

**Белорусская медицинская академия последипломного
образования**

Л.И.Данилова, Н.А. Ярошевич

**Сахарный диабет и его осложнения:
клинические варианты диабетической
нейропатии**

Минск

2009

Л.И.Данилова, Н.А. Ярошевич

**Сахарный диабет и его осложнения:
клинические варианты диабетической
нейропатии**

Минск 2009

УДК

Авторы:

Д-р мед. наук, профессор Л.И.Данилова
Зав.кафедрой эндокринологии ГУО БелМАПО
Врач-эндокринолог Н.А. Ярошевич
Кафедра эндокринологии ГУО БелМАПО

Рецензенты:

Д-р мед. наук, профессор С.И. Леонович
Д-р мед. наук, профессор Е.А.Холодова

Учебно-методическое издание

**Рекомендовано учебно-методическим советом БелМАПО к
изданию (протокол №1 от 21 января 2009 года).**

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение _____	4
Диабетическая нейропатия _____	5
Автономная нейропатия _____	9
Сенсорная и сенсорно-моторная нейропатия _____	19
Диагностика диабетической нейропатии _____	28
Лечение _____	37
Литература _____	55

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая нейропатия подразумевает нарушение функции практически всех органов и систем организма за счет поражения их нервной регуляции. Субклинические признаки этого самого частого осложнения сахарного диабета, возможно, обнаружить уже на этапе установления диагноза.

Наиболее клинически значимой является кардиальная форма автономной нейропатии. Примерно 20 % больных сахарным диабетом как 1, так и 2 типа имеют ее проявления. Наличие кардиальной дисфункции значительно снижает качество и прогноз жизни пациента за счет высокой частоты развития безболевых форм инфарктов миокарда и угрожающих жизни аритмий.

Автономная нейропатия часто сочетается с другими формами периферической нейропатии. Так, примерно у 50% пациентов сахарным диабетом диагностируется сенсо-моторная нейропатия, приводящая к потере защитной чувствительности и многократному возрастанию риска образования язв и, как следствие, ампутации конечности. Симптоматический болевой синдром встречается примерно у 30 % пациентов.

Раннее выявление признаков диабетической нейропатии и своевременно назначенная терапия позволит предотвратить раннюю инвалидизацию и сохранить качество жизни пациентов с сахарным диабетом.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Диабетическая нейропатия является наиболее частым осложнением сахарного диабета (СД) и лидирующей причиной снижения качества жизни больных СД, развития фатальных нарушений сердечного ритма, безболевых инфарктов миокарда, инвалидизирующих ампутаций [6, 7, 46, 54].

Качество контроля гликемии и других метаболических параметров имеет существенное значения для минимизации развития и прогрессирования диабетической нейропатии. Скорость распространения возбуждения по нервным волокнам у больных СД снижается приблизительно на 0,5 м/с/год [11, 49, 57]. В исследовании DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) за 5-летний период наблюдения снижение скорости распространения возбуждения по икроножному нерву составило 2,8 м/с, по малоберцовому нерву – 2,7 м/с. В группе интенсивного наблюдения с достижением целевых значений гликированного гемоглобина (HbA1c) лишь у 16,5% больных отмечено ухудшение показателей скорости распространения возбуждения, в то время как в группе традиционного лечения – у 40,2% [57].

Определение. Диабетическую нейропатию трактуют как нарушение функции соматической и/или автономной периферической нервной системы, обусловленное собственно диабетическими патофизиологическими и дисметаболическими процессами [55]. Регистрируют как клинически выраженные, так и субклинические варианты диабетической нейропатии. У одного больного из 4-х имеет место симптомная нейропатия [23].

Частота диабетической нейропатии, по сообщения разных авторов, варьирует от 40 до 95% всех случаев сахарного диабета (СД) [30]. На долю данной категории больных СД приходится более 50% койко-дней, связанных с рассматриваем осложнение диабета, и это - одна из основных причин нетравматических ампутаций [25].

Механизмы патогенеза диабетической нейропатии. Основными патогенетическими факторами диабетической нейропатии являются феномены

глюкотоксичности и липотоксичности [7]. Рассматриваются ассоциации с длительным существованием метаболических нарушений (длительная гипергликемия, дислипидемия, абсолютная или относительная гипоинсулинемия, длительное течение СД). Доказан вклад курения, алкоголя, генетических особенностей метаболизма, а также - наличия артериальной гипертензии [57].

На настоящий момент верифицированы функциональные и структурные различия полинейропатии при СД 1 и 2 типов [46, 48]. Дефицит инсулина и/или С-пептида, резкие колебания гликемии в течение суток, частые гипогликемии приводят к формированию особенностей полинейропатии при СД 1 типа [16].

В генезе диабетической нейропатии лежат как сосудистые, так и метаболические нарушения, которые в конечном итоге приводят к демиелинизации и дегенерации нервных волокон [10, 21, 48]. Важен вклад иммунных нарушений – образование антинейрональных аутоантител, моносиалоганглиозидных антител (GM1Ab), уровень которых возрастает в 11 раз при демиелинизирующей нейропатии, множественной моторной нейропатии [5, 22, 24, 44]. Обсуждаются патогенетическая роль митохондриальных поломок [27].

Увеличение активности полиолового пути обмена глюкозы, возрастание активности протеинкиназы С (PKC), накопление конечных продуктов неферментативного гликирования, гликолипидов в нервных клетках, а также процессы оксидативного стресса – составляют основу метаболических механизмов формирования диабетической нейропатии [33, 51].

Ведущие патогенетические механизмы представлены на рисунке 1:



Рисунок 1. Схема патогенеза диабетической полинейропатии

Классификация

Существует несколько вариантов классификаций диабетической нейропатии.

Клиническая классификация диабетической нейропатии:

1. Поражение ЦНС

- энцефалопатия;
- миелопатия;

2. Поражение периферической н.с.

- Диабетическая полинейропатия:

- сенсорная форма (симметричная, несимметричная);
- моторная форма (симметричная, несимметричная);
- сенсомоторная (симметричная, несимметричная);

-Диабетическая мононейропатия (изолированное поражение проводящих путей черепных или спинномозговых нервов);

- Автономная нейропатия:

- кардиоваскулярная форма;
- гастроинтестинальная форма;
- урогенитальная форма;
- бессимптомная гипогликемия;
- нарушение функции зрачка;
- нарушение функций потовых желез (нейроваскулярная форма).

Различают следующие стадии развития диабетической нейропатии (Dyck P.J., 1988, Bruno A., 1994; Bowker J., 2001) [2,4,6].

- Стадия 0 – отсутствие нейропатии.
- Стадия 1 – бессимптомная нейропатия.
- Стадия 2 – симптомная нейропатия.
- Стадия 3 – выраженная нейропатия.

Автономная нейропатия

Диабетическая нейропатия – гетерогенная патология с вовлечением в процесс не только проксимальных и дистальных периферических нервных волокон, но и автономной/вегетативной нервной системы. Явные клинические проявления вегетативной нейропатии имеют место у 25-30% больных СД [6]. Автономную нейропатию характеризуют как аутосимпатэктомию.

Автономная нейропатия может быть как клинически выраженной, так и субклинической. Она манифестирует с дисфункции одного или нескольких органов, почти всегда сочетается с сенсорной или сенсомоторной полинейропатией, но может быть и изолированной, часто предшествуя развитию других осложнений.

Клинические симптомы автономной нейропатии появляются через некоторое время после верификации диагноза сахарного диабета. Однако субклинические проявления автономной дисфункции можно обнаружить уже на момент верификации диагноза СД 2 типа, а в случае СД 1 типа - примерно через 2 года при отсутствии идеального контроля гликемии [6, 11, 57].

Пятилетняя смертность больных с диабетической автономной нейропатией в 3 раза выше, чем при отсутствии таковой [55].

Нередкая находка у больных СД с автономной нейропатией и поражением симпатического звена нервной системы является ассоциация с артериосклерозом Менкеберга, при котором имеет место обезызствление меди артерий.

Автономная нейропатия и ассоциированные нарушения микроциркуляции вносят существенный вклад в формирование остеопении/остеопороза при сахарном диабете [49].

Различают следующие формы автономной нейропатии: кардиоваскулярная, гастроинтерстициальная, урогенитальная, нарушение функции потовых желез, нарушение функции зрачка, бессимптомная гипогликемия.

Кардиоваскулярная форма автономной нейропатии. Для кардиоваскулярной формы автономной нейропатии характерны: снижение variability сердечного ритма, фиксированный сердечный ритм; синусовая тахикардия, повышение ЧСС в покое; ортостатическая гипотензия; безболевого инфаркт миокарда и безболевого ишемия; неадекватное повышение ЧСС и АД на физическую нагрузку; увеличение интервала QT; дисфункция левого желудочка.

Гастроинтерстициальная форма автономная нейропатия. Гастроинтерстициальная форма автономная нейропатия может сопровождаться следующими доминирующими в клинической картине вариантами нарушений: эзофагеальной дисфункцией, гастропарезом, диареей, запором, недержанием стула.

Урогенитальная форма автономной нейропатии. Урогенитальная форма автономной нейропатии характеризуется такими вариантами как эректильная дисфункция, ретроградная эякуляция, нейрогенный мочевой пузырь.

Нарушение функций потовых желез. Нарушение функций потовых желез проявляется в виде дистального ангидроза и гипергидроза при еде.

Бессимптомная гипогликемия. Бессимптомная гипогликемия – очень серьезное осложнение сахарного диабета. Характеризуется потерей защитных симпато-адреналовых реакций при снижении гликемии, что порой приводит к внезапным потерям сознания и травматизму больных.

Нарушение функции зрачка. При данном варианте автономной нейропатии: имеет место нарушение адаптации зрачка при переходе от света к темноте.

Дифференциальный диагноз диабетической автономной нейропатии

Дифференциальный диагноз диабетической автономной нейропатии проводится с идиопатической ортостатической гипотензией, алкогольной нейропатией, застойной сердечной недостаточностью, Shy-Drager синдромом (ортостатическая гипотензия, признаки паркинсонизма с пирамидальными нарушениями, включающими тремор, ригидность, гиперрефлексию, атаксию, урогенитальная и кишечная дисфункция); с клиническими проявлениями гипотироза; с гиповолемией вследствие плохого гликемического контроля или приема диуретиков, медикаментозной нейропатией (инсулин, вазодилататоры, симпатические блокаторы); иными причинами гастроинтерстициальной и эректильной дисфункции; нейрогенного мочевого пузыря, отека конечностей [49].

Кардиоваскулярная форма. Это наиболее клинически важная и изученная форма автономной нейропатии. Наличие данной формы неврологического осложнения значительно ухудшают прогноз жизни больного СД. Смертность больных, имеющих автономную кардиоваскулярную нейропатию, за 10-летний период составляет 25%, по сравнению с 4% у лиц с СД, не имеющих данного осложнения [11, 23]. Кардиоваскулярная форма делится на: субклиническую, выявляемую только с помощью тестов, и клиническую.

Ортостатическая гипотензия является классическим проявлением кардиоваскулярной автономной диабетической нейропатии и характеризуется слабостью, головокружением, обморочными состояниями, зрительными нарушениями, бледностью кожных покровов. Эти признаки появляются при перемене положения пациента лежа в положение стоя. В некоторых случаях гипотензия остается асимптоматической. Важно проводить дифференциальную диагностику с гипогликемическими состояниями. Гипотензия также может быть спровоцирована приемом лекарственных средств: трициклические антидепрессанты, диуретики, вазодилататоры [49, 55].

У пациентов с сахарным диабетом ортостатическая гипотензия обычно появляется вследствие поражения эфферентных симпатических вазомоторных нервных волокон, главным образом находящихся в сосудах кровоснабжающих внутренние органы. Кроме этого уменьшается кожная, органная и общая сосудистая резистентность, что лежит в основе развития данного нарушения.

В норме в ответ на постуральные изменения повышается плазменный уровень норадреналина, у пациентов же с ортостатической гипотензией этот ответ может быть нарушен, что приводит к падению артериального давления. Снижение сердечного выброса особенно при физической нагрузке, так же может вносить свой вклад в развитие данного осложнения.

Известно, что тахикардия покоя характерна для больных сахарным диабетом. При этом ЧСС в покое 90-100 ударов/мин, может достигать 130 ударов. Более выраженная тахикардия покоя наблюдается у пациентов с поражением парасимпатической нервной системы, в то время как при вовлечении в патологический процесс симпатической системы характерна более низкая ЧСС. В клинической практике принимают во внимание тот факт, что ЧСС снижается/нормализуется при прогрессировании автономной кардионейропатии. Таким образом, единичные оценки ЧСС не могут служить надежным диагностическим критерием.

Наиболее частым и рано появляющимся признаком кардионейропатии является уменьшение вариабельности ЧСС. Фиксированный сердечный ритм (отсутствие ответа на умеренную физическую нагрузку, стресс, сон) является редким симптомом и говорит о «денервации» сердца.

У больных СД без клинических признаков заболеваний сердца, может наблюдаться асимптоматическая вагусная нейропатия сердечно-сосудистой системы. При этом переносимость физических упражнений, ответ ЧСС на физическую нагрузку, сердечный ударный объем – снижены. При присоединении ортостатической гипотензии переносимость физических нагрузок еще более ухудшается. Тяжесть кардиваскулярной автономной нейропатии обратно коррелирует с ЧСС во время физических нагрузок. Перед

тем, как рекомендовать больным СД, занятия физкультурой и спортом необходимо уточнить наличие и тяжесть кардионейропатии.

Безболевая ишемия или безболевого инфаркт миокарда регистрируется в 45-65% случаев диабетической автономной нейропатии по сравнению с 4,1% больных СД, но без признаков нейропатии. Появление ишемических болей служит сигналом для прекращения физической нагрузки. Отсутствие характерных клинических признаков нарастающей ишемии является фактором риска формирования инфаркта миокарда и внезапной смерти. Такие симптомы как развитие необъяснимой усталости, тошнота, рвота, повышенная потливость, аритмия, кашель, одышка может быть начальными проявлениями безболевого инфаркта миокарда.

Необходимо отметить, что наличие автономной нейропатии у больных сахарным диабетом, не исключает присутствие болевой симптоматики при инфаркте миокарда. Боли за грудиной у диабетиков должны оцениваться с позиции возможной ишемии миокарда, если не было найдено другой причины данного симптома.

Механизм развития безболевого ишемии комплексный и не до конца уточнен. В основе - дисфункция кардиальных афферентных нервных волокон и измененный порог болевой чувствительности. Исследование, проведенное с использованием позитронно - эмиссионной томографии (ПЭТ) для измерения церебрального кровотока, как индекса региональной нейрональной активности, показало, что нарушение передачи афферентного сигнала в результате автономной дисфункции связано с падением трансмиссии сигнала от таламуса к фронтальной коре головного мозга. [38]

По результатам DIAD (Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetes), где наблюдалось 1123 пациентов со 2 типом сахарного диабета кардиальная форма автономной нейропатии была четким прогностическим критерием ишемии. [58]

Уровень смертности после перенесенного инфаркта миокарда у диабетиков так же выше, чем у не диабетиков, что объясняется более частым

развитием у них желудочковых аритмий, в результате имеющейся автономной дисфункции. [32]

Наличие левожелудочковой недостаточности может служить ранним признаком автономной нейропатии у больных СД. Даже при отсутствии клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний левожелудочковая недостаточность регистрируется у 60% больных СД. Вначале нарушается диастолическая функция, затем развивается систолическая дисфункция.

Одна из потенциальных причин внезапной смерти может быть тяжелая, но асимптоматическая ишемия, индуцирующая летальные аритмии. Патологически длинный интервал QT, продолжительность, которого регулируется вегетативной нервной системой, так же ассоциирован с повышенным риском фатальных нарушений сердечного ритма [21].

Необходимо отметить, что кардиальная форма автономной диабетической нейропатии не всегда является независимым фактором риска внезапной смерти, так как часто сочетается с тяжелой сердечной недостаточностью на фоне коронарного атеросклероза.

Гастроинтестинальная форма. Поражения отмечаются на всех уровнях гастроинтестинального тракта: пищевод, желудок, тонкий и толстый кишечник. Клинические признаки разнообразны и включают в себя: боли, тошноту, рвоту, мальабсорбцию, недержание стула, запоры, диарею.

Эзофагиальные нарушения встречаются в 75% случаев СД и проявляются разными нарушениями моторики, что предрасполагает к развитию рефлюксной болезни желудка.

Наличие диабетической гастропатии следует исключать при нестабильном течении диабета. Выделяют следующие функциональные нарушения: пилороспазм, снижение моторики желудка и запаздывание эвакуации пищи, гастральная аритмия. В свою очередь органические нарушения проявляются гастропарезом, антральной дилатацией, обструкцией.

Гастральная аритмия наблюдается при снижении вагусной регуляции и преобладании симпатической. Является частой причиной нарушений

перистальтики. Гастропарез встречается у 25% больных СД с автономной нейропатией. О нем свидетельствует наличие пищи в желудке после 8-12 часов голода. При верификации диагноза исключают язвенную болезнь желудка, рак желудка, язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки, гастрит. Даже при незначительных симптомах гастропареза затрудняется продвижение пищи в тонком кишечнике и нарушается всасывание глюкозы, что отражается на эффективности сахароснижающей терапии. В результате происходят неадекватные колебания гликемии, эпизоды постпрандиальной гипогликемии.

Диабетическая диарея встречается у 15-25% больных СД 1 и 2 типа. Предрасполагают к ее развитию нарушения продвижения пищи по кишечнику, рост патогенной микрофлоры, снижение экзокринной панкреатической секреции, мальабсорбция. Характерна ночная диарея. При нарушении функции внутренней запирающей мышцы ануса (*m.sphincter ani internus*) развивается недержание стула.

Запоры - частое проявление автономной нейропатии, отмечающееся в 25-45% случаев СД. Нарушения перистальтики толстого кишечника порой сочетаются с диабетической энтеропатией [21].

При нарушениях вегетативной иннервации желчного пузыря нарушается моторика органа, что ведет к застою желчи и повышает риски развития желчекаменной болезни.

Урогенитальная форма автономной нейропатии. При диабетической автономной нейропатии моторные функции мочевого пузыря изначально не нарушаются, но поражаются афферентные нервные волокна и уменьшается чувствительность, развивается атония [39]. Снижается частота мочеиспусканий. Исподволь мочевой пузырь может увеличиваться более чем в три раза по сравнению с нормой. У некоторых больных СД - достигает уровня пупка, не вызывая при этом дискомфорта [43, 55].

Урогенитальная форма автономной нейропатии порой манифестирует частичной или полной задержкой мочи, что способствует застою мочи и пузырно-мочеточниковому рефлюксу, присоединению инфекции и, как

следствие, прогрессируют тубулоинтерстициальный гломерулонефрит бактериальной природы [1].

При диабетической автономной нейропатией может иметь место пре- и постганглионарная денервация мочевого пузыря. Клинические варианты гипорефлекторного мочевого пузыря у больных СД определяются атонией, гипотонией детрузора и сфинктеров или превалированием относительной гипотонии детрузора или сфинктеров. Из-за преобладающей гипотонии детрузора и ослабления его сокращения нет повышения внутрипузырного давления, достаточного для преодоления сопротивления, оказываемого сфинктером с несколько сниженным или нормальным тонусом, что ведет к полной задержке мочеиспускания при натуживании и большему (до 400 мл) количеству остаточной мочи. Преодоление сопротивления сфинктера и выделение мочи возможно при этом синдроме в основном за счет повышения внутрибрюшного давления при натуживании.

Патологические изменения интрамуральных нервных образований пузыря у больных диабетом напоминают изменения в симпатических ганглиях при данном заболевании и встречаются примерно у 80% больных диабетической полинейропатией. Симптомы нейрогенного мочевого пузыря при диабете включают отсутствие позыва на мочеиспускание, когда в пузыре содержится более 500 мл мочи, наличие остаточной мочи от 100 до 1000 мл и более. Больные жалуются на увеличение интервалов между позывами на мочеиспускание, которое может происходить 1-2 раза в день. Они часто вынуждены напрягаться, чтобы начать и поддерживать мочеиспускание, при этом отмечается слабое истечение мочи.

Диабетическая эректильная дисфункция – одна из причин органической сексуальной дисфункции у мужчин с данным заболеванием. Диагностируется в 35-85% случаев СД и является маркером системного поражения сердечно-сосудистой системы и высоких рисков сосудистых катастроф. Отмечают снижение холинэргической активации эректильного процесса. Нарушается продукция вазодилататоров - оксида азота и простаглицлина.

Ретроградная эякуляция имеет место у 25-32% мужчин с СД. В генезе лежит поражение эфферентных симпатических волокон, нарушается координация работы внутреннего и наружного везикулярных сфинктеров во время эякуляции. Диагноз подтверждает присутствие сперматозоидов в моче [22].

Нарушение функции потовых желез. Кожное кровообращение важно в поддержании потоотделения, температуры тела и заживлении микротравм. В норме артериовенозные шунты способствуют сбросу крови из артериального русла в венозное, минуя капилляры. Шунты поддерживаются в сокращенном состоянии симпатической нервной системой, но в результате развившейся нейропатии это влияние снижается, и шунт открывается, кожный кровоток, таким образом, обедняется. При этом, несмотря на прощупываемый пульс и нормальную кожную температуру, появляются участки ишемии. Характерными признаками является гипергидроз верхней части тела, и снижение потоотделения нижней части тела. Сухая кожа ведет к развитию трещин, которые являются входными воротами для инфекции и возможного развития в последующем гангрены [6, 18].

Бессимптомная гипогликемия. При угрозе развития гипогликемии уровень глюкозы поддерживается выбросом глюкагона и адреналина. Поражение парасимпатической нервной системы приводит к снижению секреции глюкагона, а симпатической – к снижению выброса адреналина, что сопровождается отсутствием характерных предвестников гипогликемии в виде тахикардии, повышенного потоотделения, чувства голода [6, 9, 49]. Хотя необходимо отметить, что после 14-30 лет течения СД чувствительность гепатоцитов к глюкагону значительно снижена и это не обязательно является проявлением автономной нейропатии. Для таких пациентов поддержание гликемии и гликированного гемоглобина в пределах нормы сопряжено с высоким риском развития гипогликемий [9].

Нарушение функции зрачка. Нарушение функции зрачка встречается реже и, как правил, не вызывают значительного дискомфорта у больных [49,

55]. Зрачковый рефлекс - это адаптивная реакция, позволяющая стабилизировать освещенность сетчатки. Проявляется тем, что расширившийся в темноте зрачок быстро сужается на свету. Изменяет величину зрачка мускулатура радужной оболочки. На свету зрачок уменьшается в диаметре за счет парасимпатических нервных волокон, а в темноте - расширяется за счет симпатической регуляции. Нарушение зрачкового рефлекса связано со снижением симпатической активности и проявляется замедленным ответом либо отсутствием ответа на свет. При этом нарушается адаптация в темноте.

Одной из наиболее часто встречающихся форм неврологических осложнений сахарного диабета является симметричная, сенсорная или сенсомоторная полинейропатия [22].

Сенсорная и сенсорно-моторная полинейропатия

Основными проявлениями симметричной сенсорной или сенсорно-моторной полинейропатии являются парестезии, онемение, зябкость и боли в нижних конечностях, а так же - кистях рук. Как правило, отмечаются симметричные нарушения всех видов чувствительности - болевой, температурной, тактильной и вибрационной - в так называемой зоне "носков" и "перчаток". У части больных указанные проявления могут быть выражены слабо. В тяжелых же случаях - характерны усиливающиеся по ночам парестезии, боли, чувство жжения стоп и пальцев рук. При отсутствии внесения корректив в схему лечения СД и отсутствии достижения целевых уровней гликемии и HbA_{1c} - симптоматика нарастает.

В ряде случаев сенсорная нейропатия может быть абсолютно асимптоматической и диагностируется только с помощью специальных методов исследования или уже при наличии образовавшегося язвенного дефекта.

Ранние клинические признаки сенсорной/сенсомоторной полинейропатии. Начальные проявления нейропатии регистрируются в пальцах стоп. В случае проксимального характера прогрессирования процесса появляются признаки снижения чувствительности в пальцах рук. Следует отметить, что дистальные отделы верхних конечностей редко вовлекаются первыми. При дистальной симметричной сенсомоторной полинейропатии поражаются как тонкие немиелинизированные (C), слабо миелинизированные (A δ), так и толстые миелинизированные нервные волокна (A α , A β) [6, 49].

Для нейропатии с преимущественным поражением тонких нервных волокон характерна потеря болевой и температурной (тепловой и холодной) чувствительности. В случае вовлечения в процесс преимущественно толстых волокон - нарушается скорость проведения нервного импульса и снижается или теряется тактильная и вибрационная чувствительности, что в тяжелых случаях может приводить к сенсорной атаксии. Однако следует отметить, что часто

признаки, присущие для поражения тонких нервных волокон, наблюдается раньше, нежели толстых [10, 55].

Более чем у половины больных, имеющих признаки диабетической полинейропатии, присутствует болевая симптоматика. Характерно возникновение болей в состоянии покоя и преимущественно в ночное время, а также - при переутомлении, во время стресса. Обращает на себя внимание то, что при ходьбе боль, как правило, уменьшается, тогда как изменение положение ног - не влияет на ее интенсивность.

Клинические проявления хронической сенсорно-моторной диабетической полинейропатии - боль (чаще всего жгучего характера, усиливается в ночное время); парестезии; гиперестезии; снижение чувствительности – вибрационной, температурной, болевой, тактильной; снижение или выпадение рефлексов; сухость кожи; повышение или понижение температуры; наличие каллюса (омозолелости) в областях повышенного давления.

Острый болевой синдром

Острый болевой синдром при диабетической нейропатии описывается как самостоятельная клиническая единица. Характерны гиперестезии, гипералгезии и аллодиния, когда неболевой раздражитель воспринимается пациентом как болевой. В случае аллодинии больные жалуются на дискомфорт при прикосновении одежды либо одеяла. Не редкость - резкое снижение массы тела. При этом моторные функции сохраняются, а чувствительные страдают незначительно. По мере прогрессирования патологического процесса присоединяется диабетическая амиотрофия [57].

Острый болевой нейропатический синдром при старте инсулинотерапии. Встречается острый болевой нейропатический синдром при старте инсулинотерапии с последующей нормализации гликемии, известный как "**инсулиновый неврит**" или неврит Caravati по имени автора, впервые представившего описание данного явления. Высказывается мнение, что болевая симптоматика связана не с прогрессированием деструктивных процессов, а

наоборот, - регенерацией нервов [50]. Однако подобный вариант неврита описан и при таблетированной сахароснижающей терапии, что связывают с колебаниями гликемии [46].

Диабетическая амиотрофия

Диабетическая амиотрофия развивается чаще у лиц с СД 2 типа в возрасте 50-60 лет. В клинической картине доминирует тяжелая болевая симптоматика, носящая одно- или двусторонний характер, сопровождающаяся атрофией мышц бедра. Уточненные результаты обследования больных с диабетической амиотрофией свидетельствуют о том, что при данной патологии имеет место окклюзия эпинеуральных кровеносных сосудов с развитием некротизирующего васкулита, инфильтрацией нерва гемосидерином и иммунными клетками крови [51].

Изолированные изменения функции моторных нервов встречаются достаточно редко. Сенсорные нарушения почти всегда доминируют в развитии диабетической полинейропатии, но вовлечение двигательных волокон отягощает течение патологического процесса [43]. Как правило, моторная дисфункция начинает развиваться постепенно. Мышечная атрофия затрагивает вначале дистальные отделы нижних конечностей (мелкие мышцы стопы), а затем и проксимальные. Снижаются коленный и ахиллов рефлексы. Прогрессируют нарушения взаимодействия между сгибательными и разгибательными мышцами плантарной и дорзальной поверхностей. Нарастает атрофия межкостных мышц стопы, что ведет к биомеханическим нарушениям и формированию типичных костных деформаций - выступающие головки метатарзальных костей, образование «крючкообразных» пальцев ног (рис.2). Вовлечение автономных нервных волокон ведет к снижению потоотделения - кожа становится сухой, нарастает гиперкератоз. Кожные покровы нижних конечностей приобретают характерный цвет - ярко-розовый или красный. Часто появляются симметричные очаги гиперпигментации на голени и на тыле

стопы вследствие повышенной проницаемости сосудов и отложения гемосидерина - так называемая "пятнистая голень" (рис.3 и 4).

Ногтевые пластинки могут атрофироваться или наоборот утолщаться и деформироваться, что создает благоприятные условия для развития онихомикоза (рис.5). Формируется так называемая "стопа риска", для которой характерно отсутствие защитной чувствительности и формирование остеоартропатии.

Снижение суставной подвижности и костные деформации нарушают нормальную биомеханику стопы. Во время ходьбы увеличивается давление на определенные участки (чаще это передний отдел), что приводит к образованию гиперкератоза, воспалительному аутолизису подлежащих тканей и развитию нейропатических язв, чаще - на подошвенной поверхности стопы и в межпальцевых промежутках (рис.6). Указанные язвы в течение определенного периода времени могут быть безболезненными вследствие сниженной чувствительности, и нередко только присоединение инфекции и развивающийся воспалительный процесс обращают внимание больного на наличие язвенного дефекта. *Именно поэтому раннее выявление признаков диабетической полинейропатии крайне важно для снижения риска язвообразования и проведения реабилитации больных* [2, 46].

Фокальная нейропатия. Наряду с дистальной симметричной сенсорной полинейропатией у больных СД как 1, так и 2 типа может развиваться фокальная нейропатия. Фокальная нейропатия включает в себя краниальную нейропатию (нейропатия черепных нервов), мононейропатию конечностей (верхних или нижних) и торакоабдоминальную нейропатию (радикулопатия).

Указанные варианты фокальной нейропатии с одинаковой частотой возникают у мужчин и женщин старшей возрастной группы при высокой длительности СД и отсутствии коррекции метаболических нарушений [10, 39]. Прогноз чаще благоприятный в тех случаях, когда фокальная нейропатия не ассоциирована с проксимальной нейропатией. Характерно изолированное вовлечение периферических нервов верхних конечностей (радиальный,

медиальный, локтевой нерв), малоберцового нерва нижних конечностей. Начало процесса, как правило, острое. Сопровождается сильными болями. Необходимо отметить, что фокальная нейропатия верхних конечностей у больных СД встречается достаточно редко [6, 43].

Краниальная мононейропатия. При краниальной мононейропатии поражаются чаще глазодвигательный (III-я пара), отводящий (VI-я пара) и лицевой (VII-я пара) нервы, реже – IV-я пара (блоковый нерв). Вовлечение в процесс других краниальных нервов не типично для больных СД.

Наиболее встречаемая форма краниальной нейропатии - это диабетическая офтальмоплегия. Начало, как правило, внезапное, в течение 1-2 дней. В половине наблюдаемых случаев отмечаются болезненные ощущения над и за глазным яблоком, которые на несколько дней предшествуют развитию диплопии и птоза и исчезают при их появлении. Наиболее типичные признаки офтальмоплегии сохраняются нескольких дней, реже недель, далее наступает постепенное улучшение, которое заканчивается полным выздоровлением в течение 3-5 месяцев, не зависимо от качества контроля гликемии.

Мононейропатия нижних конечностей. Мононейропатия нижних конечностей характеризуется развитием болевого симптома и потерей чувствительности на различных уровнях, одновременно с одно- или двусторонней проксимальной мышечной слабостью и атрофией. Манифестация заболевания острая или подострая - больные жалуются на онемение или боль в области передней поверхности бедра, усиливающиеся в ночное время; трудности при ходьбе. Мышечная слабость - наиболее частый и ранний симптом. Коленный рефлекс - снижен или, что встречается чаще - отсутствует. Патологический процесс прогрессирует в течение нескольких недель или месяцев, далее - стабилизируется и постепенно регрессирует.

Порой бывает сложно провести дифференциальную диагностику с дистальной симметричной сенсорной полинейропатией. В таком случае верифицировать диагноз помогает проведение электрофизиологических исследований. Обращают внимание на клинические проявления. При

проксимальной диабетической мононейропатии нижних конечностей нарушения двигательных нервов могут быть асимметричными и возможно спонтанное излечение. В противоположность указанному - в случае дистальной полинейропатии сенсорные или сенсорно - моторные нарушения – симметричны, с течением времени прогрессируют и симптоматика нарастает [39, 55].

Ведущими проявлениями радикулопатии являются боли и парестезии по ходу пораженных корешков нервов. Боли носят опоясывающий характер, локализуются на уровне грудной клетки и/или брюшной стенки (т.н. «корешковый синдром»), усиливаются по ночам. «Корешковый синдром» развивается чаще у больных СД 2 типа. Характерен односторонний процесс. Разрешение происходит примерно в течение 3-х месяцев, хотя может продолжаться и более длительно - до 1,5-2 лет. Парезы, мышечные атрофии и вегетативные дисфункции встречаются значительно реже. В ряде ситуаций необходима дифференциальная диагностика с острым инфарктом миокарда, язвой желудка, холециститом.

Диабетическая хейропатия

Диабетическая хейропатия - симптомокомплекс, включающий хейроартропатию, синдром диабетической руки, синдром ограниченной подвижности суставов. Встречается у 15—30% подростков с СД 1 типа. Рассматривается как один из вариантов диабетической остеоартропатии [2, 55].

Классический признак диабетической хейропатии — «рука праведника». Больного просят сложить ладони вместе, держа предплечья параллельно полу. При диабетической хейропатии ладонные поверхности кистей и соответствующие пальцы правой и левой руки не смыкаются. Раньше всего появляются изменения кожи кистей - становится сухой, восковидной, утолщается и уплотняется. Вначале нарушается разгибание мизинцев, но могут быть поражены все пальцы и суставы.

Диабетическая остеоартропатия

Диабетическая остеоартропатия/стопа Шарко. Наиболее выраженным проявлением диабетической остеоартропатии является сустав или стопа Шарко [2, 6, 24] (рис. 7, 8, 9, 10). Для данного варианта остеоартропатии характерно увеличение поперечного размера стопы, поперечное и продольное плоскостопие, нарастание деформации голеностопного сустава. Следует отметить, что изменения конфигурации стопы могут быть как односторонними, так и двусторонними. Возможно поражение коленного или локтевого суставов. Могут появляться нейропатические отеки, в генезе которых важную роль играет прогрессирующая эндотелиальная дисфункция и микроангиопатии, при которых увеличивается проницаемость сосудистой стенки, появляется отек и гипоксия нерва. Характерны нарушения реологических параметров и гемостаза, повышены агрегация и адгезия тромбоцитов и эритроцитов, увеличена вязкость крови [6, 55]. Образуется множество артериовенозных шунтов, которые, тем не менее, не играют большой роли в улучшении кровоснабжения нерва. Отеки появляются на нижних конечностях и усиливаются к вечеру. Верификации диагноза помогает исключение иных причин отеков и клинико-инструментальное подтверждение наличия диабетической нейропатии [7, 10, 15].

Имеют место клинико-патогенетические особенности формирования периферической нейропатии в детском и подростковом возрасте. Так двигательные нарушения предшествуют сенсорным (снижение ахилловых и коленных рефлексов при отсутствии заметных сенсорных нарушений), болевой синдром нередко отсутствует, а вибрационная чувствительность страдает в последнюю очередь. Характерно более раннее появление хейропатии [6].

Синдром диабетической стопы. Диабетическая полинейропатия является одним из компонентов синдрома диабетической стопы, который определяется как комплекс патологических изменений периферической нервной системы, макро- и микроциркуляторного русла, наличия характерной остеоартропатии. Синдром диабетической стопы (СДС) остается одной из

наиболее частых причин развития язвенно-некротических процессов у больных СД.

Впервые синдром диабетической стопы был выделен как самостоятельная нозологическая единица в 1987 году в докладе исследовательской группы ВОЗ по сахарному диабету (Женева) [4, 7]. В клинической практике наиболее распространена классификация СДС, предложенная на 1-ом международном симпозиуме по диабетической стопе в 1991 году (Нидерланды) [2, 7, 39, 43]. Выделяют нейропатическую форму СДС, ишемическую и смешанную – нейро-ишемическую.

Наряду с вышеуказанной классификацией - для полноты оценки клинических проявлений СДС используют классификацию д-ра Вагнера, оценивающую глубину язвенного дефекта. Согласно данной классификации выделяются следующие стадии: 0-ая стадия – имеет место только риск развития СДС; 1-ая стадия - поверхностная язва, 2-ая - вовлечение подкожной жировой клетчатки, дно язвы располагается на сухожилии, есть признаки местного воспаления; 3-ья стадия - глубокая язва, с развитием абсцесса или остеомиелита; 4-ая - гангрена стопы или отдельного пальца; 5-ая стадия - обширная гангрена [2, 6, 55].

Необходимо дифференцировать нейропатическую форму диабетической стопы от ишемической, что важно для правильности выбора дальнейшей тактики лечения. Впрочем, при длительном течении сахарного диабета чаще встречается смешанная или нейро-ишемическая форма СДС.

Ишемическая форма СДС. Для ишемической формы СДС характерна бледная иногда цианотичная, холодная кожа нижних конечностей с дистрофическими изменениями в виде выпадения волос. Гиперкератоз и разрыхление ногтевых пластинок часто приводят к развитию онихомикоза. Пульсация на артерии *dorsalis pedis* отсутствует, а при прогрессировании процесса – далее и на *a. tibialis* и *a. poplitea*, что является важным дифференциально-диагностическим признаком данной формы СДС. Следует обратить внимание, что наряду с вышеуказанными изменениями значительного

снижения чувствительности, как правило, не наблюдается. Истонченная кожа при нарушениях ее целостности и снижения барьерной защитой, подвержена присоединению инфекции (грамм-положительная и грамм-отрицательная флора, анаэробы). Язвенные дефекты при ишемической форме СДС локализуются на кончиках пальцев и в области пяток, т.н. акральные некрозы (рис.11,12). Характерна резкая болезненность язвенных дефектов.

Диагностика диабетической нейропатии.

Диагностические мероприятия направлены, с одной стороны, - на оценку общесоматического состояния больного СД и уровню компенсации метаболических нарушений, длительности их существования, а с другой - на верификацию поражения (вовлечения в процесс) нервной системы исходя из общепризнанного определения диабетической полинейропатии (наличие симптомов и/или объективных признаков поражения периферических нервов у лиц с сахарным диабетом при отсутствии других причин).

Не у всех больных СД поражение периферической нервной системы обусловлено именно сахарным диабетом, то есть, «диагноз диабетической нейропатии – это диагноз исключения» [6, 57]. С другой стороны, диабетическая нейропатия может быть диагностирована и у больных СД без каких-либо клинических проявлений. Для верификации диагноза обязательным является выявление объективных признаков поражения периферического отдела нервной системы. Наличие признаков и/или симптомов, свидетельствующих о поражении периферического отдела нервной системы у лиц с сахарным диабетом с учетом исключения других причин нейропатии (прежде всего - недостаточности фолатов, витамина В12, гипотироза, почечной недостаточности) [7, 55].

Отсутствие симптомов нейропатии не является основанием для исключения диагноза, но и диагноз диабетической нейропатии не может быть установлен при наличии одного единственного симптома или признака. Согласно современным рекомендациям необходимо минимум два неврологических нарушения (симптомы, изменение скорости распространения возбуждения по нервному волокну, сдвиги по данным количественных сенсорных или автономных тестов) для постановки диагноза диабетической нейропатии [2, 7, 23].

Минимальный объем обследования на первом этапе включает сбор анамнеза и выполнение клинико-лабораторных исследований: гликемия (натощак, в течение дня – до еды, через 2 часа после еды, перед отходом ко

сну), общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с обязательным определением липидных параметров, включая триглицериды, Хс ЛПВП, Хс ЛПНП, Хс ЛПОНП; уровень гликированного гемоглобина, определение величины микроальбуминурии при отсутствии протеинурии и лейкоцитурии в общем анализе мочи. Обязательны – ЭКГ, осмотр глазного дна с использованием щелевой лампы и расширением зрачка.

Качество контроля гликемии и липидных параметров. Имеет существенное значения для минимизации прогрессирования диабетической нейропатии. Изменение уровня гликированного гемоглобина на 1% ассоциируется с отклонением скорости распространения возбуждения/СРВ на 1,3 м/с. Обязательно достижение целевых уровней HbA_{1c} <6.5-7.0%; уровня триглицеридемии менее 1.7 ммоль/л; ХсЛПНП менее 2.6 ммоль/л (у лиц группы риска – менее 1.8 ммоль/л) ХсЛПВП более 1,15 ммоль/л - у мужчин и 1,20 ммоль/л – у женщин.

Кардиальная форма автономной нейропатии.

Автономные функциональные тесты позволяют выявить кардиальные осложнения на ранних, бессимптоматических стадиях, что весьма важно для дальнейшего прогноза жизни пациентов.

Для верификации кардиальной формы автономной нейропатии, в частности нарушения симпатической иннервации, наиболее доступным методом в рутинной практике является ортостатическая проба [6]. В ходе данной пробы определяют разницу АД и пульса в положении лежа и стоя, а так же оценивают субъективные ощущения обследуемого. В норме – изменения пульса и АД незначительны: частота пульса возрастает не более чем на 20 уд/мин, систолическое давление кратковременно снижается (в первые 1-2 мин), а диастолическое повышается за время пробы не более чем на 10 мм рт ст. Снижение АД более чем на 30 мм рт ст при перемене положения тела с горизонтального на вертикальное оценивается как положительная проба.

Диагностика недостаточности парасимпатической иннервации сердца осуществляется с помощью пробы Вальсальвы. Данная проба проводится в

стандартных условиях. Пациент сидя дует в мундштук. Давление в мундштуке должно поддерживаться на уровне 40 мм.рт.ст. в течение 15 секунд (не менее). Проводится регистрация ЭКГ. Определяют отношение самого длинного интервала RR к самому короткому. Соотношение менее чем 1,20 оценивается как патологическое. Не отмечено корреляции с возрастом пациента. Проба проводится для выявления вариабельности сердечного ритма.

У здоровых пациентов ЧСС изменяется одновременно с частотой дыхания: увеличивается во время вдоха и снижается во время выдоха (т.н. респираторная аритмия, которая регулируется парасимпатической нервной системой). Исчезновение респираторной аритмии является ранним признаком поражения *p.vagus*. Во время теста проводится регистрация ЭКГ при глубоком дыхании больного. Рассчитывается разница между самой высокой и самой низкой ЧСС. Величина менее 10 ударов/мин расценивается как патологическая. На результаты теста влияет возраст больного, поскольку вариабельность частоты сердечных сокращений снижается с возрастом [6, 57].

В диагностические алгоритмы желательно включать: холтеровское мониторирование ЭКГ (разница между *max.* и *min.* ЧСС в течение суток), эхокардиографические исследования, суточное мониторирование АД (отсутствие ночного снижения АД) [7].

Гастроинтестинальная нейропатия. Диагностика гастроинтестинальной нейропатии проводится по соответствующим клиническим протоколам, включающим фиброгастроуденоскопию, рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта с двойным контрастированием, ультразвуковое исследование, колоноскопию, выполняют функциональные тесты (внутрижелудочную pH-метрию, фракционное исследование желудочного содержимого). В ряде ситуаций моторную функцию желудка исследуют радиоизотопными методами. При необходимости выполняют панкреатические функциональные тесты, включая прямые (базальная и стимулированная секретинном секреция бикарбонатов, содержание ферментов – амилазы, липазы, трипсина) и непрямые (бензоил-тирозил-

парааминобензойный тест, тест с флуоресцеиндилауратом, копрологический иммуноферментный анализ на эластазу I); функциональные тесты для оценки всасывания в тонком кишечнике. Применяют манометрические методы (манометрия пищевода, аноректальной зоны). Выполняют микробиологические, гистологические, иммунологические (для верификации геликобактера, исключения целиакии) исследования.

Автономная нейропатия и урогенитальная патология. При нейропатии мочевого пузыря определяют сонографически объем остаточной мочи (наличие остаточной мочи является основанием для обращения к урологу). Наряду с общеклиническими лабораторными исследованиями (общие анализы мочи, 3-х стаканная проба, посевы мочи на стерильность и др.) выполняют УЗИ почек и мочевыводящих путей, предстательной железы, доплерсонографическое исследование сосудистого русла, проводят экскреторную урографию, цистоскопию, уродинамические исследования [30, 40].

Диагностика диабетической полинейропатии включает обязательный осмотр нижних конечностей, при этом оценивают неврологический статус и состояние артериального кровотока. При наличии язвенно-некротических дефектов проводят посев бактериального отделяемого с целью определения спектра микрофлоры и ее чувствительности для выбора адекватной антибактериальной терапии.

Для выявления костных деформаций, остеомиелита, участков деструкции кости или спонтанных переломов мелких костей выполняется рентгенографическое исследование. Р-графию пораженной конечности проводят, как правило, в 2-х проекциях (прямой и боковой). Рентгенологические признаки остеопороза появляются только при потере более 30% костной массы, поэтому начальные стадии верифицируют с помощью денситометрического исследования.

К Р-графическим признакам остеомиелита относят явления периостита, при прогрессировании процесса появляется выраженный очаг

деструкции с сопутствующей секвестрацией. Отсутствие костной патологии на рентгенограмме не исключает наличия остеомиелита и при подозрении требуется R-графический контроль через 2-4 недели. Дополнительно возможно проведение сцинтиграфии костей стопы мечеными Технецием – 99. Наиболее часто развивается остеомиелит фаланг пальцев стоп и плюсневых костей как осложнение существовавшего ранее язвенного дефекта или как следствие травмы [3].

С 1998 г., когда в Сан-Антонио был предложен интернациональный консенсус стандартизированных методов для верификации диабетической полинейропатии, существенных дополнений не появилось [10]. Рекомендуемый диагностический алгоритм включает оценку клинических симптомов и клиническое обследование, морфологические и биохимические анализы, электродиагностическое обследование (скорость проведения импульса по нерву), количественные сенсорные тесты и автономные функциональные тесты.

В мире общепризнаны шкалы симптомов нейропатии - NSS (Neuropathy Symptom Score) и признаков нейропатии - NDS (Neuropathy Disability Score), которые используются при диагностике диабетической полинейропатии [2, 6, 55].

Оценка шкалы симптомов (NSS): жжение, нечувствительность (онемение) или ощущение "ползания мурашек" = 2; утомляемость, судороги или болезненность = 1. Распространение: стопы = 1; икроножные мышцы = 1; другое = 0. Усиление ночью = 2; день или ночь = 1; дневное время = 0; пробуждение ото сна = 1. Снижение: при ходьбе = 2; стоя = 1; сидя или лежа = 0. *Сумма баллов составляет значение шкалы:* 3-4 = незначительная симптоматика; 5-6 = умеренная симптоматика; 7-9 = тяжелая симптоматика.

Оценка шкалы признаков (NDS): коленный рефлекс; вибрационная чувствительность; болевая чувствительность; температурная чувствительность. Рефлексы: нормальные (=0); усиливаются (=1); отсутствуют (=2) с каждой стороны.

Сенсорная (тактильная) чувствительность - присутствует (=0); снижена либо отсутствует (=1) с каждой стороны. Сумма баллов: 3-5 = незначительные признаки; 6-8 = умеренные признаки; 9-10 = тяжелые признаки нейропатии.

Минимальными критериями для диагностики диабетической полинейропатии согласно NSS и NDS являются: умеренные признаки с или без симптомов ($NDS = 6-8 + NSS \geq 0$); незначительные признаки с умеренными симптомами ($NDS = 3-5 + NSS = 5-6$).

Исходя из клинических проявлений, различают следующие стадии дистальной диабетической нейропатии (международное руководство по амбулаторному ведению диабетической нейропатии, 1995г.):

0. Нет нейропатии. Симптомы и признаки отсутствуют;

1. Асимптоматическая нейропатия:

1А - $NSS = 0$, нормальный коленный рефлекс;

1Б - $NSS = 0$, сниженный коленный рефлекс.

2. Симптоматическая нейропатия:

2А - $NSS \geq 1$, нормальный коленный рефлекс

2Б - $NSS \geq 1$, сниженный коленный рефлекс

3. Выраженная нейропатия.

Порог вибрационной чувствительности определяют при помощи неврологического градуированного камертона 128 Гц или биотензиометра. Исследование проводят в стандартных точках: основание большого пальца, латеральная поверхность первой плюсневой кости) и (медиальная) внутренняя лодыжка [6].

Вибрационная чувствительность снижена, если больной перестает ощущать вибрацию, когда значение шкалы камертона соответствует 6 УЕ и ниже. Снижение порога вибрационной чувствительности, многими исследователями отмечается как наиболее прогностически неблагоприятный признак [2]. Но необходимо учитывать, что порог вибросенситивности с возрастом снижается [21].

Возраст	Норма	Нарушения вибрационной чувствительности
До 40 лет	6-8	Ниже 6
После 40 лет	5-8	Ниже 5

Температурную чувствительность определяют чередованием прикосновений теплого и холодного предмета к соседним областям большого пальца, тыла стопы, внутренней лодыжки, голени и колена. Для этого может быть использован специальный прибор ТИП-ТЕРМ/thip-term либо неврологический молоточек. Пациент должен ощущать разницу температур во всех точках, при снижении чувствительности надо указать уровень, с которого пациент начинает определять эту разницу [7, 10].

Болевая чувствительность и способность различать тупое и острое воздействия исследуется с помощью тупой иглы либо специальных приборов типа Neuropen, Pin-wheel - от внутренней поверхности кончика большого пальца до внутренней поверхности колена. При нарушенной чувствительности необходимо указывать уровень, с которого больной перестает различать прикосновения тупого и острого прикосновения.

Тактильная (защитная) чувствительность определяется с помощью монофиламента/Monofilament, который при прикосновении оказывает стандартное давление 10 г. Исследование проводится на подошвенной поверхности пальцев и в области проекции головок плюсневых костей. Не рекомендуется выполнять оценку тактильной чувствительности в местах ороговения кожи.

Проприоцептивная чувствительность (чувство положения) оценивается в положении больного лежа с закрытыми глазами. При этом пассивно сгибается стопа.

Нейромиография. Данное исследование проводится с целью получения наиболее объективной информации о состоянии крупных миелинизированных нервных волокон [6, 18, 49].

Биопсия икроножного нерва. Биопсия икроножного нерва проводится для диагностики атипичных форм нейропатии, а также в ряде клинических исследований для оценки эффективности патогенетической терапии нейропатии [39].

Биопсия кожи. Биопсия кожи позволяет уточнить морфологические изменения, количественно отражающие состояние иннервации кожи мелкими нервными волокнами. Данная методика имеет высокую чувствительность - изменения выявляются даже у лиц с нарушением гликемии натощак или нарушением толерантности к глюкозе, а также в случаях СД без признаков поражений нервной системы по данным нейромиографии и количественных методов оценки чувствительности. Поскольку количество материала слишком мало для прямого исследования нервов (3 мм - диаметр инвазивного отверстия для биопсии) – суть данной методики - окраска на основе связывания антитела с пан-аксональным маркером - протеиновым генным продуктом 9.5 (PGP 9.5) [39, 55].

Ядерно-магнитный резонанс. Используется для оценки степени вовлечения спинного мозга в развитие изменений периферической нервной системы. Изменения в области спиноталамического тракта и таламуса регистрируются даже при субклинической стадии нейропатии [55].

Для оценки состояния *моторного отдела нервной системы* проводят определение ахилловых и коленных рефлексов с помощью неврологического молоточка. Конечность должна быть расслаблена. Коленный рефлекс вызывается ударом молоточка ниже коленной чашечки, по *lig.patellae*, при этом происходит разгибание голени. Рефлекс отсутствует, если разгибания не происходит. Ахиллов рефлекс вызывается ударом молоточка по ахиллову сухожилию, при этом происходит сгибание стопы, в случае нормального рефлекса.

Электродиагностические методы (электромиография).

Электрофизиологические исследования регистрируют скорость проведения нервного импульса по чувствительным и двигательным волокнам периферической нервной системы. Это наиболее достоверный способ диагностики диабетической нейропатии [6, 7, 10].

Диабетическая амиотрофия. При верификации диагноза учитывают особенности клинической симптоматики (тяжелая болевая симптоматика, носящая одно- или двусторонний характер, сопровождающаяся атрофией мышц бедра), пожилой возраст больных и наличие 2 типа СД. В результате нейрофизиологического обследования выявляют изменения амплитуды М-ответа, снижение скорости проведения по n. quadriceps [6, 55].

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия. Во всех случаях быстрого прогрессирования полинейропатии проводят дифференциальную диагностику с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией. На настоящий момент отсутствуют четкие дифференциально-диагностические критерии [5, 15, 23].

Лечение

На сегодняшний день общепризнанно, что основным патогенетически оправданным и клинически подтвержденным методом профилактики и коррекции диабетической полинейропатии является достижение и поддержание оптимального гликемического контроля ($HbA1c < 6.5-7.0\%$) и нормализация липидных параметров [34, 45]. Патогенетическая терапия диабетической нейропатии находится в стадии активного изучения и разработки. Лечебные мероприятия включают метаболическую, симптоматическую и вазоактивную терапию [52].

Сахароснижающая терапия. К сожалению, в реальной клинической практике идеальная компенсация углеводного обмена, поддерживаемая в течение длительного периода времени, имеет место лишь у небольшого числа больных СД [44, 33]. Качество гликемического контроля более эффективно как предупреждающее, нежели как лечебное средство, что связано с феноменом «метаболической памяти» [39, 41]. Не смотря на то, что достижение компенсации диабета не всегда позволяет снизить дальнейшее прогрессирование диабетических осложнений со стороны нервной системы, достижение целевых уровней гликемии, гликированного гемоглобина и липидных параметров – обязательное условие патогенетической терапии диабетической нейропатии.

Снижение активности парасимпатической нервной системы усиливает липолиз, увеличивая концентрацию свободных жирных кислот и усугубляя инсулинорезистентность. Метформин, улучшая чувствительность к инсулину, снижая феномен инсулинорезистентности, опосредованно понижает уровень свободных жирных кислот, при этом происходит улучшение симпатической активности и нормализуется симпатовагусный баланс. [28,29]

Коррекция липидных нарушений. Для достижения целевых уровней липидных параметров наряду с модификацией образа жизни используют лечение ингибиторами ГМГ-Ко-А редуктазы – статинами и дериватами

фибровой кислоты - фибратами (фенофибратом), препаратами омега-3-ненасыщенных жирных кислот.

Эффект фенофибрата наиболее очевиден у больных СД 2 типа с высокой триглицеридемией и низким уровнем ХсЛПВП. Молекулярные механизмы действия фенофибрата – активация транскрипции генов пероксисом пролифератор-активированных рецепторов- α (PPAR- α), что в свою очередь запускает экспрессию генов, отвечающих за метаболизм жирных кислот и частиц, богатых триглицеридами - стимулирует активность липопротеиновой липазы, увеличивает синтез антиатерогенных белков апо-А-1 и апо-А-2 (ЛПВП). В итоге снижаются продукция ЛОНП и уровень триацилглицеролемии.

В диабетологической практике используют различные микронизированные формы фенофибрата (200 мг либо 145 мг 1 раз в сутки). Пятая генерация фенофибрата 145 мг, микронизирован в виде наночастиц (принимается 1 раз в сутки не зависимо от пищи).

Результаты исследования FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), позволили оценить плеiotропные эффекты фенофибрата, Лечение фенофибратом снижало прогрессирование полинейропатии на 48% и на 38 % уменьшилось количество ампутаций нижних конечностей по причине диабетической стопы.

При выборе гиполипидемической терапии у больного СД принимают во внимание его клинический статус, особенности метаболических нарушений и сосудистые риски, учитывают достоинства каждой группы препаратов, возможность их комбинации в малых дозах для достижения целевых уровней липидных параметров [1, 49].

Гиполипидемическое действие статинов связано со снижением уровня общего холестерина за счет ХсЛПНП. Снижение уровня ЛПНП является дозозависимым. Статины не влияют на активность липопротеиновой и гепатической липаз, не оказывают существенного влияния на синтез и катаболизм свободных жирных кислот, поэтому их влияние на уровень триацилглицеролов – вторично. Принимают во внимание позитивные

плейотропные эффекты статинов на функцию эндотелия, сосудистую стенку, реологические свойства крови. Учитывают антипролиферативные качества данной группы препаратов.

Статины реализуют свои эффекты через ингибирование активности ГМГ-КоА-редуктазы, что приводит в конечном итоге к снижению внутриклеточного содержания холестерина, компенсаторному повышению активности рецепторов ЛПНП и соответственно - ускорению катаболизма холестерина ЛПНП. В диабетологической практике применяют препараты статинов разных поколений. Титрацию дозы начинают с минимальной, далее - используют средние суточные дозы, контролируют биохимические параметры крови (трансаминазы) и мониторируют возможные побочные реакции. Статины 1-ого поколения – ловастатин (10-20-40-80 мг/сутки), симвастатин (10-40-80 мг/сутки), правастатин (10-40 мг/сутки); 2-ого – флувастатин (20-40-80 мг/сутки), 3-его – аторвастатин (10-80 мг/сутки), церивастатин и 4-ого - питавастатин, росувастатин (10-40 мг/сутки).

Препараты омега-3-ненасыщенных жирных кислот все шире используются в клинической диабетологии (омакор 1000 мг 1 раз/сутки – длительно). Принимают во внимание позитивные эффекты на реологические и липидные параметры крови, учитывают противоаритмическое и неспецифическое противовоспалительное действие данного препарата.

Ингибиторы альдозоредуктазы. Ингибиторы альдозоредуктазы редуцируют метаболизм глюкозы через полиоловый путь, блокируя накопление сорбитола и фруктозы в тканях. Первые клинические исследования по оценке эффективности ингибиторов альдозоредуктазы стали проводиться четверть века назад, однако на настоящий момент не получено убедительных доказательств высокой эффективности этих препаратов наряду с высокой гепатотоксичностью. Аминогуанидин продемонстрировал прекрасный лечебный эффект в экспериментальных работах на животных, но никогда не использовался у людей из-за токсичности. Единственный представитель

ингибиторов альдозоредуктазы - Эпалрестат разрешен для клинического применения только в Японии [8].

Ростовые факторы. Поскольку патогенез диабетической нейропатии связан с потерей *vasa nervorum* на фоне дефицита факторов роста, нейропептидной субстанции Р и кальцитонин-ген-подобного пептида. На настоящий момент апробируются технологии трансфекции гена васкулярного эндотелиального фактора роста в мышцу больного сахарным диабетом [35, 55].

В эксперименте получены обещающие результаты в ситуации температурной гипоальгезии с применением в течение 2-х недель панкреатического цитокина - островкового неогенез-ассоциированного пептида [54, 52].

Ингибиторы протеинкиназы С. Завершены многоцентровые исследования по применению ингибитора изоформы РКС-β при диабетической нейропатии (*riboxistaurin*). Получены обещающие результаты положительного влияния на функциональное состояние периферической нервной системы. Это новое направление в патогенетической терапии диабетической нейропатии, поскольку внутриклеточная гипергликемия повышает уровень диацилглицерола, который в свою очередь активирует образование РКС, что ведет к нарушению экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота и сосудистого эндотелиального фактора роста [12, 53].

Иммунная терапия. Проводится у части больных СД и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией, множественной моторной полинейропатией, васкулитами, моноклональной гаммапатией, автономной нейропатией с антинейрональными аутоантителами. Внутривенное введение иммуноглобулина или глюкокортикоидов в высоких дозах выполняют в специализированных центрах. Из иммуносупрессантов помимо глюкокортикоидов (метилпреднизолон) используют азатиоприн.

С-пептид. Клинические исследования по подтверждению эффективности препаратов С-пептида при диабетической полинейропатии – не завершены. Получены предварительные позитивные данные [16].

Антиоксиданты. Общеизвестен вклад окислительного стресса и нарушений в системе антиоксидантной защиты в развитии диабетической нейропатии [39, 59]. Исследования по оценке эффективности наиболее действенного антиоксиданта – α -липоевой (тиоктовой) кислоты – продемонстрировали высокие потенциальные возможности препаратов данной группы.

На Международной конференции в Сант-Пауло (Миннесота) были впервые сформулированы требования к препарату для лечения диабетической нейропатии: воздействие на патогенез заболевания, уменьшение выраженности симптомов нейропатии и положительные эффекты на функции нервов [6, 41, 42]. Этим критериям соответствуют препараты липоевой/тиоктовой кислоты [60].

Тиоктовая кислота была разрешена к применению 40 лет назад для лечения отравлений тяжелыми металлами и бледной поганкой. Тогда же появились сообщения об эффективности этого препарата при диабетической нейропатии. Тиоктовая кислота рассматривается как поглотитель свободных радикалов, является звеном эндогенной антиоксидантной системы организма, а также - кофактором ряда метаболических процессов в организме; усиливает эндоневральный кровоток, предотвращая ингибирование NO-синтазы. Лечение липоевой/тиоктовой кислотой приводит к улучшению метаболизма нервной ткани, предупреждая ишемическое повреждение, ускоряет процесс проведения импульса по нерву и нормализует уровни глутатиона [55]. Назначение α -липоевой кислоты улучшает чувствительность к инсулину, снижая периферическую инсулинорезистентность и ингибируя глюконеогенез в печени [60].

Эффективность тиоктовой/липоевой кислоты была подтверждена несколькими рандомизированными исследованиями. Впервые в ходе исследования ALADIN (Alfa-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) была показана эффективность краткосрочного парентерального введения α -липоевой кислоты при диабетической периферической нейропатии [52]. Трехнедельная терапия тиоктовой кислотой в дозе 600 мг/сут, согласно полученным результатам,

способствует клиническому регрессу основных проявлений диабетической полинейропатии. Исследование ALADIN II оценило эффективное влияние длительного (2 года) орального применения липоевой кислоты при сахарном диабете 1 или 2 типа, а исследование DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) доказало клиническую эффективность α -липоевой кислоты у больных СД и кардиальной автономной нейропатией [60]. Рекомендуемая схема применения препарата: инфузионное введение препарата в дозе 600 мг/сут внутривенно капельно на 150,0 мл 0,9% раствора NaCl в течение 3 недель (с перерывами в выходные дни) и последующим пероральным приемом препарата в течение 2-3 месяцев по 600 мг/сут. Учитывая особенности всасывания таблетированных форм α -липоевой кислоты в кишечнике и его фармакокинетические свойства, принимать таблетки рекомендуется за 30 мин до приема пищи. Альтернативная схема: начальная терапия - 600 мг α -липоевой кислоты 3 раза в день per os на протяжении 3-х недель, далее переход на поддерживающую терапию – по 600 мг/день утром натощак в течение 2-3 месяцев (исследование ORPIL) [52]. *Все исследования были проведены с использованием препарата **Тиоктацид 600 Т, Тиоктацид БВ. «MEDA Pharma GmbH & Co.KG» (Германия).**

В комплексной терапии диабетической полинейропатии используют модифицированные формы витаминов группы В, обладающие нейротропной активностью (В1, В6, В12). Применяемые до недавнего времени водорастворимые формы витамина В1 (тиамина), В6 (пиридоксина) и В12 (цианкобаламина), отличались неэффективностью при рассматриваемой патологии. Дополнительные перспективы в лечении диабетической нейропатии появились с разработкой жирорастворимых лекарственных форм витаминов группы В. Новое поколение витаминных препаратов группы В обладает большей биологической доступностью и верифицированным клиническим эффектом у больных диабетической нейропатией [52].

Бенфотиамин - жирорастворимое пролекарство. После всасывания превращается в тиамин, а затем - в биологически активную коферментную

форму, которая обеспечивает энергоснабжение нерва. Высокая биодоступность бенфотиамина обусловлена его липофильностью. Рекомендуемая схема применения препарата: по 1-2 (150-300 мг) драже с достаточным количеством воды (курс 30 – 40 дней).

Комплексный препарат 100 мг бенфотиамина + 100мг пиридоксина - по 1 драже до 3-х раз/день в течение 1 месяца. Другая форма препарата - раствор по 2 мл в ампуле (100 мг бенфотиамина + 100мг пиридоксина + 1000 мкг цианокобаломина): при выраженном болевом синдроме по 2 мл в день (глубоко в мышцу), при затухании обострения и легких формах – 1 инъекция 2-3 раза в неделю, далее - 1 драже в день. Применяют метаболит цианокобаломина - оксикобаламин (500 -1000 мкг/сутки, 8 – 14 инъекций).

Вазоактивная терапия. Не является общепризнанной, тем не менее, в практической диабетологии используется, учитывая сочетанный генез осложнений сахарного диабета. В ряде ситуаций применяют ингибитор фосфодиэстеразы - пентоксифиллин, препараты комплексного противоишемического и нейропротекторного действия - депротеинезированные гемодериваты крови телят, препараты из группы гепариноидов.

Пентоксифиллин улучшает капиллярный кровоток и микроциркуляцию, снижает агрегацию тромбоцитов и вязкость крови, уменьшает экспрессию провоспалительных цитокинов [1, 2]. Используемые схемы применения препарата: внутривенно капельно по 200-300 мг/сутки на 150,0 мл 0,9% раствора NaCl либо пероральные ретардные формы по 400-600 мг 2 раза в сутки после еды.

Из препаратов с комплексным противоишемическим и нейропротекторным действием используют депротеинезированные гемодериваты крови телят. Данные средства применяют при диабетической энцефалопатии (нейропротекторный и иноотропный эффект), синдроме диабетической стопы (воздействие на неврологический и сосудистый пути патогенеза. Рекомендуемая схема применения препарата при диабетической энцефалопатии и полинейропатии: актовегин по 10 – 20 мл (400 – 800 мг)

внутривенно капельно в течение 10-14 дней, далее по 1 драже 3 раза в день не мене 20 дней (3-4 курса/год, либо без перерыва - в зависимости от динамики процесса). При синдроме диабетической стопы: 800-2000 мг в/в капельно 10-14 дней и дальнейший прием таблетированных форм. При наличии язвенного процесса – применяют наружные гелевые водорастворимые формы.

Из группы гепариноидов используют гликозаминогликан сулодексид [1, 2]. Данный препарат применяют у больных диабетической нейропатией и протеинурическими стадиями нефропатии, пре- и пролиферативными стадиями ретинопатии. Механизм действия гликозаминогликана сулодексида основан на антитромботической активности (подавление фактора Ха и тромбина) и фибринолитическом действии (повышение уровня активатора плазминогена тканевого типа и уменьшение - ингибитора тканевого активатора плазминогена). Препарат уменьшает вязкость крови, снижает содержание фибриногена в плазме, величину триглицеридемии и подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток субэндотелия (600 ЛЕ/1 ампула/день внутримышечно в течение 20 дней, далее по 250 ЛЕ/1 капсула 2 раза/день после еды в течение 30-40 дней; 2-3 курса/год).

Используют препараты нейрометаболического действия с ноотропным эффектом [1]. Ипидакрин - улучшает проведение по нервному волокну периферической и центральной нервной систем. Рекомендуемая схема: внутримышечно 1,0 мл (1,5%) 1 раз в сутки 10-20-30 дней; затем в таблетках 20-40 мг 2-3 раза/сутки 30-40 дней (курсы повторяют через 1-2 месяца).

Автономная диабетическая нейропатия

Вегетативная диабетическая нейропатия. Лечение вегетативной диабетической нейропатии зависит от ее клинической формы и носит симптоматический характер [6, 41].

Ингибиторы АПФ способствуют вазодилатации, предотвращая образование ангиотензина II (вазоконстриктор, стимулирующий секрецию альдостерона, и повышает симпатическое влияние) из ангиотензина I, кроме того, влияя на кинин-калликреиновую систему, препятствует распаду брадикинина. Использование данных препаратов позволяет улучшить исходы кардиальной формы автономной нейропатии.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II обладают сродством к подтипу AT₁ – рецепторов ангиотензина II, через которые реализуется действие ангиотензина II. Предполагается, что данная группа препаратов может улучшать нервную функцию, усиливая кровоснабжения нерва и ингибирование симпатической нейротрансмиссии, индуцированной ангиотензином II. Было показано снижение вариабельности сердечного ритма у диабетиков при приеме 100 мг/день лозартана [31].

Тиазидоподобные диуретики (индапамид). Имеют преимущество в использовании у больных сахарным диабетом перед другими диуретиками т.к. обладают метаболической нейтральностью, нефро- и кардиопротективным действием.

Блокаторы альдостерона. Альдостерон влияет на автономную нервную систему - активизируя симпатическую и ингибируя парасимпатическую, нарушает барорефлекторный ответ. Спиринолактон, блокатор рецепторов альдостерона, показан при хронической сердечной недостаточности. Данные по использованию этой группы препаратов для нормализации нарушенной вариабельности сердечного ритма у диабетиков достаточно противоречивые [14].

Блокаторы кальциевых каналов. Ингибируют ток ионов кальция через кальциевые каналы L-типа клеточных мембран гладкой мускулатуры сердца и сосудов, способствуя снижению мышечного тонуса сосудов, уменьшая сократительную способность миокарда, подавляя проведение электрических импульсов в сердце. Препараты дефинилалкиламинового ряда (верапамил) в большей степени снижают симпатическую активность и назначение их в комбинации с β -блокаторами повышает риск возникновения нарушений проводимости. В таких случаях необходимо использовать антагонисты кальция дегидроперидинового ряда (амлодипин). Достоверных данных о том, что блокаторы кальциевых каналов нормализуют вариабельность сердечного ритма у диабетиков нет.

β -блокаторы. У больных сахарным диабетом и/или с наличием метаболического синдрома предпочтительней использовать препараты с высокой степенью кардиоселективности и метоболической нейтральностью (бисопролол, небиволол). Необходимо помнить о возможности данных лекарственных средств маскировать симптомы и признаки гипогликемии. Препараты данной группы применяются у всех больных перенесших инфаркт миокарда и не имеющих абсолютных противопоказаний. По данным National Cooperative Cardiovascular Project назначение β -блокаторов диабетикам, перенесшим инфаркт миокарда снижало смертность на 36%. По результатам Heart Attack Trial прием данных препаратов приводил к оптимизации баланса парасимпатической/симпатической нервной системы, восстанавливая парасимпатический тон и снижая утреннее преобладание симпатической нервной системы у пост - инфарктных пациентов [13,26].

Агонисты имидазолиновых рецепторов 1-го типа (моксонидин). Гипотензивные препараты центрального действия, подавляют эфферентную симпатическую активность. Обладают кардиопротективным действием, модулируя гипертрофию левого желудочка; улучшают чувствительность к инсулину.

При **ортостатической гипотензии** рекомендуют обильное питье, контрастный душ, эластичное бинтование нижних конечностей либо использование эластичных чулок. Рекомендации включают увеличение приема пищевой соли, по модификации образа жизни – с кровати и стула пациенту необходимо вставать медленно. При безуспешности таких мероприятий назначают минералокортикоиды типа 9- α -флюдрокортизона. В ситуациях, когда ортостатическая гипотензия осложняется артериальной гипертензией используют селективные блокаторы β -адренергических рецепторов [49].

Урогенитальная форма автономной нейропатии. В случае эректильной дисфункции у больного СД схема лечения и выбор лечебных методик определяются урологом-андрологом и эндокринологом. Важна коррекция андрогенного дефицита. Предпочтение отдают гелевым формам препаратов тестостерона, которые позволяют имитировать физиологические суточные концентрации тестостерона в крови (андрогель 1% – пакетики по 2.5 мг и 5 мг). Титрация дозы проводится под контролем уровня тестостерона крови, количества эритроцитов и величины Hb крови. До назначения препаратов тестостерона оценивают величину простат-специфических аутоантител (PSAb) в сыворотке крови, размеры и состояние предстательной железы пациента.

В патогенетическое лечение диабетической нейропатии и эректильной дисфункции входят физическая активность, правильное питание, отказ от курения и чрезмерного приема алкоголя, борьба с лишним весом, достижение целевых значений гликемии и липидных параметров, АД.

При эректильной дисфункции в зависимости от ее патогенетического варианта используют ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафила цитрат, тадалафил и варденафила гидрохлорид), синтетические аналоги естественного простагландина E₁. [39]. Варденафил в отношении влияния на фосфодиэстеразу-5 сильнее силденафила более чем в 10 раз, оказывает меньшее по сравнению с силденафилом влияние на светоощущение и

меньшее по сравнению с силденафилом и тадалафилом влияние на сперматогенез.

Методы интракавернозного введения препаратов синтетических аналогов естественного простагландина E₁ (алпростадил) не являются оптимальными при необходимости длительной коррекции эректильной дисфункции у больных СД (предпочтительнее введение алпростадила интрауретрально). В ряде ситуаций решается вопрос о протезировании и иных реконструктивных операциях. Качество компенсации метаболических нарушений принимается во внимание при выборе оперативных технологий.

Стратегия и долговременная тактика лечения больных СД с нейрогенным мочевым пузырем определяются на основании прогноза течения диабетической нейропатии и оценки урологического статуса при совместных усилиях эндокринолога, невролога и уролога.

Для повышения сократимости детрузора мочевого пузыря используют холинергические препараты. Могут применяться антихолинэстеразные препараты.

Для стимуляции парасимпатической иннервации применяют М-холиномиметики (бетанехол хлорид, карбахол и др.). Рекомендуют назначение ацеклидина (холиномиметик, стимулирующий преимущественно холинореактивные системы организма). Эффективны и непрямые холиномиметики - антихолинэстеразные средства, особенно пролонгированного действия (дистигмин бромид и др.). Антихолинэстеразные препараты с мускариноподобным эффектом оказывают также и никотиноподобное действие в симпатических ганглиях, что ведет к возбуждению α -адренорецепторов и может приводить к повышению сопротивления оттоку мочи. Поэтому в таких случаях одновременно назначают селективные α 1-адреноблокаторы (празозин, альфузозин, доксазозин, теразозин, тамсулозин и др.). В некоторых случаях выполняют катетеризацию мочевого пузыря.

Присоединение или наличие инфекции мочевыводящих путей требует адекватной и длительной антибактериальной терапии.

Гастроинтестинальная форма автономной нейропатии. При гастропарезе в связи с ассоциированными нарушениями абсорбции предпочтительнее назначение инсулинотерапии, нежели таблетированных сахароснижающих средств. Важны диетические рекомендации. Применяют прокинетики (цизаприд 20 мг 2 раза/сут. – per os или по 30 мг 2/раза сутки ректально), блокаторы дофаминовых рецепторов (мотилиум), антагонисты дофамина (метоклопрамид) и центральные холинолитики (сульпирид), парасимпатические агонисты (домперидон).

У больных СД и диабетической диареей используют ферментные препараты, сорбенты (смекта) и балластные вещества (порошки из белой глины, висмута, дерматола и карбоната кальция – по 0,5 г каждого компонента – по 1 порошку 3 раза/день за 15-30 минут до еды), холестирамин (анионообменная смола, образующая в кишечнике невсасываемые комплексы с желчными кислотами), лоперамид (до 16 мг/сутки). В ряде ситуаций проводится коррекция дисбактериоза кишечника, включающая как антибактериальную терапию (фуразолидон, нифуроксазид, комбинированные препараты сульфаметоксазола и триметоприма, метронидазол, ванкомицин и др.), так и препараты лакто- и бифидобактерий.

Симптоматическая терапия нейропатических болей при диабетической полинейропатии

Симптоматическое лечение проводится на фоне основного патогенетического лечения. Лечение болевого синдрома у больных с диабетической нейропатией имеет определенные трудности. Снижение качества жизни является достаточной мотивацией для больного обратиться за специализированной медицинской помощью, однако не всегда удается достигнуть полной ремиссии. Применение простых анальгетиков для

купирования боли не оправдано. Важно соблюдение баланса между уменьшением болевого синдрома и побочными эффектами препарата [19].

Для симптоматического лечения нейропатических болей при диабетической полинейропатии используют следующие классы препаратов: **трициклические антидепрессанты** (амитриптилин в суточной дозе 25–150 мг; имипрамин 25–150 мг/сутки; дезипрамин); **ингибиторы обратного захвата серотонина /норадреналина** (дулоксетин 30–60мг/сутки; пароксетин 40 мг/сутки; циталопрам 40 мг/сутки); **противосудорожные препараты** (габапентин 900–1800 мг/сутки; ламотриджин 200–400 мг/сутки; карбамазепин до 800мг/сутки); **антиаритмики** (мексилетин до 450 мг/сутки); **опиоиды** (трамадол 50–400 мг/сутки) [36, 37].

Наиболее приемлемы в данной ситуации антиконвульсанты (габапентин) и трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, дезипрамин). Во многие схемы лечения входят препараты типа карбамазепина (противосудорожные препараты) или баралгина (слабые опиоиды), но эффект от их применения несколько слабее [42,47].

Трициклические антидепрессанты широко используются для купирования болевого синдрома при диабетической нейропатии. Побочными эффектами являются сухость во рту, нарушение мочеиспускания, слабость, сонливость и другие. Поэтому рекомендуется начинать терапию с малых доз (25 мг амитриптилина) с постепенным увеличением дозы до 150 мг в сутки. При назначении габапентина старт лечения - с дозы 300 мг на ночь с постепенным увеличением дозы. Большинство пациентов нуждается в назначении препарата в дозе 1,8 г в сутки за 3 приема. Следует осуществлять мониторинг развития побочных эффектов, обусловленных, прежде всего центральным механизмом действия препарата (сонливость и др.) [17, 18, 50].

В последние годы произошли существенные открытия в понимании механизмов боли [19, 56]. Антиконвульсанты (карбамазепин, топирамат, прегабалин, габапентин) потенцируют активность γ -аминомасляной кислоты,

ингибируют натриевые и кальциевые каналы, ингибируют N-метил-D-аспартат рецепторы.

Толперизон – центральный миорелаксант без седативного эффекта с антианалгетическим действием (используется парентерально - доза-150-450 мг/сутки в/м или 200мг/сутки п/с; в/в 100мг/сутки).

Особенности лечебной тактики при тоннельных нейропатиях

Туннельные нейропатии как разновидность фокальных и мультифокальных нейропатий возникают у больных СД 2 типа пожилого возраста. Наиболее частая форма - туннельная нейропатия запястного канала вследствие сдавливания срединного нерва поперечной связкой запястья. Нейрофизиологические признаки диагностируются 15-30% больных, а симптоматика имеет место лишь у 5-6% [21, 54]. Во избежание прогрессирующей демиелинизации нервного волокна проводятся инъекции глюкокортикоидов в область запястного канала. В ряде ситуаций выполняют хирургическую декомпрессию (перерезка поперечной связки запястья). Указанное лечение в значительной степени облегчает болевые ощущения, но не всегда предотвращает дальнейшую атрофию мышц кисти и утрату чувствительности [5, 6].

Туннельная нейропатия локтевого нерва развивается у 1,5-2,0% больных. Сопровождается болевыми ощущениями и парестезией IV и V пальцев руки. Как правило, сочетается с атрофией мышц кисти в области *hypothenar*. На настоящий момент чаще используют терапию глюкокортикоидами. Хирургические методы лечения применяются редко ввиду их малой эффективности.

Основным методом лечения диабетической амиотрофии является иммуносупрессивная терапия с использованием внутривенных инъекций высоких доз метилпреднизолона. В ряде ситуаций применяют лечение иммуноглобулином [52].

Диабетическая радикулонейропатия

Регистрируется у лиц с СД среднего и пожилого возраста. Боли носят опоясывающий характер, локализуются на уровне грудной клетки и/или брюшной стенки. Клиническое обследование больного выявляет гетерогенность неврологических проявлений - от отсутствия симптомов до нарушенной чувствительности и гипералгезии. При данной форме диабетической нейропатии достижение целевых уровней гликемии и HbA1c, липидных параметров часто способствует разрешению клинической симптоматики. В ряде ситуаций возникает необходимость проведения иммуносупрессивной терапии [52].

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия

Для улучшения проявлений неврологического дефицита и замедления прогрессирующего ухудшения электрофизиологических параметров проводится длительная иммуносупрессорная и иммуномодулирующая терапия, включающая применение глюкокортикоидов (метилпреднизолон), азатиоприна, среднеобъемного плазмафереза. В ряде центров в схему лечения входит внутривенное введение иммуноглобулина [40].

Нейропатические отеки

В случае появления нейропатических отеков обязательно исключение других возможных причин их развития (сердечно-сосудистая патология или нефропатия). В качестве лечебного средства наиболее эффективными являются симпатомиметики (эфедрин гидрохлорид) [49].

Синдром диабетической стопы

При диабетической остеоартропатии, остеопении и остеопорозе назначают препараты кальция (карбонат кальция 1000-1500 мг/сутки) и витамина D3 (800 ЕД/сутки); бисфосфонаты (препараты ибандроновой кислоты – 150 мг/месяц, алендроновой – 5-10 мг/сутки или 70 мг/неделю, розедроновой – 5 мг/сутки или 35 мг/неделю, золедроновой – 4мг внутривенно раз год или 2 мг 2 раза/год), стронция ранелат – 2 г/сутки; препараты кальцитонина лосося - 200 МЕ интраназально ежедневно или 100

МЕ в/м или п/к через день). Недопустим прием бифосфонатов без параллельного приема адекватных количеств Са и витамина ДЗ [2].

Местное лечение. В случае язвенного дефекта проводится местное лечение, включающее хирургическую обработку язвы: удаление некротической ткани, гиперкератозов и фибринозного налета, обработку краев раны, вскрытие и дренирование гнойных затеков. При присоединении инфекции необходимо назначение антибактериальных препаратов, выбор которых основывается на оценке чувствительности флоры раневого отделяемого к антибиотикам. При поверхностных язвенных дефектах чаще возбудителями являются грамположительные кокки, в случае глубоких некрозов это смешанная микрофлора из аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Возбудители на поверхности язвы и на дне могут быть разными [3].

Нецелесообразно назначение антибиотикотерапии больным с поверхностными, неинфицированными язвами, с достаточным магистральным кровотоком. В случае возникновения ограниченных форм остеомиелита (нейропатическая язва, осложненная остеомиелитом плюсневых костей), возможно консервативное лечение, включающее адекватную антибиотикотерапию с местным хирургическим лечением (некрэктомия, дренирование) [3].

Туалет раны проводят раствором антисептика или физиологическим раствором. Наиболее оптимальным являются 0,05%-0,02% раствор хлоргексидина и 1%, 0,5%, 0,25% растворы диоксида.

Недопустимо применение растворов с цитотоксическими свойствами, влияющими на грануляционную ткань, например перекиси водорода, ее применение возможно только при промывании гнойных затеков.

Так же ограничено используются такие антисептики как йод, бриллиантовый зеленый, раствор марганцево-кислого калия, из-за их отрицательного влияния на грануляционную ткань, дубящего воздействия на

кожу и окраски раны, что мешает оценить динамику раневого процесса [2, 3, 7].

Необходимо регулярно удалять участки гиперкератоза, так как вследствие нарушения микроциркуляции и ангидроза кожи ороговевший эпителий скапливается и образуются новые участки даже при иммобилизированной конечности.

Обработку раны можно проводить несколькими способами: механически с применением влажно-высыхающих повязок с последующим их удалением вместе с некротической тканью, аутолитически с местным использованием гидрогелей (имеет ограничение при нейро-ишемической форме СДС), местная энзимотерапия. Наиболее оптимальным является метод ультразвуковой кавитации, при котором не только механически очищается рана, но и происходит антибактериальное воздействие на нее низкочастотным ультразвуком [3]. Тактика ведения различных типов язв при СДС представлена в таблице 1.

При ишемической форме синдрома диабетической стопы целесообразно проведение реконструктивных сосудистых операций. При их невозможности может использоваться тактика мумифицирования сухой гангрены. Необходимо учитывать, что в случае ишемических язв полное излечение язвенных дефектов возможно только при достаточном артериальном кровотоке.

Обязательна разгрузка стопы. Это может быть постельный режим, кресло-каталка, ортопедическая обувь, либо специально подобранные стельки. Показаниями для ношения ортопедической обуви являются: потеря защитной чувствительности, участки гиперкератоза на стопах, деформация стоп, язвы либо ампутации в анамнезе, а также артериальная недостаточность нижних конечностей.

Порой из-за диагностических ошибок и, как следствие, неверно выбранной лечебной тактики выполняются ненужные ампутации пальцев или стоп [15]. Известно, что до 90% нейропатических язв могут зажить

самостоятельно при адекватной терапии (включая патогенетическую, сахароснижающую и липидкорректирующую), достаточной разгрузке поврежденной конечности и правильно подобранном местном лечении.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. /Руководство для врачей. - Изд-во “Универсум Паблишинг“, 2003; 378 с.
2. Дедов И.И., О.В. Удовиченко, Галстян Г.Р. Диабетическая стопа. - Изд-во “Практическая Медицина”, 2005; 140 с.
3. Храмин В. Н., Демидова И.Ю. Синдром диабетической стопы./ Методическое пособие для самоподготовки слушателей циклов. – 2004. -54 с. усовершенствования врачей. Кафедра эндокринологии и диабетологии ФУВ.
4. American Diabetes Association, American Academy of Neurology. Consensus Statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. //Diabetes Care. - 1988; 11:592-597.
5. Andreassen C.S. Muscle weakness—a progressive late complication in diabetic distal symmetric polyneuropathy.//Diabetes. – 2005; 55:806-812
6. Boulton A.J., Malik R.A., Arezzo J.C., Sosenko J.M. Diabetic somatic neuropathies. //Diabetes Care. - 2004; 27:1458-1486.
7. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. Diabetic Neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. //Diabetes Care. - 2005; 28:956-962.
8. Bril V., Buchanan R.A. Aldose reductase inhibition by AS-3201 in sural nerve from patients with diabetic sensorimotor polyneuropathy. //Diabetes Care. - 2004; 27: 2369-2375.
9. 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; 29:68-72.
10. Caselli A. Validation of the nerve axon reflex for the assessment of small nerve fibre dysfunction. //J. Neurol Neurosurg Psychiatry. -2006; 77: 927-932
11. Casellini C. M., Vinik A.I. Clinical Manifestations and Current Treatment Options for Diabetic Neuropathies.//Endocr Pract. - 2007; 13(5):550-566.
12. Casellini C.M., Barlow P.M., Rice A.L. A 6-month, randomized, double-masked, placebo-controlled study evaluating the effects of the protein kinase C-beta

inhibitor ruboxistaurin on skin microvascular blood flow and other measures of diabetic peripheral neuropathy. //Diabetes Care. - 2007; 30:896-902.

13. Chen J, Marciniak TA, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM 1999 Betablocker therapy for secondary prevention of myocardial infarction in elderly diabetic patients. Results from the National Cooperative Cardiovascular Project. J Am Coll Cardiol 34:1388–1394.

14. Davies JJ, Band M, Morris A, Struthers AD 2004 Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 47:1687–1694.

15. Dyck P.J. Severity and staging of diabetic polyneuropathy. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, eds. Textbook of Diabetic Neuropathy. New York, NY: Thieme New York, 2003: 170-174.

16. Ekberg K., Brismar T., Johansson B.L. C-Peptide replacement therapy and sensory nerve function in type 1 diabetic neuropathy. //Diabetes Care. - 2007; 30:71-76.

17. Frampton JE, Scott LJ. Pregabalin: in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. //Drugs. - 2004; 64:2813-2820.

18. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. //Pain. - 2005; 115:254-263.

19. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. //N Engl J Med. 2005;352:1324-1334

20. Goldstein D.J., Lu Y., Detke M.J., Lee T.C., Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. //Pain. - 2005; 116:109-118.

21. Gorson K.C., Ropper A.H. Additional causes for distal sensory polyneuropathy in diabetic patients. //J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2006; 77: 354-358

22. Granberg V., Ejksjaer N., Peakman M., Sundkvist G. Autoantibodies to autonomic nerves associated with cardiac and peripheral autonomic neuropathy. //Diabetes Care. - 2005; 28:1959-1964.
23. Herman W.H., Kennedy L. Underdiagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes. //Diabetes Care. - 2005; 28:1480-1481.
24. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders.//Nature. – 2006; 444: 860-867.
25. Kamiya H., Zhang W., Sima A.A. C-peptide prevents nociceptive sensory neuropathy in type 1 diabetes. //Ann Neurol. - 2004; 56:827-835.
26. Lampert R, Ickovics JR, Viscoli CJ, Horwitz RI, Lee FA 2003 Effects of propranolol on recovery of heart rate variability following acute myocardial infarction and relation to outcome in the Beta-Blocker Heart Attack Trial. Am J Cardiol 91:137–142
27. Leininger G.M. Mechanisms of disease: mitochondria as new therapeutic targets in diabetic neuropathy. //Nat Clin Pract Neurol. – 2006; 2: 620-628.
28. Manzella D, Barbieri M, Rizzo MR, Ragno E, Passariello N, Gambardella A, Marfella R, Giugliano D, Paolisso G 2001 Role of free fatty acids on cardiac autonomic nervous system in noninsulin-dependent diabetic patients: effects of metabolic control. J Clin Endocrinol Metab 86:2769–2774.
29. Manzella D, Grella R, Esposito K, Giugliano D, Barbagallo M, Paolisso G 2004 Blood pressure and cardiac autonomic nervous system in obese type 2 diabetic patients: effect of metformin administration. Am J Hypertens 17:223–227.
30. Martin C.L. Neuropathy among the Diabetes Control and Complications Trial Cohort 8 years after trial completion. //Diabetes Care. – 2006; 29: 340-344.
31. Maser RE, Lenhard MJ 2003 Effect of treatment with losartan on cardiovascular autonomic and large sensory nerve fiber function in individuals with diabetes mellitus: a 1-year randomized, controlled trial. J Diabetes Complications 17:286–291.
32. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mahonen M, Niemela M, Haffner SM, Pyorala K, Tuomilehto J: Impact of diabetes on mortality after the first myocardial

- infarction: The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 21:69–75, 1998.
33. Orstavik K. Abnormal function of C-fibers in patients with diabetic neuropathy. // *J Neurosci.* - 2006; 26: 11287-11294.
 34. Oyibo S.O., Prasad Y.D., Jackson N.J., Jude E.B., Boulton A.J. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. // *Diabet Med.* - 2002;19:870-873.
 35. Pittenger G.L., Ray M., Burcus N.I., McNulty P., Basta B., Vinik A.I. Intraepidermal nerve fibers are indicators of small-fiber neuropathy in both diabetic and nondiabetic patients. // *Diabetes Care.* - 2004;27:1974-1979.
 36. Raskin J., Wang F., Pritchett Y.L., Goldstein D.J. Duloxetine for patients with diabetic peripheral neuropathic pain: a 6-month open-label safety study. // *Pain Med.* - 2006; 7:373-385.
 37. Raskin P., Donofrio P.D., Rosenthal N.R. (CAPSS-141 Study Group). Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: analgesic and metabolic effects. // *Neurology.* - 2004; 63:865-873.
 38. Rosen SD, Camici PG 2000 The brain-heart axis in the perception of cardiac pain: the elusive link between ischemia and pain. *Ann Med* 32:350–364.
 39. Said G. Diabetic Neuropathy. // *Nat Clin Pract Neurol.* - 2007; 3(6):331-340.
 40. Sharma K.R., Cross J., Farronay O., Ayyar D.R., Shebert R.T., Bradley W.G. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. // *Arch Neurol.* - 2002; 59:758-765.
 41. Singleton J.R., Smith A.G., Bromberg M.B. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. // *Diabetes Care.* - 2001; 24:1448-1453.
 42. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Painful Sensory Polyneuropathy Associated with Impaired Glucose Tolerance. // *Muscle Nerve.* - 2001; 24:1225-1228.
 43. Sinnreich M., Taylor B.V., Dyck P.J. Diabetic neuropathies. Classification, clinical features, and pathophysiological basis. // *Neurologist.* - 2005; 11(2):63-79.

44. Smith A.G., Ramachandran P., Tripp S., Singleton J.R. . Epidermal nerve innervation in impaired glucose tolerance and diabetes-associated neuropathy. //Neurology. - 2001; 57:1701-1704.
45. Smith A.G., Russell J., Feldman E.L. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. //Diabetes Care. - 2006; 29:1294-1299.
46. Sumner C.J., Sheth S., Griffin J.W., Cornblath D.R, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. //Neurology. - 2003; 60:108-111.
47. Tarride J.E., Gordon A., Vera-Llonch M., Dukes E., Rousseau C. Cost-effectiveness of pregabalin for the management of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia: a Canadian perspective. //Clin Ther. - 2006; 28:1922-1934.
48. Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S.E. (EURODIAB Prospective Complications Study Group). Vascular risk factors and diabetic neuropathy. //N Engl J Med. - 2005; 352:341-350.
49. Vinik A, Erbas T, Pfeifer MA, Feldman EL, Stevens MJ, Russell JW. Diabetic autonomic neuropathy. In: Porte D, Sherwin RS, Baron A, eds. *Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus*. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2003: 789-804.
50. Vinik A. Clinical review: use of antiepileptic drugs in the treatment of chronic painful diabetic neuropathy. //J Clin Endocrinol Metab. - 2005; 90:4936-4945.
51. Vinik A., Mehrabyan A., Colen L., Boulton A. Focal entrapment neuropathies in diabetes. //Diabetes Care. - 2004; 27:1783-1788.
52. Vinik A.I. Advances in diabetes for the millennium: new treatments for diabetic neuropathies. //MedGenMed. - 2004;6(Suppl 3):13.
53. Vinik A.I., Bril V., Kempler P. (the MBBO Study Group). Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with protein kinase C beta-inhibitor ruboxistaurin mesylate during a 1-year randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. //Clin Ther. - 2005; 27:1164-1180.

54. Vinik A.I., Bril V., Litchy W.J., Price K.L., Bastyr E.J. (MBBO Study Group). Sural sensory action potential identifies diabetic peripheral neuropathy responders to therapy. //Muscle Nerve. - 2005; 32:619-625.
55. Vinik A.I., Mehrabyan A. Diabetic Neuropathies. //Med Clin North Am. - 2004;88:947-999.
56. Vinik A.I., Tuchman M., Safirstein B. Lamotrigine for treatment of pain associated with diabetic neuropathy: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. //Pain. 2007; 28:169-179.
57. Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. //Circulation. 2007;115:387-397.
58. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N, Engel S, Ratner RE, Iskandrian AE, for the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) Investigators 2004 Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. Diabetes Care 27:1954–1961.
59. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. //Diabet Med. - 2004; 21:114-121.
- 60.** Ziegler D., Sohr C.G., Nourooz-Zadeh J. Oxidative stress and antioxidant defense in relation to the severity of diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy. //Diabetes Care. - 2004; 27:2178-2183.

Рис.2



Б-ая Д. 65 лет, длительность сахарного диабета тип 2 – 12 лет.

Рис.3



Бой А. 61 год, Длительность сахарного диабета тип 2 – 8 лет.

Рис.4



Б-ой Р., 55 лет, длительность сахарного диабета тип 2 – 8 лет

Рис.5



Б-ая С. , 58 лет, длительность сахарного диабета тип 2 – 9 лет.

Рис. 6



Б-ая Д., 60 лет, длительность сахарного диабета тип 2 – 12 лет.

Рис.7



Б-ая В., 51 год, длительность сахарного диабета тип 2 – 10 лет.

Рис.8



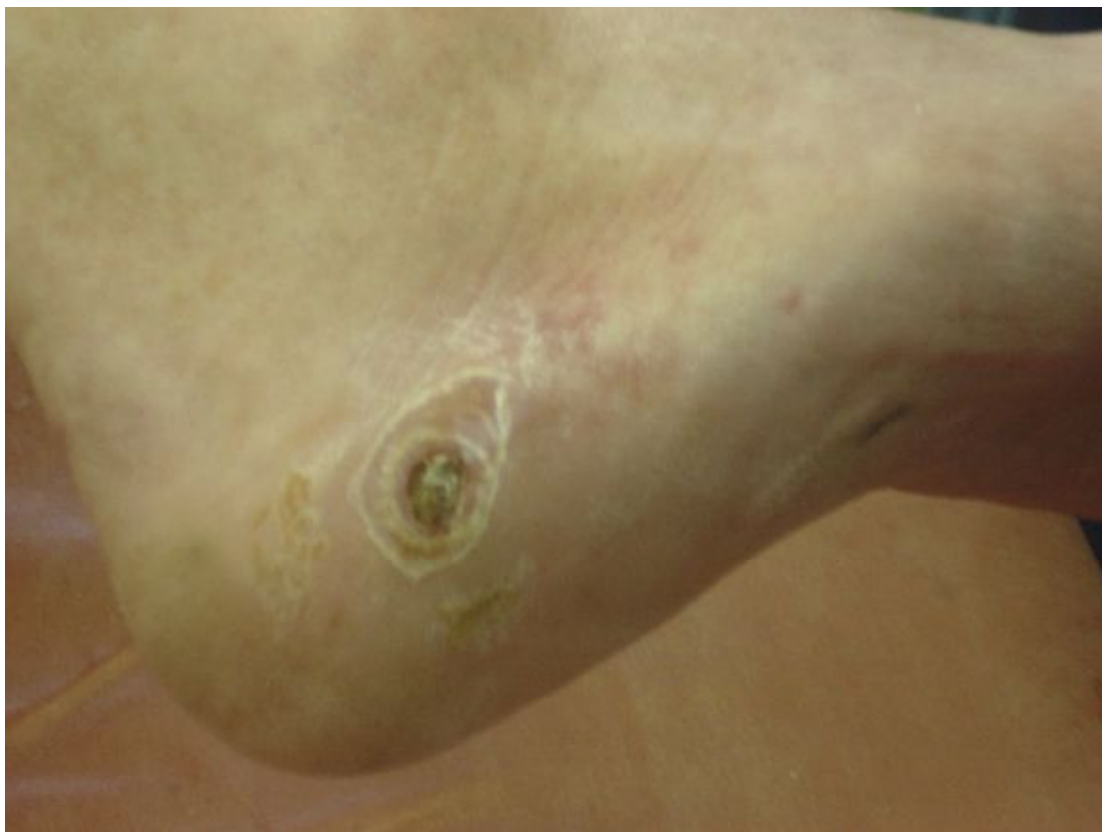
Рис.9



Рис.10



Рис.11



Б-ой С. 62 года, длительность сахарного диабета тип 2 – 10 лет.
Рис.12

