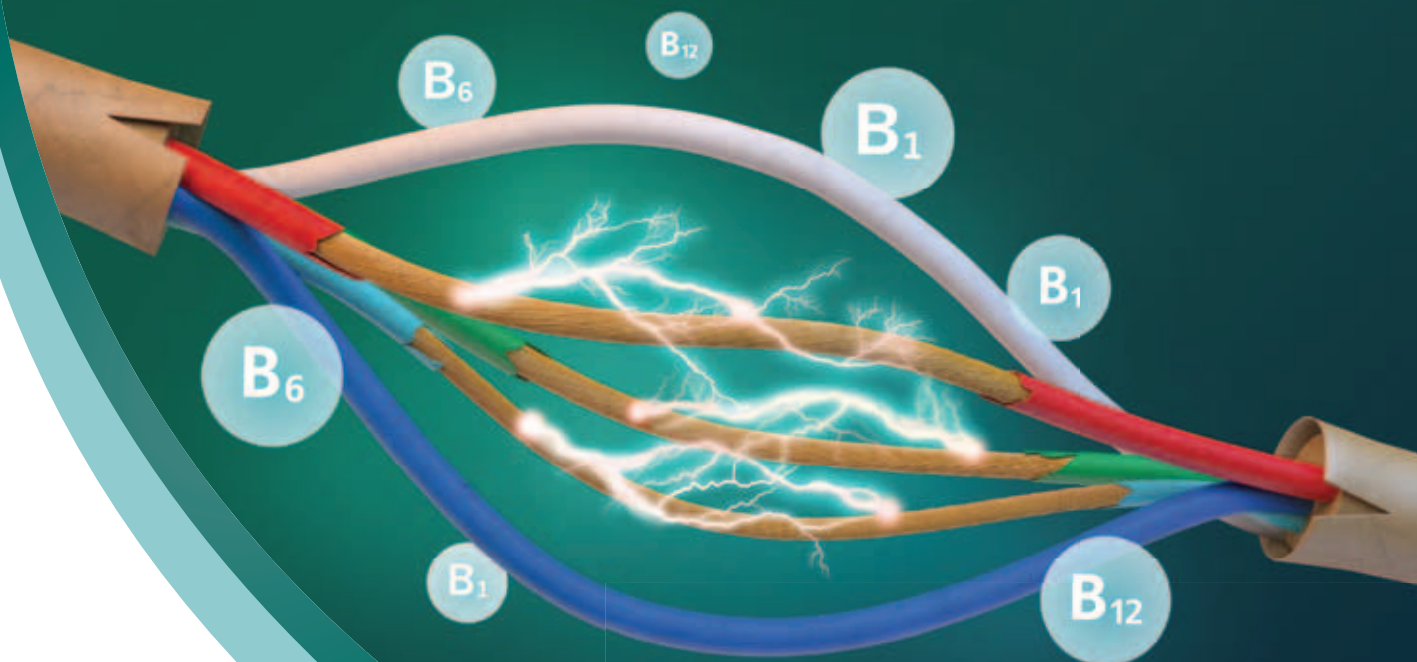
В России помимо оригинального габапентина зарегистрированы его аналоги, например препарат Конвалис. В российском исследовании последний подтвердил свою эффективность у больных ДПН [48].

В качестве дополнительных методов лечения СЗК, развившегося на фоне ДПН, следует рассматривать препараты альфа-липоевой кислоты (Октолипен) и витаминов группы В (Комбилипен).

При ДПН назначение альфа-липоевой кислоты признано пато-

КОМБИЛИПЕН® КОМБИЛИПЕН® ТАБС

НАДЕЖНАЯ ЗАЩИТА НЕРВНОГО ВОЛОКНА



НЕЙРОТРОПНЫЕ ВИТАМИНЫ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ:

- Межреберная невралгия
- Люмбоишиалгия
- Шейный, шейно-плечевой, поясничный синдром
- Корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника
- Полинейропатия (диабетическая, алкогольная)

Способ применения:

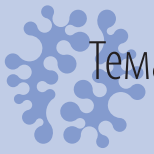
Инъекции в/м по 2 мл ежедневно 5-10 дней с переходом в дальнейшем на Комбилипен табс (по 1 таблетке 1-3 раза в сутки не более 4 недель)

Формы выпуска:

Раствор для инъекций по 2 мл №5, №10
Таблетки п/о №30, №60



Реклама



генетически обоснованным из-за способности препарата связывать свободные радикалы и таким образом предупреждать нейрососудистые нарушения [49].

Результаты метаанализа РКИ по применению альфа-липоевой кислоты 300–600 мг внутривенно в течение двух – четырех недель у пациентов с ДПН свидетельствуют, что такая терапия способствует не только уменьшению боли, но и повышению скорости проведения возбуждения по нервам [50].

Учитывая особенности патогенеза СЗК на фоне СД и описанные выше функциональные и структурные изменения нервов, использование альфа-липоевой кислоты (Октолипена) у таких больных оправданно.

Кроме того, в одном из РКИ продемонстрирована большая эффективность комбинации габапентина и альфа-липоевой кислоты по сравнению с плацебо и монотерапией указанными препаратами в отношении облегчения невропатической боли [51].

В другом РКИ у пациентов с болевой формой ДПН сравнивали эффекты комбинации «габапентин + витамины группы В» и прегабалина. Через 12 недель лечения уменьшение боли на 30% удалось достичь на 900 мг габапентина плюс 100 мг витамина В₁/20 мг витамина В₁₂ и 300 мг прегабалина. Был сделан вывод, что комбинация габапентина с витаминами группы В позволяет снизить дозы габапентина, что в свою очередь улучшает пе-

реносимость и приверженность терапии [52].

При воздействии на ноцицептивный компонент боли важно учитывать синергизм витаминов группы В и НПВП. Установлено, что в одних случаях данная комбинация позволяет добиться лучшего анальгетического эффекта, чем монотерапия НПВП, в других – эффективность комбинации и монотерапии сопоставима, однако при использовании комбинации требуется меньшая доза НПВП, что повышает безопасность лечения [53, 54].

Среди инвазивных методов лечения СЗК наиболее исследованным являются инъекции глюкокортикоидов в область туннеля запястья. В отношении купирования боли и уменьшения симптомов их эффект превышает плацебо, местные анестетики и НПВП.

Использование ладонного доступа более эффективно, чем введение иглы в область запястья, а проведение процедуры под контролем ультразвукового исследования обеспечивает ее точность.

В одном РКИ показана эффективность локальных инъекций лидокаина [27].

В отсутствие значимого эффекта от консервативного лечения показано оперативное. Хирургическое лечение СЗК заключается в декомпрессии срединного нерва путем рассечения поперечной связки запястья. Операция может быть открытого доступа (как обширного, так и минимального) либо эндоскопическая. Эти два подхода

значимо не различаются в отношении уменьшения выраженности клинических проявлений и улучшения функционального состояния кисти. Однако в недавнем исследовании продемонстрировано преимущество второго [55].

Данные об эффективности хирургической декомпрессии при СЗК вследствие СД и идиопатическом СЗК противоречивы. В ряде длительных проспективных наблюдений отмечено, что отдаленный эффект хирургического вмешательства у пациентов с СЗК и СД несколько ниже, чем в общей популяции [56]. В других исследованиях различий между группами по отдаленным результатам лечения не выявлено [57].

Профилактика СЗК при СД заключается прежде всего в контроле массы тела и гликемии. Пациенту также необходимо правильно организовать рабочее место, если его профессиональная деятельность предполагает повышенную нагрузку на запястье (работа за компьютером, повторяющиеся движения и т.д.) [21, 27].

Заключение

СЗК, развившийся вследствие СД, особенно при длительном течении и наличии ДПН, встречается достаточно часто. Поэтому от врача требуется настороженность в отношении этой патологии и назначение дополнительных диагностических тестов для ее выявления на ранней стадии. Это позволит ограничиться консервативными методами лечения. ☼

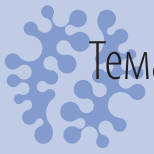
Литература

1. *Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al.* Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. № 10. P. 2285–2293.
2. *Pasnoor M., Dimachkie M.M., Kluding P., Barohn R.J.* Diabetic neuropathy part 1: overview and symmetric phenotypes // *Neurol. Clin.* 2013. Vol. 31. № 2. P. 425–445.
3. *Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M. et al.* Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study // *Diabetologia*. 1996. Vol. 39. № 11. P. 1377–1384.
4. *Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M. et al.* Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*. 2012. Vol. 380. № 9859. P. 2163–2196.
5. *Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H. et al.* Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011. Vol. 27. № 7. P. 620–628.
6. *Galer B.S., Gianas A., Jensen M.P.* Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2000. Vol. 47. № 2. P. 123–128.
7. *Padua L., Padua R., Lo Monaco M. et al.* Multiperspective assessment of carpal tunnel syndrome: a multicenter study.



- Italian CTS Study Group // *Neurology*. 1999. Vol. 53. № 8. P. 1654–1659.
8. Dyck P.J., Karnes J.L., O'Brien P.C. et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity // *Neurology*. 1992. Vol. 42. № 6. P. 1164–1170.
 9. Makepeace A., Davis W.A., Bruce D.G., Davis T.M. Incidence and determinants of carpal tunnel decompression surgery in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31. № 3. P. 498–500.
 10. Plastino M., Fava A., Carmela C. et al. Insulin resistance increases risk of carpal tunnel syndrome: a case-control study // *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2011. Vol. 16. № 3. P. 186–190.
 11. Novella S.P., Inzucchi S.E., Goldstein J.M. The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy // *Muscle Nerve*. 2001. Vol. 24. № 9. P. 1229–1231.
 12. Perkins B.A., Olaleye D., Bril V. Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25. № 3. P. 565–569.
 13. Singh R., Gamble G., Cundy T. Lifetime risk of symptomatic carpal tunnel syndrome in type 1 diabetes // *Diabet. Med.* 2005. Vol. 22. № 5. P. 625–630.
 14. Rota E., Quadri R., Fanti E. et al. Electrophysiological findings of peripheral neuropathy in newly diagnosed type II diabetes mellitus // *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2005. Vol. 10. № 4. P. 348–353.
 15. Rota E., Zavaroni D., Parietti L. et al. Ulnar entrapment neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: an electrodiagnostic study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014. Vol. 104. № 1. P. 73–78.
 16. Awada A.A., Bashi S.A., Aljumah M.A., Heffernan L.P. Carpal tunnel syndrome in type 2 diabetic patients // *Neurosciences (Riyadh)*. 2000. Vol. 5. № 4. P. 219–222.
 17. Upton A.R., McComas A.J. The double crush in nerve entrapment syndromes // *Lancet*. 1973. Vol. 2. № 7825. P. 359–362.
 18. Aboonq M.S. Pathophysiology of carpal tunnel syndrome // *Neurosciences (Riyadh)*. 2015. Vol. 20. № 1. P. 4–9.
 19. Dellon A.L., Mackinnon S.E., Seiler W.A. Susceptibility of the diabetic nerve to chronic compression // *Ann. Plast. Surg.* 1988. Vol. 20. № 2. P. 117–119.
 20. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature*. 2001. Vol. 414. № 6865. P. 813–820.
 21. Ibrahim I., Khan W.S., Goddard N., Smitham P. Carpal tunnel syndrome: a review of the recent literature // *Open Orthop. J.* 2012. Vol. 6. P. 69–76.
 22. Krendel D.A., Jobsis M., Gaskell P.C. Jr., Sanders D.B. The flick sign in carpal tunnel syndrome // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1986. Vol. 49. № 2. P. 220–221.
 23. Zyluk A., Kosovets L. An assessment of the sympathetic function within the hand in patients with carpal tunnel syndrome // *J. Hand Surg. Eur. Vol.* 2010. Vol. 35. № 5. P. 402–408.
 24. Kummel B.M., Zazanis G.A. Shoulder pain as the presenting complaint in carpal tunnel syndrome // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1973. Vol. 92. P. 227–230.
 25. Celiker R., Basgoze O., Bayraktar M. Early detection of neurological involvement in diabetes mellitus // *Clin. Neurophysiol. Belgium*. 1996. Vol. 36. № 1. P. 29–35.
 26. Nora D.B., Becker J., Ehlers J.A., Gomes I. Clinical features of 1039 patients with neurophysiological diagnosis of carpal tunnel syndrome // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2004. Vol. 107. № 1. P. 64–69.
 27. Padua L., Coraci D., Erra C. et al. Carpal tunnel syndrome: clinical features, diagnosis, and management // *Lancet Neurol.* 2016. Vol. 15. № 12. P. 1273–1284.
 28. Nunez F., Vranceanu A.M., Ring D. Determinants of pain in patients with carpal tunnel syndrome // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2010. Vol. 468. № 12. P. 3328–3332.
 29. Sonohata M., Tsuruta T., Mine H. et al. Clinical characteristics of neuropathic pain in patients with carpal tunnel syndrome // *Hand Surg.* 2014. Vol. 19. № 1. P. 43–48.
 30. Тумуров Д.А., Давыдов О.С. Боль, сенсорные нарушения и электронейромиографические изменения при синдроме запястного канала у больных с сахарным диабетом 2 типа // *Российский журнал боли*. 2016. № 2 (50). С. 87–89.
 31. Hirata H., Nagakura T., Tsujii M. et al. The relationship of VEGF and PGE2 expression to extracellular matrix remodelling of the tenosynovium in the carpal tunnel syndrome // *J. Pathol.* 2004. Vol. 204. № 5. P. 605–612.
 32. Alfonso C., Jann S., Massa R., Torreggiani A. Diagnosis, treatment and follow-up of the carpal tunnel syndrome: a review // *Neurolog. Sci.* 2010. Vol. 31. № 3. P. 243–252.
 33. Palumbo C.F., Szabo R.M. Examination of patients for carpal tunnel syndrome sensibility, provocative, and motor testing // *Hand Clin.* 2002. Vol. 18. № 2. P. 269–277.
 34. Levine D.W., Simmons B.P., Koris M.J. et al. A self-administered questionnaire for the assessment of severity of symptoms and functional status in carpal tunnel syndrome // *J. Bone Joint Surg. Am.* 1993. Vol. 75. № 11. P. 1585–1592.
 35. Han H.Y., Kim H.M., Park S.Y. et al. Clinical findings of asymptomatic carpal tunnel syndrome in patients with diabetes mellitus // *Ann. Rehabil. Med.* 2016. Vol. 40. № 3. P. 489–495.
 36. Werner R.A., Andary M. Electrodiagnostic evaluation of carpal tunnel syndrome // *Muscle Nerve*. 2011. Vol. 44. № 4. P. 597–607.
 37. Jablecki C.K., Andary M.T., Floeter M.K. et al. Practice parameter: Electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome. Report of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation // *Neurology*. 2002. Vol. 58. № 11. P. 1589–1592.
 38. Ali Z.S., Pisapia J.M., Ma T.S. et al. Ultrasonographic evaluation of peripheral nerves // *World Neurosurg.* 2016. Vol. 85. P. 333–339.
 39. Cartwright M.S., Walker F.O. Neuromuscular ultrasound in common entrapment neuropathies // *Muscle Nerve*. 2013. Vol. 48. № 5. P. 696–704.
 40. Thakkar R.S., Del Grande F., Thawait G.K. et al. Spectrum of high-resolution MRI findings in diabetic neuropathy // *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2012. Vol. 199. № 2. P. 407–412.

Эндокринология



41. Öztürk N., Erin N., Tüzüner S. Changes in tissue substance P levels in patients with carpal tunnel syndrome // *Neurosurgery*. 2010. Vol. 67. № 6. P. 1655–1660.
42. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Карамеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус // *Научно-практическая ревматология*. 2016. Т. 54. № 3. С. 247–265.
43. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Neurol*. 2015. Vol. 14. № 2. P. 162–173.
44. Eftekharsadat B., Babaei-Ghazani A., Habibzadeh A. The efficacy of 100 and 300 mg gabapentin in the treatment of carpal tunnel syndrome // *Iran. J. Pharm. Res*. 2015. Vol. 14. № 4. P. 1275–1280.
45. Hui A.C., Wong S.M., Leung H.W. et al. Gabapentin for the treatment of carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial // *Eur. J. Neurol*. 2011. Vol. 18. № 5. P. 726–730.
46. Taverner D., Lisbona M.P., Segalés N. et al. Efficacy of gabapentin in the treatment of carpal tunnel syndrome // *Med. Clin. (Barc.)*. 2008. Vol. 130. № 10. P. 371–373.
47. Erdemoglu A.K. The efficacy and safety of gabapentin in carpal tunnel patients: open label trial // *Neurol. India*. 2009. Vol. 57. № 3. P. 300–303.
48. Данилов А.Б., Жаркова Т.Р. Фармакотерапия габапентином болевого синдрома при диабетической полиневропатии // *Consilium Medicum*. 2009. № 12. С. 3–6.
49. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // *Diabet. Med*. 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
50. Han T., Bai J., Liu W., Hu Y. A systematic review and meta-analysis of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy // *Eur. J. Endocrinol*. 2012. Vol. 167. № 4. P. 465–471.
51. López-D'alessandro E., Escovich L. Combination of alpha lipoic acid and gabapentin, its efficacy in the treatment of Burning Mouth Syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled trial // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*. 2011. Vol. 16. № 5. P. e635–e640.
52. Mimenza Alvarado A., Aguilar Navarro S. Clinical trial assessing the efficacy of gabapentin plus B complex (B1/B12) versus pregabalin for treating painful diabetic neuropathy // *J. Diabetes Res*. 2016. Vol. 2016. ID 4078695.
53. Magaña-Villa M.C., Rocha-González H.I., Fernández del Valle-Laisequilla C. et al. B-vitamin mixture improves the analgesic effect of diclofenac in patients with osteoarthritis: a double blind study // *Drug Res. (Stuttg.)*. 2013. Vol. 63. № 6. P. 289–292.
54. Mibielli M.A., Geller M., Cohen J.C. et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study // *Curr. Med. Res. Opin*. 2009. Vol. 25. № 11. P. 2589–2599.
55. Vasiliadis H.S., Georgoulas P., Shrier I. et al. Endoscopic release for carpal tunnel syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2014. Vol. 1. CD008265.
56. Gulabi D., Cecen G., Guclu B., Cecen A. Carpal tunnel release in patients with diabetes result in poorer outcome in long-term study // *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol*. 2014. Vol. 24. № 7. P. 1181–1184.
57. Thomsen N.O., Cederlund R.I., Andersson G.S. et al. Carpal tunnel release in patients with diabetes: a 5-year follow-up with matched controls // *J. Hand Surg. Am*. 2014. Vol. 39. № 4. P. 713–720.

Neurological Complications of Diabetes: Carpal Tunnel Syndrome

O.S. Davydov¹, D.A. Tumurov²

¹ Scientific-Research Institute of General Pathology and Pathophysiology

² Z.P. Solovyov Scientific Practical Psychoneurological Center

Contact person: Oleg Sergeevich Davydov, oleg35_69@mail.ru

Diabetes mellitus (DM) is ranked the seventh in the world among the reasons for the quality of life reduction, particularly due to neurological complications.

In DM tunnel (compression) neuropathies are widely observed, mainly carpal tunnel syndrome (CTS). To date, the model of double damage is considered as the basis of its pathogenesis.

On the basis of clinical manifestations, there are three stages of CTS. In the early stages characteristic night pains and tingling are observed, localized predominantly in the distal parts of the hand and the area of innervation of the median nerve. Later stiffness and awkwardness appeared in the hand in the daytime. In the long – atrophy of the thenar muscles. Usually the diagnosis of CTS is based on clinical manifestations. However, as well there may be used the tests and electroneuromyography. The latter allows to determine the type of neuropathy (axonal or demyelinating), the severity of the process and to exclude the other causes of nerve damage.

Therapy of CTS in DM involves the use of non-pharmacological, pharmacological and surgical methods, depending on the stage of the disease and severity of symptoms. Immobilization of the hand and changing movement patterns are the simplest non-pharmacological methods of treatment. Pharmacotherapy involves the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, anticonvulsants and antidepressants, B vitamins and alpha lipoic acid. Surgical intervention is recommended in the absence of the effect.

Key words: carpal tunnel syndrome, diabetes, diagnostics, pharmacotherapy

Министерство здравоохранения России
Ассоциация травматологов-ортопедов России (АТОР)
Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова Минздрава РФ
Научно-клинический центр остеопороза ЦИТО
Межрегиональная ассоциация хирургов-вертебрологов
Медицинская ассоциация по остеонекрозу

VII Научно-образовательная
конференция
с международным участием

ПРОБЛЕМА ОСТЕОПОРОЗА В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ



osteoporosis.trauma.pro

Москва

16-17 февраля 2018 года



ОРГКОМИТЕТ

Александр Николаевич Торгашин
+7 (926) 484-76-74
alexander.torgashin@gmail.com

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР

ООО «Ивентариум»
+7 (925) 491-74-11
mail@eventarium.pro

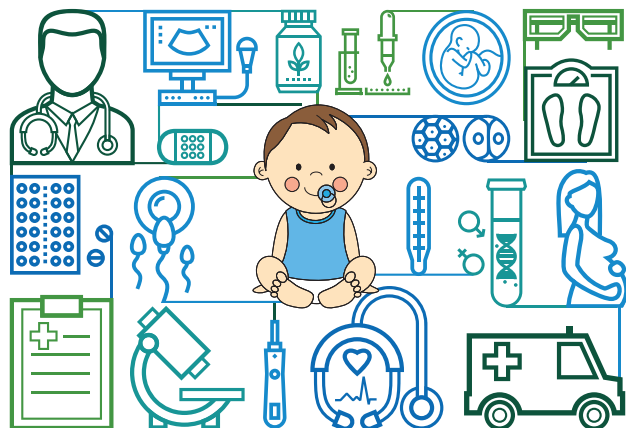
osteoporosis.trauma.pro

Реклама



osteoporosis.trauma.pro





24-25 СЕНТЯБРЯ 2017 ГОДА

XII ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС СПЕЦИАЛИСТОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

СОВРЕМЕННАЯ ПЕРИНАТОЛОГИЯ: ОРГАНИЗАЦИЯ, ТЕХНОЛОГИИ, КАЧЕСТВО

Актуальные научно-практические вопросы
современной перинатологии

Инновационные методы профилактики, диагностики,
лечения заболеваний

Перспективы развития области и совершенствование
технологий, обмен опытом

ПРИГЛАШАЕМ К УЧАСТИЮ!

ВНИМАНИЕ! НОВОЕ МЕСТО:

г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 31а, стр.1,
гостиница Ренессанс Москва Монарх Центр

Подробная информация на сайте:
www.raspm.ru



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
24-26 октября 2017 года состоится

XVI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей.

Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетических заболеваний, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экзопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: конференция «Таболинские чтения» и конкурс молодых ученых по специальностям «педиатрия» и «стоматология» с вручением дипломов.

На конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологически активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, круглые столы, сессии «вопрос – ответ» и клинические разборы. По завершении проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. Пирогова
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН

2017
Москва, 24-26 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии
Оргкомитет XVI Российского конгресса
«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»
Тел. +7 (926) 525-16-82, e-mail: congress@pedklin.ru, www.congress2017.pedklin.ru



МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ

4–6 октября 2017 года

«ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ» В ПЕДИАТРИИ

Мультидисциплинарный подход. От простого к сложному

Организаторы

- Департамент здравоохранения города Москвы
- ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» ДЗМ

В рамках съезда пройдет представление педиатрических
лечебно-профилактических учреждений:

- детских больниц (стационаров)
- детских поликлиник
- диспансеров
- детских отделений родильных домов
- детских санаториев

Основные темы научной программы:

Модернизация здравоохранения 2011–2014 гг. – достижения и перспективы. Новые возможности специализированной медицинской помощи детям и подросткам Москвы.

Персонализированная помощь детям с хроническими, орфанными и другими редкими заболеваниями:

- ревматологические заболевания
- нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей
- метаболические заболевания у детей
- орфанные и другие редкие заболевания в педиатрии
- задержка физического развития у детей
- заболевания легких у детей и подростков
- клиническое значение пропедевтических основ детской кардиологии в работе педиатра
- медико-социальная экспертиза при хронических заболеваниях у детей
- трудный диагноз в педиатрии
- перинатальная специализированная помощь
- репродуктивное здоровье детей и подростков
- патология желудочно-кишечного тракта у детей
- паллиативная медицинская помощь детям и подросткам

Место проведения: здание Правительства Москвы, Новый Арбат, д. 36

Подробности на сайте: www.pediatr-mos.ru

Технический организатор

Организационно-технические вопросы,
участие в выставочной экспозиции

KST ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, 57
Телефон/факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70
Электронная почта: mail@interforum.pro

Научный комитет

По вопросам участия в научной программе
Петрайкина Елена Ефимовна
Москва, 4-й Добрынинский переулок, дом 1/9
Административный корпус, 3-й кабинет
Телефон +7 (903) 170-23-69
Электронная почта: lepet_morozko@mail.ru

Ежегодные декабрьские чтения

Достижения и перспективы клинической эндокринологии

8 декабря 2017, Москва

Председатели:

Петунина Нина Александровна - профессор, д.м.н., заведующая кафедрой эндокринологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, главный внештатный консультант по эндокринологии Управления делами Президента Российской Федерации, главный внештатный специалист эндокринолог Минздрава Российской Федерации в Центральном Федеральном округе.

Мкртумян Ашот Мусаелович - профессор, д.м.н., заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации.

В программе конференции:

- Современные рекомендации по ведению сахарного диабета 2 типа
- Гендерные и возрастные особенности лечения сахарного диабета
- Остеопороз как следствие некомпенсированного сахарного диабета
- Одномоментный комплексный подход в лечении диабетической нейропатии
- Особенности течения заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста
- Метаболический тандем: НАЖБП и СД
- Возрастной андрогенный дефицит
- МГТ: мифы и реальность

Место проведения:

ФГБУ "Поликлиника №1" УДП РФ, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28 (вход с Калошин пер., д. 3, стр. 2).
Проезд до ст. метро Смоленская, Арбатская, Кропоткинская.

Регистрация и начало работы выставки в 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00.

• конференции • выставки • семинары •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для ВРАЧЕЙ различных специальностей, ПРОВИЗОРОВ и ФАРМАЦЕВТОВ. Мы работаем ПО ВСЕЙ РОССИИ!

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
 - Акушерство и гинекология
 - Аллергология и иммунология
 - Гастроэнтерология
 - Дерматовенерология и дерматокосметология
 - Кардиология и ангиология
 - Неврология и психиатрия
 - Онкология и гематология
 - Педиатрия
 - Пульмонология и оториноларингология
 - Ревматология, травматология и ортопедия
 - Урология и нефрология
 - Эндокринология



Журнал для провизоров и фармацевтов



Журнал для организаторов здравоохранения