



Российская
медицинская академия
последипломного
образования

Фокальные и мультифокальные периферические невропатии при сахарном диабете

О.С. Левин

Адрес для переписки: Олег Семенович Левин, oslevin@mail.ru

Поражения периферической нервной системы относятся к наиболее частым осложнениям сахарного диабета (СД), наряду с поражением глаз и почек. Большинство случаев поражения периферической нервной системы при СД составляет полиневропатия, характеризующаяся диффузным симметричным поражением нервных волокон. К диагностике и лечению полиневропатии обычно привлечено основное внимание неврологов и эндокринологов, оказывающих помощь пациентам с СД. Между тем фокальные и мультифокальные формы поражения периферической нервной системы (радикулопатии и радикулоплексопатии, множественные и изолированные мононевропатии) хотя и встречаются реже, протекают более остро, драматично и зачастую вызывают сложные проблемы в диагностике и лечении. В их развитии ключевую роль играет сосудистый механизм, тогда как метаболические нарушения имеют более важное значение в формировании медленно прогрессирующих полиневропатий. Поскольку в развитии фокальных и мультифокальных форм диабетической невропатии решающее значение имеет диабетическая микроангиопатия, важным направлением в их терапии может считаться применение препаратов с вазомоторным действием (прежде всего пентоксифиллина), которые способны предотвращать или корригировать дисфункцию нервных волокон за счет улучшения перфузии и оксигенации нервной ткани.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая невропатия, фокальная невропатия, диабетическая радикулоплексопатия, пентоксифиллин

Поражения периферической нервной системы относятся к наиболее частым осложнениям сахарного диабета (СД), наряду с поражением глаз и почек. По данным различных исследований, частота периферических невропатий среди больных

СД варьирует в широких пределах – от 10 до 90% в зависимости от методологии исследования и применяемых критериев диагностики. В среднем она составляет около 25%, при углубленном неврологическом исследовании возрастает до 50%, а при применении электрофизиологических методов исследования, исследовании вегетативных функций и количественной оценке чувствительности – до 90%. У 5–10% пациентов неврологические нарушения являются первыми симптомами заболевания и позволяют в последующем диагностировать СД [1–3]. Большинство случаев поражения периферической нервной системы при СД составляет полиневропатия, характеризующаяся системным избирательным поражением нервных волокон. К диагностике и лечению полиневропатии обычно привлечено основное внимание неврологов и эндокринологов, оказывающих помощь пациентам с СД. Между тем другие фокальные и мультифокальные формы поражения периферической нервной системы хотя и встречаются реже, протекают более драматично и зачастую вызывают проблемы в диагностике и лечении. Во многом это объясняется тем, что фокальные и мультифокальные невропа-



тии возникают на ранней стадии СД, когда основной диагноз еще не поставлен [1, 4, 5].

Классификация диабетической невропатии

Варианты диабетической невропатии различаются по клинике, патогенезу, гистологическим изменениям, течению, реакции на лечение, прогнозу (см. таблицу). Как и другие заболевания периферической нервной системы, диабетические невропатии условно могут быть разделены [1, 6]:

- ✓ на фокальные (моновневропатии, радикулопатии, плексопатии);
 - ✓ множественные, или мультифокальные (радикулоплексопатии, множественные невропатии, множественные радикулопатии);
 - ✓ диффузные (полиневропатии).
- Полиневропатия – наиболее частая форма поражения периферической нервной системы при СД, которая характеризуется диффузным поражением нервных волокон, вовлекающим их независимо от того, в состав какого нерва они структурно входят, и проявляющимся относительно симметричной симптоматикой. Особенностью СД является комбинация различных форм поражения периферической нервной системы, поэтому выделить чистые формы представляется возможным далеко не всегда [1, 7].

По течению диабетические невропатии можно разделить на острые (краниальные и другие моновневропатии, радикулопатии, радикулоплексопатия, острая сенсорная полиневропатия и др.) и хронические (дистальная сенсомоторная и вегетативная полиневропатии, туннельные невропатии и т.д.). Первые часто бывают обратимыми, могут развиваться на любой стадии диабета, в том числе на ранней, а их тяжесть плохо коррелирует с уровнем гипергликемии. Невропатии с грубым дефектом могут развиваться даже на фоне умеренной гипергликемии. Они чаще возникают у пациентов с СД 2 типа, особенно у мужчин среднего и пожилого возраста, и могут не сопровождаться другими ос-

Таблица. Формы диабетической невропатии

Течение	Симметричные	Асимметричные
Острые/обратимые	Транзиторная гипергликемическая полиневропатия Острая сенсорная полиневропатия Проксимальная моторная невропатия	Радикулоплексопатия Множественная моновневропатия Краниальные невропатии
Хронические/прогрессирующие	Дистальная сенсомоторная полиневропатия Вегетативная полиневропатия	–

ложнениями СД. Вторые наблюдаются более часто и, как правило, возникают у лиц, длительно страдающих СД и имеющих другие его осложнения. Они примерно с одинаковой частотой наблюдаются у пациентов с СД 1 и 2 типов, у мужчин и женщин. Их тяжесть в большей степени соответствует уровню и длительности гипергликемии.

По распределению симптомов невропатии могут быть разделены на симметричные и асимметричные. По определению только первые могут быть формально отнесены к полиневропатиям и в данной статье не рассматриваются.

Асимметричные формы связаны с фокальным и мультифокальным поражением периферической нервной системы.

Весьма вероятно, что в основе различных вариантов диабетической невропатии могут лежать неодинаковые механизмы. В частности, при остро развивающихся асимметричных невропатиях ключевую роль играет сосудистый механизм, тогда как метаболические нарушения имеют более важное значение в развитии медленно прогрессирующих симметричных полиневропатий.

Диабетическая радикулоплексопатия

Диабетическая радикулоплексопатия характеризуется мультифокальным поражением корешков, спинномозговых нервов и сплетений преимущественно на пояснично-крестцовом уровне (диабетическая пояснично-крестцовая радикулоплексопатия – ДПКРП). В прошлом для ДПКРП исполь-

зовали термины «диабетическая моторная невропатия», «диабетическая амиотрофия», «синдром Брунса – Гарланда», «проксимальная диабетическая невропатия», «диабетическая полирадикулопатия» и т.д.

Клинически ДПКРП проявляется двумя формами, различия между которыми весьма условны: асимметричной, как правило с более быстрым развитием, и симметричной – с более медленным развитием и преимущественным поражением дистальных участков проксимальных моторных ветвей. Хотя асимметричную форму чаще связывают с ишемическим повреждением нервных волокон вследствие микроангиопатии, а симметричную – с метаболическим поражением, по-видимому, они образуют единый спектр и имеют общие механизмы патогенеза. Одним из полюсов этого спектра можно считать односторонние радикулопатии, которые рассмотрены ниже [3, 6, 8].

В последние годы накапливаются данные о том, что в части случаев ДПКРП обусловлена аутоиммунным микроваскулитом, который вызывает ишемию нервных стволов с развитием аксональной дегенерации и сегментарной демиелинизации, в связи с чем предпринимаются попытки ее лечения иммунотропными средствами [3]. Распространенность ДПКРП неизвестна, однако, по некоторым данным, она развивается примерно у 1% больных СД. ДПКРП может быть первым проявлением диабета, но чаще возникает при длительном его течении. Несмотря на то что ДПКРП часто вызывает

Эндокринология



тяжелые неврологические расстройства, она тем не менее имеет благоприятный прогноз – в течение нескольких месяцев (иногда одного-двух лет) у подавляющего большинства больных происходит спонтанное восстановление.

Асимметричная форма ДПКРП (асимметричная проксимальная моторная полиневропатия, диабетическая амиотрофия второго типа) преимущественно характеризуется мультифокальным повреждением верхнепоясничных корешков и/или поясничного сплетения.

Первым проявлением обычно бывает интенсивный болевой синдром, преимущественно по передней поверхности бедра, в пояснице, иногда ягодице, который часто ошибочно принимается за вертеброгенную люмбаго-ишиалгию. Однако в отличие от вертеброгенной боли пациенты с диабетической невропатией, чтобы приглушить боль, которая часто усиливается ночью, вынуждены вставать с постели и ходить по комнате. В отличие от дистальной полиневропатии больные часто могут назвать день, когда у них развилось заболевание. Боль может быть различного характера: простреливающая или пронизывающая, жгучая, глубинная мозжащая и т.д. Иногда боль бывает столь сильной, что требует введения наркотических анальгетиков. Вслед за болевым синдромом в течение нескольких дней или недель развиваются слабость и атрофия передних мышц бедра и мускулатуры тазового пояса, иногда с фасцикуляциями мышц. Из-за слабости мышц и боли у больных особенно затруднены вставание со стула и подъем по лестнице. Нарушения чувствительности обычно минимальны или отсутствуют. Иногда выявляются гипералгезия и механическая аллодиния, характеризующаяся тем, что тактильные раздражения ощущаются как болевые.

Нередко отмечается усиление или появление боли при разгибании тазобедренного сустава (положительный симптом Вассермана).

Первоначально односторонняя, симптоматика со временем становится более распространенной и, как правило, переходит на другую сторону, оставаясь асимметричной. У части пациентов вовлекаются не только проксимальные, но и дистальные отделы конечностей. Иногда амиотрофия сопровождается необъяснимым снижением массы тела (на 10–50%) и диабетической хакексией. У таких больных часто подозревают злокачественные новообразования.

Осмотр выявляет слабость и атрофию передних мышц бедра, слабость сгибателей бедра (подвздошно-поясничной мышцы) и мышц, приводящих бедро. В то же время функция ягодичных мышц и задней группы мышц бедра остается относительно сохранной. Снижение чувствительности может быть выражено минимально. Коленный рефлекс обычно выпадает. Хотя функция разгибателей и сгибателей стоп часто остается сохранной и больные могут успешно ходить как на пятках, так и на носках, у многих больных одновременно отмечаются проявления дистальной симметричной полиневропатии.

Чаще всего вовлекаются мышцы, иннервируемые бедренным и запирательным нервами, что указывает на поражение корешков L2–L4 или поясничного сплетения. Различить эти два состояния можно лишь с помощью электромиографии (ЭМГ), которая выявляет денервационные изменения в параспинальных мышцах только при радикулопатии, но не при плексопатии. У больных нередко отмечаются фасцикуляции мышц, как спонтанные, так и провоцируемые перкуссией. Изредка амиотрофия возникает в области верхних конечностей.

При стимуляции бедренного нерва выявляется уменьшение амплитуды М-ответа при негрубом снижении скорости проведения по моторным волокнам, при игольчатой ЭМГ – признаки денервации и реиннервации в проксимальных и дистальных мышцах, свидетельствующие

об аксональном типе поражения. Тем не менее при исследовании биоптата промежуточного кожного нерва бедра и запирательного нерва иногда отмечаются признаки демиелинизации, а также воспалительная инфильтрация *vasa nervorum*. Иногда выявляется увеличение латенции F-волны. Анализ данных электронейромиографии может затрудняться и из-за наличия признаков сопутствующей дистальной сенсомоторной полиневропатии [4, 8]. При исследовании цереброспинальной жидкости может отмечаться повышение уровня белка, в некоторых случаях – минимальный лимфоцитарный плеоцитоз. Иногда выявляется увеличение скорости оседания эритроцитов. При проведении магнитно-резонансной томографии могут выявляться изменения интенсивности сигнала от пояснично-крестцовых корешков и сплетения.

Даже в тяжелых случаях, когда больные на некоторое время утрачивают способность к самостоятельному передвижению, прогноз относительно благоприятен. Боль обычно проходит в течение нескольких недель, но иногда длится шесть – девять месяцев. Парез и атрофия сохраняются в течение многих месяцев. Иногда восстановление занимает несколько лет, а у некоторых больных сохраняется резидуальный дефект. Восстановление коленного рефлекса происходит лишь у 50% больных. Дифференциальную диагностику приходится проводить с радикулопатиями и плексопатиями недиабетической природы (в частности, с гематомой или лимфомой ретроперитонеального пространства), со сдавлением конского хвоста (например, при травме или опухоли), стенозом поясничного позвоночного канала, а также с ишемией мышц бедра, возникающей иногда при тяжелом СД и проявляющейся острой болью, локальной болезненностью и отеком бедра. Особенно часто поражаются латеральная головка четырехглавой мышцы, отводящие мышцы и двуглавая мышца бедра.



Симметричная форма ДПКРП (симметричная проксимальная моторная полиневропатия, или диабетическая амиотрофия первого типа) встречается существенно реже, ее выделение в отдельную форму оспаривается многими авторами. Она характеризуется подостро, на протяжении нескольких недель или месяцев, нарастающей слабостью и атрофией проксимальных мышц ног (прежде всего четырехглавой мышцы бедра, подвздошно-поясничной мышцы и задних мышц бедра), иногда – мышц плечевого пояса и плеча. У некоторых больных возникает слабость в дистальных отделах конечностей. Как и при асимметричной форме, может отмечаться тяжелый болевой синдром, однако нарушения чувствительности выражены минимально или отсутствуют. Сухожильные и периостальные рефлексы выпадают. Электрофизиологически выявляются признаки как сегментарной демиелинизации, так и аксонопатии. При исследовании цереброспинальной жидкости обычно выявляется умеренное повышение уровня белка – до 1 г/л. На фоне нормогликемии обычно наблюдается хорошее восстановление в течение нескольких месяцев, однако иногда оно бывает неполным.

Данное состояние иногда ошибочно принимают за первичное мышечное поражение или миелопатию. Избежать ошибки помогают тщательный осмотр, выявляющий нарушение чувствительности и выпадение рефлексов на верхних и нижних конечностях, отсутствие проводниковых нарушений, данные электронейромиографии, а также исследование активности креатинфосфокиназы, повышение которой характерно для многих миопатий.

Другие варианты фокальной диабетической невропатии

Диабетическая радикулопатия близка к описанной выше радикулоплексопатии и некоторыми авторами рассматривается как ее разновидность. Радикулопатия

чаще всего вовлекает грудные, поясничные и крестцовые, реже шейные корешки. Обычно она сопровождается болью и потерей чувствительности, гиперестезией или аллодинией в соответствующей зоне иннервации. В результате поражения нижнегрудных (D6–D12) корешков развивается так называемая торакоабдоминальная радикулоневропатия. Клинически обычно выявляется поражение одного-двух смежных корешков. Иногда симптоматика бывает двусторонней и сопровождается признаками поражения верхнепоясничных корешков.

Характерна интенсивная опоясывающая боль в средней или нижней части грудной клетки, иррадиирующая в верхние или средние отделы живота, которую нередко ошибочно принимают за проявление патологии органов брюшной полости, сердца, плевры. Иногда таких больных даже подвергают операции (особенно часто холецистэктомии). Вследствие тактильной аллодинии малейшее соприкосновение с одеждой или постельным бельем может усиливать боль.

При исследовании выявляется гипестезия или гиперестезия в соответствующих дерматомах. Одновременно страдают и двигательные волокна, но их поражение чаще остается субклиническим. При вовлечении нескольких смежных корешков, иннервирующих мышцы стенки живота, возможно формирование абдоминальной грыжи. Клинически состояние напоминает опоясывающий герпес до появления высыпаний.

Денервация параспинальных мышц при ЭМГ свидетельствует о поражении корешка или спинномозгового нерва. Боль обычно проходит в течение нескольких дней, тогда как нарушение чувствительности регрессирует в течение четырех – шести недель.

Радикулопатии возникают преимущественно у пожилых больных СД 2 типа и реже при продолжительном СД 1 типа. Быстрое развитие симптомов часто наводит на мысль об остром тора-

Радикулопатии возникают преимущественно у пожилых больных СД 2 типа и реже при продолжительном СД 1 типа. Быстрое развитие симптомов часто наводит на мысль об остром торакальном или абдоминальном заболевании, что заставляет врачей проводить ряд диагностических процедур, оказывающихся тщетными (следует отметить, что боль при инфаркте миокарда может отсутствовать при развитии вегетативной невропатии)

кальном или абдоминальном заболевании, что заставляет врачей проводить ряд диагностических процедур, оказывающихся тщетными (следует отметить, что боль при инфаркте миокарда может отсутствовать при развитии вегетативной невропатии) [9].

Радикулопатия проявляется строго унилатеральными симптомами и часто сопровождается признаками легкой полиневропатии. Разрешение симптомов происходит самое большее в течение трех месяцев.

Мононевропатии чаще всего представлены компрессионными (туннельными), реже некомпрессионными невропатиями, которые, как правило, возникают на фоне полиневропатии и бывают двусторонними. Особенно часто выявляется компрессия срединного нерва в области запястного канала и локтевого нерва в области локтя. Выраженные нарушения чувствительности или амиотрофии в области кисти у больных с минимальным вовлечением ног обычно обусловлены именно синдромом запястного канала. На ногах чаще поражаются большеберцовый, бедренный нервы, латеральный кожный нерв бедра, малоберцовый нерв. Поражение нервов сопровождается интенсивной болью. Соответствия между их возникновением, состоянием углеводного обмена и проводи-



мой антидиабетической терапией не выявляется [10].

Краниальная невралгия особенно часто вовлекает глазодвигательный (III) нерв, реже – отводящий (VI), очень редко – блоковый (IV) (острая диабетическая офтальмоплегия). Обычно поражаются лица старше 50 лет. Поражение нервов обычно имеет ишемическую природу. Заболевание начинается остро с односторонней интенсивной, иногда плохо переносимой боли в перiorбитальной области, которая опережает появления слабости на несколько дней. При осмотре наблюдается ограничение подвижности глазного яблока при сохранных зрачковых реакциях. Это объясняется тем, что при ишемии страдают центральные волокна нерва, тогда как парасимпатические волокна, расположенные по периферии, остаются сохранными. При компрессии нерва, например аневризме задней соединительной артерии, первым симптомом обычно бывает расширение зрачка. Прогноз благоприятный – полное восстановление в течение трех – шести месяцев. Однако иногда процесс несколько затягивается. В отдельных случаях краниальные невралгии рецидивируют.

Множественная мононевралгия проявляется острым ишемическим поражением отдельных периферических нервов, одновременным или последовательным. Некоторые авторы предлагают не выделять данную форму как самостоятельную, а рассматривать ее как вариант радикулоплексопатии.

Патогенез диабетической невралгии

Любая форма диабетической невралгии в конечном итоге связана с гипергликемией. Ключевая роль гипергликемии подтверждается тем фактом, что развитие невралгии можно предотвратить, если поддерживать нормальный уровень глюкозы в крови в течение длительного времени. Однако при фокальной и мультифокальной невралгии патогенная роль ги-

пергликемии опосредована поражением микроваскулярного русла. Нервная ткань характеризуется высоким уровнем метаболизма, причем основным источником энергии является процесс окисления углеводов. Парадоксально, но избыток внутриклеточной глюкозы оказывает неблагоприятное воздействие на функцию нервов. В эксперименте показано, что при СД выработка энергии нейронами снижается на 20–30%.

Следствием повышенного содержания глюкозы в клетках является интенсификация неферментативного гликирования. Это ведет к быстрому накоплению в клетках токсичных конечных продуктов гликирования, которые могут играть важнейшую роль в развитии многих осложнений СД. Содержание конечных продуктов гликирования в нервных волокнах и *vasa nervorum* у больных СД 2 типа существенно выше нормы, более того – коррелирует с плотностью миелинизированных волокон в периферическом нерве. В эксперименте показано, что, воздействуя на специфические рецепторы, конечные продукты гликирования повышают продукцию моноцитов и эндотелиальными клетками цитокинов и адгезивных молекул. Диабетическая микроангиопатия, поражающая *vasa nervorum*, вызывает ишемическое повреждение и дегенерацию нервных волокон. Микроангиопатия при СД характеризуется повреждением эндотелиальных клеток за счет накопления гликогенсодержащих структур, дегенерацией перицитов (клеток, формирующих слой, наружный по отношению к эндотелию микрососудов, и, возможно, играющих роль в поддержании гематоневрального барьера), а также утолщением базальной мембраны, что приводит к сужению просвета капилляров и нарушает микроциркуляцию в пораженных областях. При биопсии нервов у больных СД выявляются утолщение стенок и изменение калибра капилляров, микротромбозы, частичная или полная закупорка капилляров.

Главным фактором, вызывающим повреждение сосудистых стенок, по-видимому, является гипергликемия, на фоне которой происходит увеличение поглощения глюкозы эндотелиоцитами.

Накопление конечных продуктов гликирования, продуктов воспаления, интенсификация перекисного окисления липидов могут быть основными факторами, приводящими к дисфункции эндотелия. О дисфункции эндотелиальных клеток свидетельствует повышение уровня эндотелина в плазме, что в свою очередь усугубляет поражение сосудистой стенки.

Дисфункция эндотелия приводит к снижению продукции NO, простаглицина PGI₂ и увеличению содержания в плазме фактора Виллебранда. В результате могут повышаться свертывающая активность крови и уровень активации тромбоцитов.

Дисфункция тромбоцитов при СД выражается в повышении метаболизма арахидоновой кислоты и продукции тромбоксана, а также в снижении продукции NO. Таким образом, снижение продукции NO может быть результатом дисфункции как эндотелиальных клеток, так и тромбоцитов.

Ключевое значение в развитии диабетической невралгии имеют повышенная продукция свободных радикалов и истощение антиоксидантных механизмов с развитием окислительного стресса.

Предполагают, что определенную роль в развитии диабетической невралгии, особенно радикулоплексопатии и множественной мононевралгии, играют воспалительные аутоиммунные процессы. В частности, у больных диабетической радикулоплексопатией выявлялась повышенная продукция провоспалительных цитокинов, а при исследовании биоптата нервов – признаки васкулита.

Лечение диабетической невралгии

Диабетическую невралгию проще предупреждать, чем лечить. Хороший контроль СД позволяет существенно снизить риск ее



развития. В исследовании DCCT (1993), включавшем более тысячи больных СД 1 типа, было показано, что на фоне интенсивной инсулинотерапии частота развития невропатии и микроангиопатий через шесть с половиной лет была на 60% ниже, чем при традиционной терапии инсулином.

Аналогичные выводы были сделаны и в исследовании UKPDS, включавшем более 5000 больных СД 2 типа. Показано, что при проведении интенсивной терапии, при которой уровень глюкозы поддерживался на уровне ниже 6 ммоль/л, частота полиневропатии к концу девятого года исследования была на 16%, к концу пятнадцатого года – на 40% ниже, чем в группе пациентов, у которых концентрация глюкозы поддерживалась на более высоком уровне (≤ 15 ммоль/л).

Связь между улучшением контроля гипергликемии и более благоприятным течением невропатии особенно четко прослеживается у пациентов с СД 1 типа, в то же время у пациентов с СД 2 типа ситуация менее определенная. В нескольких исследованиях не удалось показать, что более интенсивная терапия СД 2 типа ускоряет регресс симптомов или хотя бы замедляет прогрессирование невропатии. Нет убедительных данных о том, что перевод больных СД 2 типа, страдающих диабетической невропатией, с пероральных противодиабетических препаратов на инсулин способствует стабилизации или улучшению их состояния. Тем не менее при развитии диабетической радикулоплексопатии (диабетической амиотрофии) на фоне плохо контролируемого СД 2 типа часто рекомендуют временно перейти на терапию инсулином.

В целом следует отметить, что оптимизация контроля гипергликемии – единственный известный метод предупреждения развития диабетической невропатии и главная составляющая ее лечения, но, к сожалению, она не решает всех проблем, связанных с этим осложнением СД [9, 11–13]. Таким об-

разом, сохраняется потребность в лекарственных средствах, воздействующих на различные звенья патогенеза диабетической невропатии.

Применение препаратов нейрометаболического действия

Для лечения диабетической невропатии в разные годы были предложены различные средства нейрометаболического действия, однако в клинической практике наиболее широкое распространение получили препараты жирорастворимых производных тиамин и тиоктовой кислоты.

Механизм действия тиамин при диабетической невропатии может быть связан прежде всего с его способностью тормозить гликолиз, образование лактата и конечных продуктов гликирования. Благодаря этому ослабляется токсический эффект гипергликемии. Тормозя гликирование белков, тиамин и его активный метаболит – тиаминпирофосфат могут препятствовать развитию невропатии у больных СД и способствовать регрессу поражения нервных волокон.

Бенфотиамин создает более высокую концентрацию тиамин в крови, чем традиционные препараты, причем после его приема достаточно высокая концентрация поддерживается в течение более длительного времени [14]. Кроме того, бенфотиамин значительно лучше проникает через гематоневральный барьер и создает более высокую концентрацию внутри нервного волокна. Применение бенфотиамин может способствовать регрессу болевого синдрома, нарушений чувствительности, вегетативных проявлений невропатий. Бенфотиамин назначается в виде монотерапии или в комбинации с другими витаминами группы В.

Благоприятное влияние тиоктовой кислоты на микроциркуляцию у больных диабетической полиневропатией доказано с помощью видеокапилляроскопии. Клиническая эффективность тиоктовой кислоты при диабетической

невропатии подтверждена результатами нескольких рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований. Применение препаратов тиоктовой кислоты позволяет уменьшить как субъективные, так и объективные проявления диабетической невропатии, болевого синдрома, улучшает чувствительность [13, 15]. При выраженных симптомах полиневропатии тиоктовую кислоту первоначально назначают внутривенно в дозе 600 мг ежедневно в течение 10–15 дней. В наиболее тяжелых случаях внутривенные инфузии проводят более длительно – до трех-четырех недель. Следует иметь в виду, что тиоктовая кислота – фоточувствительное соединение, поэтому разведенный препарат должен быть защищен от света во время инфузии.

По окончании курса внутривенных инфузий препарат назначают перорально по 600 мг один раз в сутки натощак, обычно за 30–45 минут до завтрака. Лечение проводят курсами – один-два месяца с перерывом три месяца.

При ДПКРП, в основе которой может лежать аутоиммунный васкулит, имеется положительный опыт применения глюкокортикостероидов и иммуноглобулина (внутривенно) [3, 4, 8]. Глюкокортикостероиды обычно применяют коротким курсом. В тяжелых случаях с выраженным болевым синдромом используют высокие дозы метилпреднизолон (500 мг внутривенно капельно в течение трех – пяти дней). В период лечения глюкокортикостероидами следует тщательно контролировать уровень глюкозы в крови и своевременно корректировать дозу инсулина или пероральных противодиабетических препаратов. Пациентам с СД не рекомендуется назначать глюкокортикостероиды через день во избежание резких колебаний уровня глюкозы в крови.

При применении иммуноглобулина (0,5 г/кг/сут в течение четырех дней) следует учитывать повышенный риск развития при

эндокринология



Поскольку в развитии фокальных и мультифокальных форм диабетической невропатии решающее значение имеет диабетическая микроангиопатия, поражающая *vasa nervorum* и приводящая к снижению кровотока, важным направлением терапии может стать применение препаратов с вазомоторным действием, которые в этом случае потенциально способны предотвращать или корригировать дисфункцию нервных волокон вследствие улучшения перфузии и оксигенации нервной ткани

СД острого тубулярного некроза с развитием почечной недостаточности. Для поддержания эффекта после первого курса лечения может потребоваться повторное ежемесячное внутривенное введение иммуноглобулина (0,5 г/кг). При плазмаферезе у пациентов с подтвержденной или подозреваемой вегетативной невропатией риск весьма серьезных побочных эффектов не уравнивается относительно скромными клиническими достижениями.

Применение пентоксифиллина при диабетической невропатии

Поскольку в развитии фокальных и мультифокальных форм диабетической невропатии решающее значение имеет диабетическая микроангиопатия, поражающая *vasa nervorum* и приводящая к снижению кровотока (нейроваскулярная недостаточность с явлениями эндоневральной гипоксии), важным направлением терапии может стать применение препаратов с вазомоторным действием, которые в этом случае потенциально способны предотвращать или корригировать дисфункцию нервных волокон вследствие улучшения перфузии и оксигенации нервной ткани.

Наиболее убедительные преклинические предпосылки и резуль-

таты клинических испытаний имеет применение пентоксифиллина. Пентоксифиллин – производное метилксантина – обладает широким спектром клинико-фармакологических эффектов. Как показывают клинические и экспериментальные данные, пентоксифиллин улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови. По фармакологическому действию он относится к неселективным ингибиторам фосфодиэстеразы и может вызывать вазодилатацию как за счет эндотелийзависимого, так и за счет эндотелийнезависимого механизма. Кроме того, пентоксифиллин тормозит продукцию фактора активации тромбоцитов, снижая их способность к агрегации, повышает эластичность (деформируемость) мембраны эритроцитов и (что может быть особенно важным) тормозит продукцию воспалительных цитокинов, особенно фактора некроза опухоли альфа [3].

Показано, что диабетическая невропатия сопряжена с повышением уровня циркулирующего фактора некроза опухоли альфа. Фактор некроза опухоли альфа нарушает кровоснабжение нервных волокон, в том числе за счет активации протеинкиназы C и стимуляции ядерного фактора каппа B в эндотелиальных клетках. В результате усиливается синтез эндотелина 1, снижается продукция NO и изменяется экспрессия молекул адгезии. Пентоксифиллин блокирует этот механизм, нарушающий микроциркуляцию в *vasa nervorum*.

Пентоксифиллин обладает антиоксидантным действием – уже упоминалась роль окислительного стресса при СД, способствующего развитию эндотелиальной дисфункции и эндовазкулярного дефицита.

Снижение агрегации тромбоцитов под действием пентоксифиллина, вероятно, зависит от торможения фосфодиэстеразы тромбоцитов и повышения в них уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Это снижает продукцию тромбосана, что само по себе, как показывают экспериментальные

данные, способствует повышению проводимости по двигательным волокнам при диабетической невропатии.

Усиление проводимости и кровотока в нервных волокнах с помощью пентоксифиллина может блокироваться ингибиторами циклооксигеназы, но не ингибитором синтазы NO. Это свидетельствует о том, что позитивное действие пентоксифиллина на кровоток в сосудах нервов и нервную проводимость может опосредоваться повышением уровня простаглицина [1, 5].

Простаглицин способствует дилатации сосудов за счет расслабления гладких мышц через цАМФ-зависимый механизм. Таким образом, основное действие пентоксифиллина может быть связано с торможением фосфодиэстеразы, вызывающим повышение уровня цАМФ и способствующим вазорелаксирующему действию эндогенного простаглицина. Это позволяет частично компенсировать снижение уровня синтеза простаглицина в сосудах нервных волокон и объясняет способность аналогов простаглицина в эксперименте улучшать проводимость и кровоток нервных волокон. Повышение кровотока в нервных волокнах сопровождается относительным увеличением артериовенозного шунтирования, что находится в соответствии со способностью пентоксифиллина потенцировать действие простаглицина. Действие пентоксифиллина может усиливаться гамма-линоленовой кислотой, также способствующей повышению синтеза простаглицина.

Клинические наблюдения показывают, что пентоксифиллин способствует уменьшению как субъективных, так и объективных признаков невропатии и, как следствие, может применяться для лечения фокальных или мультифокальных форм диабетической невропатии.

Важно, что он также является препаратом выбора при перемежающейся хромоте у пациентов с атеросклерозом нижних конечностей, который нередко развивается у пациентов с СД.



Трентал®

Ясность мысли

Свобода движения

Используется при следующих заболеваниях:



Заболевания периферических артерий:
• атеросклеротического генеза («пережимающаяся хромота», диабетическая ангиопатия)
• трофические нарушения (в том числе трофические язвы голеней, гангрена)



Нарушения мозгового кровообращения:
• последствия церебрального атеросклероза (нарушение концентрации внимания, головокружение, ухудшения памяти)
• ишемические и постинсультные состояния



Дегенеративные изменения на фоне патологии сосудов внутреннего уха и снижения слуха



Нарушения кровообращения в сетчатке и сосудистой оболочке глаза



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Трентал:

ТРЕНТАЛ® МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Пентоксифиллин. **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО.** Пентоксифиллин. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ.** Таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, 100 мг. Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг. Концентрат для приготовления раствора для инфузий. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА.** Вазодилатирующее средство. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Оклюзионная болезнь периферических артерий атеросклеротического или диабетического генеза. Трофические нарушения. Нарушения мозгового кровообращения, ишемические и постинсультные состояния. Нарушения кровообращения в сетчатой и сосудистой оболочке глаза. Отосклероз, дегенеративные изменения на фоне патологии сосудов внутреннего уха и снижения слуха. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к пентоксифиллину, другим метилксантинам или к любому вспомогательному веществу препарата; массивные кровотечения; обширные кровоизлияния в сетчатую оболочку глаза; кровоизлияния в головной мозг; острый инфаркт миокарда; возраст до 18 лет; беременность; период грудного вскармливания; только для препарата Трентал® 100 мг: непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции. **БЕРЕМЕННОСТЬ.** Препарат Трентал® не рекомендуется к применению при беременности. **ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ.** При необходимости применения препарата следует прекратить грудное вскармливание. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Дозировка устанавливается врачом в соответствии с индивидуальными особенностями больного. Таблетки. Обычная доза составляет: одна таблетка Трентал® 100 мг 3 раза в сутки с последующим медленным повышением дозы до 200 мг 2–3 раза в сутки или одна таблетка Трентал® 400 мг 2–3 раза в сутки. Максимальная разовая доза – 400 мг. Максимальная суточная доза – 1200 мг. Препарат следует проглатывать целиком во время или сразу после приема пищи, запивая достаточным количеством воды. Концентрат для приготовления раствора для инфузий: обычная доза составляет от 100 мг до 600 мг препарата Трентал®, разведенного в 250 мл или 500 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида или раствора Рингера, 1 или 2 раза в сутки. Совместимость с другими инфузионными растворами должна тестироваться отдельно; использовать можно только прозрачные растворы. 100 мг препарата

Трентал® должны вводиться по меньшей мере в течение 60 минут. Общая суточная доза препарата Трентал® не должна превышать 1200 мг. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Головная боль, головокружение, асептический менингит, судороги. Ажитация, нарушения сна, тревога. Тахикардия, аритмия, снижение артериального давления, стенокардия. «Приливы» крови к кожным покровам, кровотечения. Ксеростомия, анорексия, атония кишечника, чувство давления и переполнения в области желудка, тошнота, рвота, диарея, запор, гиперсаливация. Внутрипеченочный холестаз, повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы. Лейкопения/нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения, гиподифибриногемия. Нарушение зрения, скотома. Кожный зуд, эритема, крапивница, повышенная ломкость ногтей, отеки. Анафилактические/анафилактикоидные реакции, ангионевротический отек, анафилактический шок, бронхоспазм. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** Лечение симптоматическое. Особое внимание должно быть направлено на поддержание артериального давления и функции дыхания. При судорожных припадках вводят диазепам. Специфический антидот неизвестен. Только для концентрата для приготовления раствора для инфузий: при появлении первых признаков передозировки немедленно прекращают введение препарата. Обеспечивают более низкое положение головы и верхней части туловища. **ФОРМЫ ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, 100 мг: по 10 или 15 таблеток в блистер и ПВХ / алюминиевой фольги. Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг: по 10 таблеток в блистер и ПВХ/алюминиевой фольги. Концентрат для приготовления раствора для инфузий: по 5 мл в ампулы прозрачного, бесцветного стекла с точкой разлома. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** Хранить в недоступном для детей месте. Таблетки: в сухом месте при температуре не выше 25 °С. Концентрат: в защищенном от света месте при температуре от 8 °С до 25 °С. Срок годности всех лекарственных форм: 4 года. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА.** Отпускается по рецепту. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР.** П N014229/01-030216 (таблетки 100 мг), П N014747/01-290116 (таблетки 400 мг) и П N014229/02-030216 (концентрат для приготовления раствора для инфузий). С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

* Инструкция по медицинскому применению препарата Трентал®, Трентал® 400. Регистрационные удостоверения №: П N014229/01-030216 (таблетки 100 мг), П N014747/01-290116 (таблетки 400 мг) и П N014229/02-030216 (концентрат для приготовления раствора для инфузий).



Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi-aventis.ru

SARU.PEN.16.07.1126



В зависимости от клинической картины пентоксифиллин может назначаться как внутривенно капельно в дозе 100–200 мг в начале лечения, так и перорально в дозе 400 мг два-

три раза в сутки в течение 8–24 недель. Максимальная суточная доза препарата составляет 1200 мг. Сравнительные исследования продемонстрировали более высокую

эффективность и безопасность оригинального препарата пентоксифиллина (Трентал) по сравнению с таковыми шести его дженериков [16].

Литература

1. Левин О.С. Полиневропатия. М.: МИА, 2016.
2. Ametov A.S., Varinov 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.
3. Dyck P.J., Novell J.E., Dyck P.J. Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy // *Neurology*. 1999. Vol. 53. № 9. P. 2113–2121.
4. Dyck P.J.B. Diabetic radiculoplexus neuropathies // *Neurological therapeutics: principles and practice* / ed. by J.H. Noseworthy, 2003.
5. Flint H., Cotter M., Cameron N. Pentoxifylline effects on nerve conduction velocity and blood flow in diabetic rats // *Int. J. Exp. Diabetes Res.* 2000. Vol. 1. № 1. P. 49–58.
6. Trence D.L. Case study: peripheral neuropathy in diabetes: is it diabetic neuropathy? // *Clin. Diabetes*. 2002. Vol. 20. № 2. P. 103–104.
7. 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.
8. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. № 4. P. 956–962.
9. Sumner C.J., Sheth S., Griffin J.W. et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance // *Neurology*. 2003. Vol. 60. № 1. P. 108–111.
10. Parisi T.J., Mandrekar J., Dyck P.J., Klein C.J. Meralgia paresthetica: relation to obesity, advanced age, and diabetes mellitus // *Neurology*. 2011. Vol. 77. № 16. P. 1538–1542.
11. 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.
12. Vinik A.I., Mehrabyan A. Diabetic neuropathies // *Med. Clin. North Am.* 2004. Vol. 88. № 4. P. 947–999.
13. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain: how far have we come? // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31. Suppl. 2. P. S255–S261.
14. Stracke H., Linemann A., Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1996. Vol. 104. № 4. P. 311–316.
15. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau R.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.
16. Муравьев А.В., Буслаева В.С., Замышляев А.В. и др. Сравнение эффективности пентоксифиллинов разных фирм-производителей: степень изменения микроциркуляции эритроцитов // *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2013. № 1 (53). С. 38.

Focal and Multifocal Peripheral Neuropathy during Diabetes Mellitus

O.S. Levin

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Oleg Semyonovich Levin, oslevin@mail.ru

Injury of peripheral nervous system are considered as the most common complications of diabetes mellitus (DM) along with injury of eyes and kidneys. The majority of injuries in peripheral nervous system during DM are presented by polyneuropathy characterized by diffuse symmetric injury of nervous fibers. Main attention of neurologists and endocrinologists providing aid to patients with DM is usually attracted to diagnostics and treatment of polyneuropathy. In the meanwhile, focal and multifocal injuries of peripheral nervous system (radiculopathy and radiculoplexopathy, multiple and isolated mononeuropathy) are less common, although proceed more sharply, dramatically and often result in complex problems in diagnostics and treatment. A role in their development is played by vascular mechanism, whereas metabolic disturbances are more important in development of slowly progressive polyneuropathy. Because diabetic microangiopathy has a critical importance in development of focal and multifocal diabetic neuropathy, use of drugs with vasomotor action (primarily pentoxifylline) able to prevent or correct dysfunction of nervous fibers due to improving perfusion and oxygenation of nervous tissue is considered as an important therapeutic approach.

Key words: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, focal neuropathy, diabetic radiculoplexopathy, pentoxifylline