

59. *Nasrallah H.A.* //Comprehensive Psychiatry.—1985.—Vol. 26.—P.273—282.
60. *Nyquist O.G.* //Tidsskr. Nor. Laegeforen.—1996.—Vol. 116.—P.2879—2882.
61. *Owens D.G.* //Drugs.—1996.—Vol. 51.—P.895—930.
62. *Pakkenberg B.* //Brit. J. Psychiatry.—1987.—Vol. 151.—P.744—752.
63. *Peacock L., Solgaard T., Lublin H., Gerlach J.* //Psychopharmacology.—1995.
64. *Pearlson G.D., Kim W.S., Kubos K.L. et al.* //Arch. Gen. Psychiatry.—1989.—Vol. 46.—P.690—697.
65. *Saller G.F., Salama A.I.* //Psychopharmacology.—1993.—Vol. 112.—P.285—292.
66. *Schwartz J.C., Griffon N.J., Diaz et al.* //Intern. Clin. Psychopharmacology.—1995.—Vol. 10.—P.15—20.
67. *Seeman F.* //Pharmacology Review.—1980.—Vol. 32.—P.229.
68. Seeman 1975b 1976, Greese 1976, TI: Molecular attributes of dopamine receptors: new potential for antipsychotic drug development.
69. *Smith J., Baldessarini R.* //Arch. Gen. Psychiat.—1980.—Vol.37.—P.1368—1375.
70. *Stevens R.F.* //Eur. J. Cancer.—1991.—Vol. 27.—P.20—22.
71. *Swett C.* //Am. J. Psychiat.—1975.—Vol. 132.—P.532—534.
72. *Szegedi A., Wiesner J., Hillert A., Hammes E., Wetzel H., Benkert O.* //Psychopharmacology.—1993.—Vol. 26.—P.197.
73. *Tamminga C.A.* A new antipsychotic drug, sertindole: clinical effects and perspectives. Presented at a symposium on drug treatment of schizophrenia: from molecular biology to patients' subjective experience.—1995.—June 9—10. Lundbeck, Copenhagen.
74. *Tartaglione S., Iorio N., Pontarelli E.* //Minerva. Psichiatr.—1992.—Vol. 33.—P.45—50.
75. *Tran P.V., Beasley C.M., Toffelsen G.D., Sanger T., Satterlee W.G.* Clinical efficacy and safety of olanzapine, new atypical antipsychotic agent. Poster presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association.—Philadelphia, 1994.
76. *Vernon G.M.* //J. Neurosci. Nurs.—1991.—Vol. 23.—P.183—187.
77. *Villeneuve A.* //Can. Psych. Ass. J.—1972.—Vol. 17.—P.69—72.
78. *Weller M., Komhuber J.* //Fortschr. Neurol. Psychiatr.—1993.—Vol. 61.—P.217—222.
79. *Wetzel H., Szegedi A., Hain C., Wiesner J., Schlegel S., Benkert O.* //Psychopharmacology.—1995.—Vol. 119.—P.231—238.
80. *Wienberger D.R., Torrey E.F., Neophytides A.N., Wyatt R.T.* //Arch. Gen. Psych.—1979.—Vol. 36.—P.735—739.
81. *Zipursky R.B., Lim K.O., Sullivan E.V. et al.* //Arch. Gen. Psych.—1992.—Vol. 49.—P.195—205.
82. *Zorn S.H., Morrone J.M., Seeger T.F. et al.* //Society of Neuroscience Abstract.—1993.—Vol. 19.—P.599.



УДК 616.379—008.64—06+616.8

Э.И.Богданов, В.В.Талантов, Р.З.Мухамедзянов

ДИАБЕТИЧЕСКИЕ НЕЙРОПАТИИ

*Казанский государственный медицинский университет,
Диабетологический центр Республиканской клинической больницы МЗ РТ (г. Казань)*

Диабетические нейропатии (ДН) относятся к одним из наиболее частых и серьезных осложнений диабета [5—7, 9]. Выявляемость ДН у больных диабетом сильно варьирует в зависимости от их вида, выбранных клинических и инструментальных критериев диагностики и составляет, по данным разных исследователей, от 10 до 90% [16, 33]. В то же время 1/3 полинейропатий, среди распознанных в неврологической клинике, являются диабетическими. Примерно в 10% случаев нейропатическая симптоматика оказывается ключевой в по-

становке диагноза диабета [25]. ДН имеет не только тяжелые субъективные проявления и выраженные объективно выявляемые при них нарушения, но и ведет к развитию синдрома диабетической стопы — причины 50—70% случаев всех нетравматических ампутаций ног [3]. Кроме того, у больных с диабетической висцеральной вегетативной нейропатией значительно чаще встречается синдром “внезапной смерти”, высока частота безболевых инфарктов миокарда и ишемических инсультов. Клинические варианты ДН часто являются основными причинами сни-

Таблица 1

Классификация диабетических нейропатий [33]

I. Прогрессирующие нейропатии	II. Обратимые нейропатии	III. Компрессионные нейропатии
<p>1. Дистальная симметричная: преимущественно сенсорная; вегетативная (обычно асимптоматическая); моторная (редко)</p> <p>2. Нейропатия "тонких волокон": типична симптоматическая вегетативная (постепенное начало, связь с увеличением длительности диабета, с другими хроническими диабетическими осложнениями, отсутствие восстановления)</p>	<p>3. Мононейропатии и радикулопатии: а) бедренная амиотрофия; б) нейропатия черепных нервов (наиболее часто III и IV); в) торакальная (трункальная или торакоабдоминальная) нейро- и радикулопатия</p> <p>4. Острая диффузная болевая: внезапное начало, нет связи с длительностью диабета и другими хроническими диабетическими осложнениями</p>	<p>5. Срединный нерв (запястный канал), локтевой нерв, латеральный кожный (редко): встречаются чаще, чем в общей популяции; нет связи с длительностью диабета</p>

жения качества жизни, нетрудоспособности и инвалидности больных сахарным диабетом. Чрезвычайно важна диагностика ранней стадии ДН, когда легче добиться лечебного эффекта посредством как можно более раннего и стабильного обеспечения оптимального контроля адекватного уровня гликемии и назначения средств патогенетической ее терапии. Выделение форм ДН, их диагностика, лечение и профилактика представляют собой актуальную клиническую задачу.

Предложены различные классификации ДН [5, 19, 20, 34], однако в практическом аспекте нам представляется наиболее удобной классификация, приведенная в табл. 1 [33].

ДН подразделены на три основные группы:

I. Постепенно прогрессирующие с развитием диабета и ассоциированные с другими его осложнениями. Необратимые.

II. Начинающиеся внезапно, не имеющие связи с длительностью самого заболевания и другими его осложнениями, нередко полностью обратимые.

III. Компрессионные параличи — неспецифичные, но довольно часто встречающиеся при диабете.

Как следует из приведенной классификации, клиника и патогенез заболевания в такой степени сложны и многообразны, что выбрать какой-либо единый принцип классификации невозможно: приходится учитывать и особенности синдромологии, и разнообразие течения, и соответствие тяжести

данного осложнения тяжести основного заболевания, и пр.

Современные представления о патогенезе ДН изложены в обзоре [20]. Различия клинических форм ДН, вероятно, отражают различия их патогенеза. В то же время отсутствуют структурные различия поражения периферических нервов при диабете 1 и 2 типов [34]. Выраженные вегетативные нейропатические синдромы возникают почти исключительно у больных среднего возраста при длительном течении диабета 1 типа. У больных диабетом 2 типа вегетативные нейропатические нарушения носят обычно субклинический характер и встречаются в 20% наблюдений [20]. Обратимые мононейропатии чаще возникают у пожилых пациентов с диабетом 2 типа. Нейроартропатия чаще встречается у пациентов с диабетом 1 типа, тогда как частота болезненной нейропатии примерно одинакова при обоих типах диабета.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

I. Дистальная симметричная (сенсомоторная) полинейропатия (ДСП) является наиболее часто встречающейся формой ДН. Ее частота у больных диабетом в зависимости от выбранных диагностических критериев сильно варьирует. Частота выявляемости ДСП возрастает у больных с большей давностью диабета и гипергликемии, которая является главной причиной развития ДСП. Вместе с тем у некоторых пациентов с давним диабетом ДСП может не быть, тогда

как у других с небольшим “стажем” заболевания и относительно хорошим контролем уровня гликемии ДСП выявляется. Улучшение контроля над гликемией у больных диабетом предотвращает прогрессирование ДСП, хотя не приводит к ее обратному развитию. Типичный пациент с ДН — это курящий мужчина, выше среднего роста, обычно имеющий также ретинопатию [29].

Миелинизированные и немиелинизированные волокна наиболее длинных нервных стволов поражаются при ДСП, вызывая дистальное снижение чувствительности и боли, а иногда и сенситивную атаксию. В некоторых случаях симптомы ДСП могут быть первыми проявлениями диабета 2 типа. Обычно ДСП развивается медленно, постепенно, симметрично захватывая дистальные отделы ног и позднее рук. В начале больные диабетом могут не предъявлять характерных для полинейропатии жалоб, и признаки ДСП выявляются лишь при объективном обследовании. В большинстве же случаев больные жалуются на ощущение онемения, боли и парестезии в дистальных отделах ног. У некоторых пациентов нет никаких жалоб, при этом у них постепенно развивается гипалгезия стоп. В таких случаях имеется большой риск развития язв стоп [20]. При объективном исследовании обнаруживается снижение болевой, тактильной и вибрационной чувствительности по типу носков с максимальной концентрацией выпадений в дистальных отделах (например, на кончике большого пальца). Быстро прогрессирующая тяжелая полирадикулонейропатия у больных с диабетом встречается редко и свидетельствует, скорее, о сочетании диабетического и дизиммунного процесса, требуя иммунокорректирующей терапии [22, 24]. Явные моторные нарушения проявляются в “сильных” случаях, тогда как субклиническая (ЭМГ-верифицированная) патология эфферентной иннервации обнаруживается почти у всех пациентов. Типичны гипо-, а в некоторых случаях и арефлексия. Вегетативные нарушения также характерны для ДСП. Дистальный ангидроз и миоз определяются при простом осмотре, тогда как другие проявления вегетативной денервации являются субклиническими и их верификация требует использования соответствующих тестов. Нарушения потливости обнаруживаются в 84% случаев, зрачковых и кардиоваскулярных рефлексов — в 16–40% [20]. Выраженность вегетативных нарушений обычно сопутствует выраженности сенсорных и также

зависит от длительности заболевания. Например, было показано, что вегетативная полинейропатия, сопутствующая ДСП, встречается в 4% наблюдений у больных инсулинозависимым диабетом годичной давности и в 28% при пятилетней [29].

Объективно выявляемые нарушения болевой чувствительности могут быть заметно меньше ожидаемых при имеющихся жалобах. Ноги у больных ДСП могут быть горячими на ощупь, что объясняется феноменом гиперперфузии крови в тканях при гипоперфузии в нервных стволах. Жгучие и ланцетирующие (“стреляющие”) боли, “горячие стопы”, аллодиния (контактная гиперестезия), болезненные парестезии, а иногда синдром беспокойных ног и крампи — характерные проявления ДСП.

Основные клиничко-патофизиологические варианты болевых ощущений приведены в табл. 2.

Полинейропатия тонких волокон (ПТВ) — это отдельный синдром диабетической полинейропатии, при котором имеет место селективное поражение тонких миелинизированных и немиелинизированных волокон (болевых, температурных, вегетативных) периферической нервной системы. Он также относится к группе необратимых ДН и характеризуется выраженными вегетативными и сенсорными выпадениями. Большинство больных с ПТВ — это молодые люди 20–30 лет с инсулинозависимым диабетом, чаще женщины. Частота этой формы ассоциирована с длительностью заболевания диабетом и другими хроническими его осложнениями. При ПТВ часто развивается синдром диабетической стопы. Для пациентов с ПТВ характерны постепенное начало нейропатических нарушений, резкое снижение температурной и болевой чувствительности в дистальных отделах конечностей, которое обычно не сопровождается ощущениями онемения в них. Тактильная, вибрационная и мышечно-суставная чувствительность при ПТВ не нарушается.

Характерно развитие выраженной вегетативной полинейропатии [34], наиболее частыми проявлениями которой являются постуральная гипотензия, тахикардия в покое, нарушение потливости и увеличение кровотока в стопах, диарея, синдром потливости во время еды. Гипотония детрузора мочевого пузыря и гастропарез встречаются реже. Проявлением вегетативной полинейропатии также может быть воспаление радужной оболочки глаз (ирит), артропатии

Т а б л и ц а 2

Клинико-патофизиологические варианты болевых ощущений при диабетических нейропатиях [28]

Вид болевого ощущения	Вероятный механизм
Поверхностное жжение и покалывание	Увеличение активности поврежденных или патологически возбудимых ноцицептивных волокон, особенно регенерирующих
Колющие, стреляющие, напоминающие электрические разряды (ланценирующие) боли	<ol style="list-style-type: none"> 1. Спонтанная активность и увеличенная механосенситивность тел чувствительных нейронов ганглиев задних корешков. 2. Утрата сегментарного ингибирования толстых миелинизированных и тонких немиелинизированных болевых волокон. 3. Эктопическая импульсация из демиелинизированных участков миелинизированных аксонов. 4. Вызванное физиологической стимуляцией увеличение активности окончаний ноцицептивных афферентов оболочек нервных стволов
Сжимающие, ноющие мышечные боли	Поражение моторных нервов. Рефлекторная петля, в которой ноцицептивный вход активизирует мотонейроны спинного мозга, приводя к мышечному спазму, активируется мышечными ноцицепторами, и это замыкает дугу, поддерживая спазм

Шарко, трофические язвы стоп. Довольно часто при ПТВ и ДСП встречается импотенция у мужчин (нарушение эрекции, ретроградная эякуляция), однако, помимо периферических вегетативных, в ее основе могут лежать психогенные, ангиопатические и другие факторы. У больных диабетом, осложненным вегетативной полинейропатией, снижается ощущение гипогликемии, возникают безболевые инфаркты миокарда. Начальными признаками развития вегетативной полинейропатии, появляющимися еще в субклинической стадии, служат изменения вегетативной реактивности, обнаруживаемые специальными тестами. Так, в начале заболевания определяется уменьшение реактивности частоты сердечных сокращений на глубокое дыхание с частотой 6 дыхательных циклов в 1 минуту [29]. В норме урежение происходит на 15 или более сердечных сокращений, а при данной патологии — на 14 и менее. Несколько позже присоединяется изменение частоты сердечных сокращений в ортостатической пробе и пробе Вальсальвы. Манифестная форма ортостатической гипотензии развивается позже.

Ортостатическая гипотензия. Переход больного из горизонтального положения в положение стоя сопровождается оттоком около 700 мл крови во внутренние органы и почки, сердечный выброс при этом уменьшается на 20—50%. Поддержание АД в этих условиях реализуется через симпатические нервы, которые поражаются при вегетативной полинейропатии. Ортостатическая ги-

потония является наиболее серьезным осложнением вазомоторной денервации. Ее наличие можно констатировать, если снижение систолического АД при вставании происходит более чем на 30 мм Hg. Минимальными проявлениями ортостатической гипотонии выступают легкое головокружение и потемнение в глазах при вставании, тогда как максимальными (встречаются значительно реже) — коллапсы, развивающиеся в положении стоя в течение нескольких минут. Ортостатическая гипотензия обычно проявляется по утрам после ночного сна, усиливается после введения инсулина и поэтому иногда ошибочно принимается за симптомы гипогликемии. Ортостатическая гипотензия как проявление диабетической вегетативной полинейропатии сохраняется на протяжении многих лет, хотя ее симптомы нестабильны. Смертность у больных с ортостатической гипотонией сравнительно выше, чем у больных с другими признаками вегетативной полинейропатии, так как последняя может привести к развитию гипертрофии левого желудочка и инфаркту миокарда. Исследования показали, что в течение 10 лет погибают 30—50% больных с вегетативной полинейропатией и ортостатической гипотензией [36].

Потливость во время еды — весьма специфичный для диабетической вегетативной нейропатии признак. Она встречается гораздо чаще, чем предполагалось ранее и обычно возникает внезапно у пациентов, имеющих также нефропатию [34]. Причина этого

феномена окончательно не установлена. Вероятно, в его основе лежит феномен аберрантной реиннервации в структурах, имеющих вкусовую и вегетативную иннервацию. Потливость начинается в начале еды, особенно при приеме пищи с выраженными вкусовыми качествами, например сыра. Она начинается со лба, распространяясь на лицо, шею, иногда на плечи и верхнюю треть грудной клетки, то есть захватывает территорию иннервации верхнего шейного симпатического ганглия. Больные часто вынуждены держать перед собой полотенце во время еды.

Диабетическая диарея. Основными причинами диабетической диареи являются нейропатическая вегетативная денервация кишечника и изменения его микрофлоры, возникшие в условиях нарушенной моторики. Помимо приступов диареи с выделением водянистого стула без примеси крови и признаков мальабсорбции, для диабетической диареи характерно недержание кала, особенно по ночам. Диарея сохраняется обычно несколько часов или дней, затем наступает ремиссия. Очень редко диабетическая диарея имеет постоянный характер. Перемежающееся течение диабетической диареи сохраняется много лет и полное ее прекращение обычно не возникает.

В дифференциальной диагностике диабетической диареи необходимо прежде всего помнить о глютенной энтеропатии (целиакии), которая у больных диабетом I типа встречается чаще, чем в общей популяции [34]. Основным отличительным признаком диабетической диареи является наличие сопутствующих диабетической полинейропатии других вегетативных нарушений — потливости при жевании и ортостатической гипотензии.

Гастропарез. Характеризуется нарушением перистальтики и эвакуации пищи из желудка, может вызвать периодическую рвоту, которая значительно реже имеет постоянный характер. Обычно рвота, обусловленная гастропарезом, — редкое осложнение вегетативной ДН, но в отдельных случаях она может привести больного в тяжелое состояние из-за обезвоживания.

Следует иметь в виду, что диарея, рвота, замедление эвакуации пищи из желудка изменяют время и величину пика пищеварения, а также всасывание гипогликемизирующих препаратов, то есть нарушаются условия лечебного режима, что требует коррекции лечения.

Нейрогенный мочевой пузырь (диабетическая цистопатия). Синдром нейрогенного мо-

чевого пузыря при ДН обусловлен снижением чувствительности стенок мочевого пузыря при наполнении его мочой, что ведет к гипорефлексии детрузора. Обычно эти нарушения имеют субклинический характер, но в некоторых случаях развиваются симптомы гипорефлекторного мочевого пузыря с большим количеством остаточной мочи. Клинические проявления синдрома начинаются исподволь с удлинения привычных интервалов между мочеиспусканиями, постепенно приводя к полной задержке и парадоксальной ишурии. Больные мужчины с синдромом нейрогенного мочевого пузыря при диабете, как правило, страдают импотенцией.

II. Острая диффузная болевая полинейропатия — ОДБП (диабетическая нейропатическая кахексия). Данный синдром впервые был выделен Ellenberg в 1974 г. [17]. Обычно этот редкий синдром развивается у мужчин в возрасте 50—60 лет при обеих формах диабета. Связи с длительностью диабета, ассоциации с другими хроническими его осложнениями обычно не выявляется, однако она может возникнуть на фоне уже имеющейся хронической дистальной сенсомоторной полинейропатии. ОДБП характеризуется острым началом сильных болей, главным образом в дистальных отделах ног, ощущением хождения по раскаленному полу, сопровождается выраженной потерей массы тела, а также часто депрессией, инсомнией, анорексией и импотенцией у мужчин без каких-либо дополнительных вегетативных нарушений. Возможна связь развития данного синдрома с началом жесткого контроля уровня гликемии. Потеря массы тела может достигать 50—60% от начальной. Болевые дизестезии носят постоянный жгучий характер, они более выражены в дистальных отделах ног, хотя могут быть и в проксимальных, руках и нижней половине туловища. Боли усиливаются по ночам, а также в состоянии покоя и ослабления. Охлаждение часто уменьшает боли. Наличие проксимальных и туловищных дизестезий, сочетающихся с выраженной потерей массы тела, может быть ключевым моментом в диагностике ОДБП, поскольку дистальная сенсорная нейропатия является обычной для всех форм неврологических проявлений диабета. Выпадения чувствительности при диабетической нейропатической кахексии обычно минимальны, что контрастирует с интенсивностью болей, на которые жалуются больные. При обследовании обнаруживаются отсутствие

или умеренное снижение болевой и температурной чувствительности, тактильная гиперестезия, сохраненные или несколько сниженные проприоцептивные рефлексы при нормальной или несколько сниженной силе в дистальных отделах конечностей. Развитие данной формы ДН не коррелирует с развитием других осложнений диабета (нефро- и ретинопатия), что предполагает, скорее, дисметаболические, чем микроваскулярные механизмы. Острая диффузная болевая диабетическая полинейропатия с кахексией имеет обратимый характер, и восстановление обычно происходит в течение 6—9 месяцев вместе с восстановлением массы тела. Повторные обострения крайне редки [23, 29].

Так называемый инсулиновый неврит по клиническим проявлениям трудно отделить от описываемой выше формы ДН. Он обусловлен преходящим нарушением функции периферических нервов при быстром снижении уровня гликемии. Начало эффективной терапии диабета, особенно в случаях, когда предшествующий контроль гликемии был неудовлетворительным, выступает причиной инсулинового неврита, проявляющегося резкими болями и дизестезиями.

Диабетические мононейропатии и радикулопатии обратимы, встречаются относительно нечасто (примерно у 1% больных диабетом). Возникают обычно у пожилых пациентов, чаще при инсулинонезависимом диабете. Предполагается сосудистый механизм развития диабетических мононейропатий.

Диабетическая торакоабдоминальная нейропатия (трункальная нейропатия — ТН). Данная форма диабетической нейропатии как самостоятельный синдром была выделена в 1966 г. [31]. ТН развивается обычно у больных в возрасте около 50 лет с давним диабетом (реже в начале заболевания). В половине случаев синдрому сопутствует снижение массы тела. В настоящее время этот синдром чаще называют трункальной ДН, хотя такие названия, как острая грудная сенсорная радикулопатия, диабетическая торакоабдоминальная полирадикулопатия, диабетическая межреберная невралгия, диабетический псевдовисцеральный синдром, также используются, отражая различные представления их авторов об уровне поражения — корешковом и периферическом невральном или чувствительном ганглионарном [26, 32]. Трункальная ДН обычно имеет одно- или двусторонний характер, предпочитая уровни Th8—Th12. Она может развиваться как остро, так и постепенно, в изолированном виде

или в сочетании с симметричной дистальной нейропатией или диабетической амиотрофией. Типично развитие острых, жгучих болей в груди и спине дерматомного распространения, а также диз- и парестезии, гиперпатии и аллодинии. Иногда выявляются слабость передней брюшной стенки и ее негрубое локальное выбухание.

Диабетическая бедренная амиотрофия. Термин “диабетическая амиотрофия” был предложен Garland в 1955 г. [21]. Используются также другие обозначения этого синдрома — проксимальная диабетическая нейропатия, диабетическая люмбосакральная плексопатия, диабетическая феморальная нейропатия, синдром Брунса—Гарланда [13]. Данный синдром обычно развивается у больных диабетом в возрасте около 50 лет и старше, часто на фоне уже имеющейся дистальной нейропатии. Острое начало часто сопровождается также снижением массы тела. Характерна острая боль в бедре с быстрым развитием выраженной гипотрофии четырехглавой мышцы бедра и выпадением коленного рефлекса. В половине случаев симптоматика может быть только односторонней. У других больных через 1—2 месяца аналогичная симптоматика развивается с противоположной стороны. Типично медленное восстановление: обычно боли уменьшаются примерно через 3 месяца, а через полгода или год они прекращаются полностью. Коленные рефлексы восстанавливаются через 1—2 года.

ДН III и IV пар черепных нервов, вероятно, имеют сосудистую природу. Частой особенностью ДН III нерва является наличие ее всех обычных признаков при отсутствии птоза и сохранности зрачковых рефлексов.

III. Компрессионные нейропатии при диабете. Наиболее часто поражаются срединный (синдром запястного канала), локтевой, малоберцовый нервы, реже — наружный кожный нерв бедра. Частота компрессионных поражений отдельных нервных стволов при диабете заметно чаще, чем в общей популяции, при этом не выявляется прямой связи с длительностью заболевания диабетом. Компрессионные нейропатии часто возникают на фоне уже развившейся полинейропатии, иногда имеют более выраженный, чем в обычных (не осложненных диабетом) случаях, алгический компонент. Установлено, что сама гипергликемия снижает болевой порог при различных типах боли.

IV. Локальные вегетативные нейропатии, обусловленные инъекцией инсулина. Отдельное место среди нейропатий у больных

сахарным диабетом, получающих инсулин, занимает постинъекционное вегетативно-ирритативное поражение, сущностью которого является формирование хронического очага раздражения в месте повторных инъекций инсулина с развитием вегетативных нарушений с алгическим, дизестезическим, вазоконстрикторным и дистрофическим компонентами [11]. Использование мало-травматических игл для инъекций и современных инсулинов значительно снизило частоту этих нарушений в настоящее время.

ОСЛОЖНЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКИХ ПОЛИНЕЙРОПАТИЙ

Синдром “диабетической стопы”. Нейропатическая остеоартропатия (суставы Шарко) возникает при длительном течение инсулинозависимого диабета. Она выявляется у 10% больных с нейропатией и у 16% — с трофическими язвами стоп [15]. Наиболее часто поражаются тарзometатарзальные, метатарзофаланговые суставы, несколько реже — голеностопные. Причиной развития диабетических остеоартропатий стоп являются возникающие на фоне остеопении повторяющиеся микротравмы из-за снижения проприорецепции. Стадии развития синдрома диабетической стопы [27]:

- 1) отек стопы, гипертермия и гиперемия;
- 2) формирование деформации стопы, рентгенологически — остеопороз, костная деструкция, фрагментация костных структур;
- 3) выраженная деформация стопы, спонтанные переломы и вывихи;
- 4) язвенные дефекты, при инфицировании быстрое развитие гангрены.

Трофические язвы стоп возникают примерно у 5% больных с диабетической полинейропатией [37], у больных в пожилом возрасте, часто ассоциированы с диабетической нефро- и ретинопатиями. Основной причиной развития язв стоп являются дистальная сенсорная и вегетативная полинейропатии, приводящие из-за гиперестезии к травматизации кожных покровов стоп в условиях периферической диабетической ангиопатии. Наличие мозолей и деформаций стоп (в том числе и суставы Шарко) также провоцирует развитие язв. Обусловленный вегетативной нейропатией нарушенный венозный рефлекс приводит к повышению венозного давления, особенно при переходе в вертикальное положение, а это, в свою очередь, вызывает отек стоп, что также служит фактором риска в развитии язв.

ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКИХ НЕЙРОПАТИЙ

I. Патогенетическая терапия. Оптимизация контроля гликемии (при обеих формах диабета) является обязательным условием начала лечения любой формы ДН. Для необратимых форм нейропатий адекватный контроль гликемии обеспечивает предотвращение их прогрессирования, для обратимых форм — является условием их восстановления или ускоряет его. В начале заболевания диабетом и в случаях плохого контроля гликемии боли и дизестезии в стопах часто быстро исчезают после достижения стабильной эугликемии. Было показано, что оптимизация контроля гликемии у группы больных с инсулинозависимым диабетом в течение 5 лет снизила частоту ДН с 16 до 7%, а у 57% уменьшились ее проявления.

В лечении используют препараты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты: берлитион, тиогамма, тиоктацид, эспа-линон, липамид (усиливают функции антиоксидантных систем, увеличивают эндоневральный кровоток, восстанавливают энергетический баланс в нерве, усиливают выделение фактора роста нерва) [4, 8]. Используют тиоктацид: суточная доза — 600 мг (1 ампула тиоктацида 600Т). Курс — 2—4 недели. Предписывают в/в в физиологическом растворе 100—250 мл капельно в течение примерно 30 минут или внутрь по одной таблетке тиоктацида 600Т — 600 мг в день за полчаса до завтрака, запивая небольшим количеством воды. Тиогамму назначают в/в в количестве 300—600 мг (10—20 мл 3% раствора) в 100—200 мл физиологического раствора капельно в течение 30—60 минут или внутрь по 300—600 мг в день в течение 2—4 недель. Препарат принимают ежедневно (курс — 2—4 недели). Лечение эспа-линоном, липамидом проводится по аналогичной схеме.

Препараты, содержащие жирорастворимую форму тиамин (В₁), имеют преимущества в сравнении с водорастворимыми формами в лечении ДН [1]. Эффективна бенфогамма (бенфотиамин) по 150 мг (1 драже) 1—2 раза в день в течение 1—2 месяцев. Мильгамма-Н — комбинированный инъекционный препарат, содержит в одной ампуле по 2,0 мл жирорастворимой формы витамина В₁ (100 мг), В₆ (100 мг) и В₁₂ (1000 мкг). Назначают в сочетании с местным анестетиком и вводят в/м один раз в день в течение 1—2 недель. Мильгамма-100 — это таблетированная форма, которая содер-

жит по 100 мг витаминов В₁ и В₆. Рекомендуются по одному драже 3 раза в день после еды в течение 1—2 месяцев. Целесообразно начинать лечение с инъекционной формы и продолжать таблетированной.

“Эссенциальные” фосфолипиды входят в состав комбинированного препарата липостабил, содержащего также В₆, никотиновую кислоту и АМФ. Липостабил вводят в/в медленно по 10—20 мл (не допускать смешивания с электролитами!) в течение 2—4 недель, далее переходят на поддерживающую терапию по 2 капсулы внутрь в течение 12 недель.

Вазоактивные препараты следует применять с осторожностью из-за возможности усиления ортостатической гипотензии. Используются блокаторы кальциевых каналов, нитраты, лизиноприл, трентал (усиливает эффект гипогликемизирующих средств), дипиридамол.

II. Симптоматическая терапия диабетических полинейропатий. Лечение болевого синдрома обычными анальгетиками (аспирин, парацетамол) редко дает приемлемый эффект при нейропатических болях.

При *жгучих болях* рекомендуют амитриптилин. Следует помнить, что он может усиливать ортостатическую гипотонию и задержку мочи при вегетативной полинейропатии. Препарат следует назначать в постепенно нарастающей дозировке, начиная с 25 мг на ночь. Эффективна комбинация амитриптилина с модитеном, который является нейролептиком со снотворным эффектом, его назначают постепенно с 0,5 мг в сутки до 2,5—5,0 мг в сутки в 2 приема. Используются также имипрамин и тразодон. Последний препарат не имеет характерных для амитриптилина и имипрамина побочных эффектов [31]. При интенсивных болях рекомендуется сочетание амитриптилина (25—100 мг) на ночь и карбамазепина (по 0,2—2,0 4 раза в сутки).

При *стреляющих (ланцирующих) болях* назначают карбамазепин (финлепсин, тегретол) по 0,2 мг 2—4 раза в сутки; дифенин по 0,117 мг 2—3 раза в сутки; вальпроаты (депакин, апилепсин) 600—900 мг в сутки на 2—3 приема; лидокаин в/в не более 100 мг, периодически. Препарат уменьшает боль после введения в течение нескольких дней. Мексилитин (антиаритмический препарат) в дозе 450 мг в день на 2—3 приема эффективен без побочного действия. Эффективно его сочетание с имипрамином (или амитриптилином). При тупых, ноющих и мышеч-

ных болях оказывает действие пироксикам по 20 мг 1—2 раза в день или ибупрофен до 600 мг в день.

Имеются данные, что боли при ДН, которые не снимаются обычными средствами, можно эффективно купировать леводопа-содержащими препаратами (мадопар, наком) в дозе по 100 мг леводопы в 3 приема в день [18]. Следует помнить, что указанные средства не совместимы с препаратами мильгаммы. При аллодинии рекомендуются ношение шелкового белья и использование мазей, содержащих капсаицин. Болезненные парестезии хуже всего поддаются лечению.

При синдроме беспокойных ног, иногда сопутствующем диабетической полинейропатии, рекомендуют клоназепам (0,5—1 мг), леводопа-содержащие препараты (наком, мадопар) на ночь, при синдроме крампи — хинидина сульфат (или Кинидин Дурулес) по 300 мг на ночь, а также локальный массаж, терапевтическую электростимуляцию икроножных мышц.

При *постуральной гипотензии* рекомендуются диета с повышенным содержанием поваренной соли и увеличение потребления объема жидкости; отмена препаратов, способствующих развитию гипотонии (диуретиков, транквилизаторов, антидепрессантов и др.); повышение изголовья кровати на 10—30 см; специальные эластичные чулки; флудрокортизон в дозе 0,1—0,5 мг в день в сочетании с препаратами калия. В некоторых случаях эффективны дигидроэрготамин, индометацин или ибупрофен, фенилпропаноламин, пропранолол [11, 14], гутрон или эфедрин.

При *диабетической диарее* назначают тетрациклин (или окситетрациклин) по 250 мг 1—4 раза в день. В самом начале диареи он эффективен в половине случаев или эритромицин по 250 мг 3—4 раза в день. Лечение антибиотиками проводят 4—7 дней. Лоперамид (имодиум) предписывают по 2 мг 3—4 раза в день. Имеются указания на эффективность клоденина (0,3—0,6 мг на 2 приема) и соматостатина, хотя с учетом их побочного действия эти препараты следует использовать в крайних случаях.

При *вегетативном полинейропатическом гастропарезе* рекомендуются противорвотные препараты: церукал (метоклопрамид) по 10—20 мг 3—4 раза в сутки или домперидон (мотилиум) по 10—20 мг 3—6 раз в сутки. Повышают тонус и стимулируют работу ЖКТ цизаприд по 10 мг 3 раза в день, эритромицин по 250 мг 3 раза в день (антибиотик, стимулирующий работу ЖКТ, действуя на

рецепторы мотилина — белка, стимулирующего работу кишечника). В тяжелых случаях, обусловленных возникшим в результате неконтролируемой рвоты обезвоживанием, рекомендуются госпитализация, в/в вливания жидкости и парентеральное введение церукала.

При синдроме нейрогенного мочевого пузыря, обусловленного диабетической полинейропатией, предписывают [2] мануальный надлобковый тренинг по Креде; антихолинэстеразные препараты (прозерин, калимин, убретид); а в некоторых случаях — α_1 -адреноблокатор празозин, который уменьшает внутриуретральное сопротивление току мочи. Однако из-за выраженного гипотензивного эффекта последний назначают с осторожностью. В ряде случаев приходится прибегать к периодической катетеризации, а в последующем и к самокатетеризации.

При синдроме потения во время еды в некоторых случаях применяют холинолитические препараты, например пропантелин (про-бантин) за полчаса до еды.

При нейропатических отеках конечностей, являющихся фактором риска в развитии трофических язв, эффективно назначение эфедрина в начальной дозе по 0,025 г 3 раза в день п/к или в/м с постепенным увеличением дозы до 0,05 г 3 раза в день.

III. Методы физиотерапии. Показана эффективность терапевтической электростимуляции как в симптоматической терапии болевых синдромов ДН [35], так и в лечении трофических язв [12].

IV. Основные гигиенические принципы профилактики синдрома диабетической стопы: ежедневный осмотр стоп пациентом; осмотр обуви изнутри перед одеванием; свободная, мягкая обувь; регулярный осмотр больного врачом. Следует держать стопы подальше от горячих предметов (радиаторы и др.) и проверять температуру воды перед помещением в нее ног; носить защищающую обувь дома, не ходить босиком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Применение препарата "Мильгамма-100" в комплексной терапии диабетической нейропатии: Метод. рекомендации.—М., 1997.—20 с.
2. Богданов Э.И. //Невролог. вестн.—1995.—№ 3—4.—С.28—34.
3. Галстян Г.Р. //Нов. мед. журн.—1998.—№ 2.—С.16—21; № 3.—С.2—6.
4. Горбачева Ф.Е., Зиновьева О.Е., Королева Т.В. и др. //Невролог. журн.—2000.—№ 1.—С.47—49.
5. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию: Руководство для врачей.—М., 1998.
6. Попелянский Я.Ю. Болезни периферической нервной системы.—М., 1989.
7. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете.—М., 1981.
8. Строчков И.А., Козлова Н.А., Мозолевский Ю.В. и др. //Журн. невропатол. и психиатр.—1999.—№ 6.—С.18—22.
9. Талантов В.В., Султанова Л.М. Сахарный диабет.—Казань, 1990.
10. Талантов В.В. Болезнь инъекция болезнь.—Казань, 1989.
11. Аппенцелер О., Аткинсон Р. Болезни вегетативной нервной системы: оценка и лечение //Заболевания периферической нервной системы //Под ред. Эсбери А.К., Джиллиатта Р.У. (пер. с англ.).—М., 1987.
12. Baker L., Chambers R., DeMuth S.K. et al. //Diabetes Care.—1997.—Vol. 20.—P.405—412.
13. Barohn R., Sahenk Z., Warmolts J.R. et al. //Arch. Neurol.—1991.—Vol. 48.—P.1130—1135.
14. Bosh P., Mitumoto H. //Disorders of peripheral nerves. In: Neurology in Clin. Pract. (Ed. G. Bradley et al.)—1996.—Vol. 2.—P.1925—1930.
15. Boulton A.J.M., Kubrusly D.B., Bowker J.H., et al. //Diabet. Med.—1986.—Vol. 3.—P.335—337.
16. Dyck P.J., Knotz K.M., Karnes J.L. et al. //Based cohort. Neurology.—1993.—Vol. 43.—P.817—824.
17. Ellenberg M. //Diabetes.—1974.—Vol. 23.—P.418—423.
18. Ertas M., Sayduyu A., Arac N. et al. //Pain.—1998.—Vol. 75.—P.257—260.
19. Feldman E.L., Stevens M.J., Greene D.A. //Totowa: Human Press.—1998.—P.89—105.
20. Feldman E.L., Russel J.W., Sullivan K.A. et al. //Curr. Opin. in Neurol.—1999.—Vol. 12.—P.553—563.
21. Garland H.T. //Br. Med. J.—1955.—Vol. 2.—P.1287.
22. Gorson K.C., Ropher A.H., Adelman L.S. et al. //Muscle & Nerve.—2000.—Vol. 23.—P.37—43.
23. Jackson C.S., Barohn R.J. //J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.—1998.—Vol. 64.—P.785—787.
24. Jaradeh S.S., Prieto Th.E., Lobeck L.J. //J. Neurol. Neurosurg. Psych.—1999.—Vol. 67.—P.607—612.
25. Kempler P. (Ed.). //Neuropathies. Springer.—1997.—P.207.
26. Lauria G., McArthur J.C., Honer P.E. et al. //J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.—1998.—Vol. 65.—P.763—766.
27. Levin M., O'Neil L. //The diabetic foot.—Mosby Company, St-Lois.—Toronto, 1988.
28. Pfeifer M.A., Ross M.A., Schrage J.P. et al. //Diabetes Care.—1993.—Vol. 16.—P.1103—1115.
29. Pickup J., Williams G. (Ed.). //Textbook of diabetes.—1997.—Vol. 1, 2.
30. Ross M.A. //Med. Clin. North. Amer.—1993.—Vol. 77.—P.111—124.
31. Shulz A. //Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.—1966.—Vol. 72.—P.1171—1175.
32. Thomas P.K., Jomlinson D.R. //Philadelphia: WB Saunders.—Peripheral neuropathy.—1993.—Vol. 2.—P.1219—1250.
33. Watkins P.J., Erdmons M.E. //Textbook of diabetes.—1997.—Vol. 2.—P.501.
34. Watkins P.J., Thomas P.K. //J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.—1998.—Vol. 65.—P.620—633.
35. Wunderlich R., Peters E., Bosma J., Armstrong D. //South Med. J.—1998.—Vol. 91.—P.10, 894—898.
36. Young R.J. //Textbook of diabetes.—1997.—Vol. 2.—P.50.2.
37. Young M.J., Bready J.L., Veves A. et al. //Diabetes Care.—1994.—Vol. 17.—P.557—561.