



## Пациент с диабетической полиневропатией: не упустить время



*Диабетическая полиневропатия является наиболее частым осложнением сахарного диабета. Данная патология значительно повышает риск развития язвенных дефектов стопы и ампутации нижних конечностей. Актуальным возможностям профилактики развития и прогрессирования диабетической полиневропатии было посвящено выступление Владимира Николаевича ХРАМИЛИНА, к.м.н., доцента кафедры эндокринологии и диабетологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Выступление В.Н. Храмина состоялось в рамках III Международного конгресса по медицинскому и оздоровительному туризму «ИнМедтур-2023» (Москва, 27 сентября 2023 г.).*

**Д**иабетическая дистальная симметричная полиневропатия (ДПН) – симметричная сенсорная или сенсомоторная полиневропатия с поражением длинных нервных волокон проявляется клинической симптоматикой или протекает бессимптомно и развивается в результате метаболических и микрососудистых нарушений на фоне хронической гипергликемии и факторов сердечно-сосудистого риска при исключении других этиологических причин<sup>1,2</sup>.

Данная патология может предшествовать манифестации сахарного диабета (СД). Так, распространенность диабетической полиневропатии при предиабете в среднем составляет 18%.

Эксперты Американской диабетической ассоциации рекомендуют проводить скрининг ДПН сразу при выявлении сахарного диабета 2 типа и через пять лет после постановки диагноза «сахарный

диабет 1 типа»<sup>3</sup>. Скрининг также показан при наличии соответствующих симптомов у пациентов с предиабетом. Установлено, что у 30–50% лиц с идиопатической сенсорной полиневропатией имело место нарушение толерантности к глюкозе.

При предиабете отмечается преимущественно сенсорное поражение с болевой симптоматикой. Повреждению периферических нервов также могут способствовать ожирение, низкая концентрация липопротеинов высокой плотности, высокий уровень триглицеридов.

«Чем больше компонентов метаболического синдрома, тем выше риск развития полиневропатии», – подчеркнул В.Н. Храмин.

Инсулинорезистентность в рамках метаболического синдрома считается независимым фактором риска развития полиневропатии, даже вне предиабета и СД<sup>4</sup>. Метаболический синдром

без нарушения толерантности к глюкозе ассоциируется с риском возникновения периферической невропатии. Изменения на клеточном и молекулярном уровнях приводят к угнетению выработки оксида азота и дисрегуляции сосудов, формированию провоспалительного статуса, а также развитию окислительного стресса. Именно хроническое нейровоспаление и оксидативный стресс, развивающиеся на фоне дислипидемии и других факторов сердечно-сосудистого риска, являются ключевыми звеньями патогенеза ранней полиневропатии.

В связи со сказанным весьма показательны результаты исследования С.С. Lee и соавт., в котором приняли участие пациенты с метаболическим синдромом и нормогликемией<sup>5</sup>. Уже на исходном этапе у 29% выявлялась идиопатическая сенсорная полиневропатия. При развитии предиабета или СД 2 типа менял-

<sup>1</sup> Boulton A.J., Gries F.A., Jervell J.A. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet. Med.* 1998; 15 (6): 508–514.

<sup>2</sup> Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J., et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010; 33 (10): 2285–2293.

<sup>3</sup> Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L., et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017; 40 (1): 136–154.

<sup>4</sup> Han L., Ji L., Chang J., et al. Peripheral neuropathy is associated with insulin resistance independent of metabolic syndrome. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2015; 7: 14.

<sup>5</sup> Lee C.C., Perkins B.A., Kayaniyil S., et al. Peripheral neuropathy and nerve dysfunction in individuals at high risk for type 2 diabetes: the PROMISE cohort. *Diabetes Care.* 2015; 38 (5): 793–800.



### III Международный конгресс по медицинскому и оздоровительному туризму «ИнМедтур-2023»

ся не только характер поражения, но и частота выявления ДПН. Так, патология была диагностирована у 49% лиц с предиабетом и 50% больных СД 2 типа. Более того, с увеличением длительности СД также изменяется паттерн поражения периферической нервной системы и возрастает процент необратимых изменений. Именно поэтому ранняя диагностика полиневропатии у пациентов с метаболическим синдромом или предиабетом имеет решающее значение для профилактики ее прогрессирования.

Традиционно ДПН подразделяют на безболевою и болевую. В рамках безболевого ДПН выделяют бессимптомную и симптомную (онемение, парестезии, снижение чувствительности, атаксия), не оказывающую существенного влияния на качество жизни больных. Бессимптомная ДПН имеет место у более 50% пациентов.

Минимальная первичная диагностика ДПН включает оценку симптоматики, а также температурной, болевой, тактильной и вибрационной чувствительности. Для определения выраженности боли применяют визуальную аналоговую шкалу или числовую рейтинговую шкалу боли. Боль четыре балла и более считается выраженной и требует медикаментозной терапии. Для диагностики вида боли широко используется опросник DN4. Четыре положительных ответа позволяют сделать вывод в пользу нейропатической боли и, соответственно, целесообразности применения специфических противоболевых препаратов.

В целом диагностика диабетической полиневропатии довольно проста. Диагноз правомочен при наличии любых двух критериев: наличие специфической нейропатической симптоматики, снижение периферической чувствительности (минимум вибрационной и болевой), ослабление или отсутствие ахиллова рефлекса. «В подавляющем большинст-

ве случаев диагноз ДПН – диагноз клинический», – констатировал выступающий.

Проведение инструментальных исследований может понадобиться лишь ограниченной группе пациентов в рамках дифференциальной диагностики.

Актуальность дифференциального диагноза обусловлена высокой частотой сочетанной этиологии полиневропатии. У больных сахарным диабетом наиболее частыми причинами сочетанной этиологии являются прием нейротоксичных препаратов, злоупотребление алкоголем, дефицит витамина В<sub>12</sub>, нарушение функции почек. Дифференциальный диагноз необходим больным с длительностью СД 1 типа менее пяти лет, пациентам с выраженной полиневропатией без нефропатии или ретинопатии, асимметрией в симптомах и признаках, преобладанием моторной симптоматики, началом заболевания с верхних конечностей, быстрым прогрессированием симптоматики, изменением неврологического статуса и др.<sup>6</sup>

Наибольшая частота сочетанных поражений отмечается у пожилых больных СД 2 типа и полиневропатией.

Если потенциальные причины полиневропатии и патогенетические механизмы ее развития не установлены, ответ на терапию может быть неполным.

В международных рекомендациях по ДПН 2021 г. обозначены три основных принципа терапии:

- 1) оптимизация лечения СД, в том числе модификация образа жизни, интенсивный гликемический контроль и многофакторная коррекция сердечно-сосудистого риска;
- 2) патогенетически ориентированная терапия;
- 3) симптоматическое лечение болевого синдрома.

Установлено, что регулярные физические нагрузки способствуют замедлению темпов прогрессирования ДПН, увеличению интра-

эпидермальной плотности нервных окончаний, снижению риска падений и выраженности боли. На ранней стадии ДПН наиболее эффективно снижение веса. Предотвратить развитие ДПН также может коррекция дислипидемии. Гликемический контроль эффективен в отношении замедления прогрессирования или развития ДПН у пациентов с СД 1 типа. Однако убедительных доказательств его способности снижать риск повреждения периферической нервной системы у лиц с СД 2 типа не получено. Кроме того, нет убедительных данных о влиянии гликемического контроля на болевую ДПН у пациентов с диабетом и предиабетом.

Цель терапии определяется клинической формой ДПН. При болевой форме основная цель – купирование болевой симптоматики, при безболевого – вторичная профилактика ДПН.

Цели лечения болевой ДПН предусматривают снижение выраженности нейропатической боли на 30–50% и более по визуальной аналоговой шкале или числовой рейтинговой шкале, нормализацию сна, улучшение качества жизни, сохранение социальной активности пациента.

В качестве средств стартовой терапии болевой ДПН доказана эффективность трициклических антидепрессантов, дулоксетина, габапентина, прегабалина, тиктоновой (альфа-липовой) кислоты. Эффективность монотерапии в среднем оценивается в течение 4–16 недель с принятием решения о ее продолжении, или замене, или назначении комбинированной терапии. Минимальный курс лечения составляет три – шесть месяцев. Через шесть месяцев после разрешения симптоматики возможна отмена препарата (медленная обратная титрация дозы). В случае рецидивирования боли терапию следует продолжить в минимальной эффективной дозе еще на несколько месяцев. Использо-

<sup>6</sup> Ziegler D., Keller J., Maier C., Pannek J. Diabetic neuropathy. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2021; 129 (S 01): S70–S81.



вание опиоидных анальгетиков не рекомендуется вследствие высокого риска развития осложнений и слабой доказательной базы.

В настоящее время патогенетическим методом лечения болевой ДПН считается тиоктовая кислота. Помимо влияния на ДПН она улучшает функцию эндотелия и гликемический контроль, снижает биомаркеры воспаления и выраженности дислипидемии, а также способствует лучшему контролю веса<sup>7</sup>.

Метаанализ 58 рандомизированных клинических исследований по оценке фармакологического лечения болевой ДПН продемонстрировал сопоставимую эффективность в отношении 50%-ного облегчения боли тиоктовой кислоты при пероральном приеме и 15 анальгетиков<sup>8</sup>.

Согласно данным E. Agathos и соавт., у больных ДПН пероральная терапия тиоктовой кислотой в дозе 600 мг/сут в течение 40 дней сопровождалась значимым ослаблением симптоматики по основным шкалам и улучшением показателей качества жизни<sup>9</sup>.

H.-J. Ruessmann и соавт. доказали, что длительное применение тиоктовой кислоты безопасно, эффективно, экономически выгодно и имеет патогенетическую направленность<sup>10</sup>.

Тиоктовую кислоту для лечения болевой и симптомной ДПН назначают по следующей схеме: внутривенно в дозе 600 мг/сут в течение трех недель (№ 15) и/или перорально в дозе 600 мг/сут в течение трех – шести месяцев.

Терапия тиоктовой кислотой предпочтительна у пожилых пациентов и при сочетании ДПН с ожирением, хронической болезнью почек, заболеваниями печени, ишемической болезнью сердца.

Тиоктовая кислота является эффективным и безопасным средством для лечения кардиальной автономной невропатии<sup>8</sup>.

Установлено, что только 50% пациентов с болевой ДПН отвечают на монотерапию анальгетиками. Поэтому пациентам, которые частично ответили на лечение или у которых невозможна дальнейшая титрация дозы препарата из-за развития непереносимых побочных эффектов, целесообразно назначение комбинированной терапии. Так, в пилотном исследовании было показано, что у больных, первично не ответивших на внутривенное введение тиоктовой кислоты, наиболее эффективным оказалось назначение комбинированной терапии симптоматическим препаратом (габапентином) и тиоктовой кислотой<sup>11</sup>.

У пациентов с болевой ДПН при недостаточной эффективности фармакотерапии или ее плохой переносимости дополнительно рекомендуется использовать методы чрескожной электронейростимуляции, повторяющейся транскраниальной магнитной стимуляции, низкочастотного импульсного магнитного поля. При рефрактерной нейропатической боли следует рассмотреть вопрос об использовании хирургических методов нейромодуляции.

Тиоктовая кислота имеет преимущество при лечении пациентов с безболевого ДПН. Основная цель лечения безболевого ДПН заключается в замедлении прогрессирования ДПН. В данном случае тиоктовая кислота в дозе 600 мг/сут назначается перорально, длительность терапии определяется индивидуально.

В рутинной клинической практике чаще приходится иметь дело с пожилыми больными СД. У пожилых

пациентов отмечается более высокий риск развития болевой ДПН, которая увеличивает риск падения. Кроме того, у лиц пожилого возраста чаще встречаются коморбидные состояния, дефицит витаминов В<sub>12</sub> и D, которые рассматриваются как факторы риска формирования ДПН и болевой симптоматики. Наиболее рациональным подходом к лечению пожилых пациентов с ДПН считается монотерапия тиоктовой кислотой. Тиоктовая кислота отличается хорошим профилем безопасности, отсутствием лекарственного взаимодействия и необходимости коррекции дозы при снижении скорости клубочковой фильтрации.

Длительное применение тиоктовой кислоты показано при сочетанных полиневропатиях. Например, стандартная схема лечения алкогольной полиневропатии при СД предполагает внутривенное капельное введение тиоктовой кислоты в дозе 600 мг/сут (№ 15) с последующим переходом на пероральный прием в дозе 600–900 мг/сут в течение трех – шести месяцев и более с добавлением высокодозных комплексов витаминов группы В.

Завершая выступление, В.Н. Храминин отметил необходимость ранней диагностики полиневропатии и назначения патогенетической терапии. В этой связи особого внимания заслуживает тиоктовая кислота – мощный антиоксидант, обладающий сахароснижающим и противовоспалительным свойствами, а также способностью улучшать гликемический контроль, микроциркуляцию и влиять на уровень триглицеридов.

На сегодняшний день тиоктовая кислота признана эффективным и безопасным средством для лечения болевой и симптомной ДПН, а также автономной невропатии. ❁

<sup>7</sup> Ziegler D., Porta M., Papanas N., et al. The role of biofactors in diabetic microvascular complications. *Curr. Diabetes Rev.* 2022; 18 (4): e250821195830.

<sup>8</sup> Papanas N., Ziegler D. Efficacy of  $\alpha$ -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin. Pharmacother.* 2014; 15 (18): 2721–2731.

<sup>9</sup> Agathos E., Tentolouris A., Eleftheriadou I., et al. Effect of  $\alpha$ -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *J. Int. Med. Res.* 2018; 46 (5): 1779–1790.

<sup>10</sup> Ruessmann H.-J. Switching from pathogenetic treatment with alpha-lipoic acid to gabapentin and other analgesics in painful diabetic neuropathy: a real-world study in outpatients. *J. Diabetes Complications.* 2009; 23 (3): 174–177.

<sup>11</sup> Храминин В.Н., Андреева В.Л., Демидова И.Ю. Комбинированная терапия болевой диабетической полинейропатии: результаты пилотного исследования. *Фарматека.* 2014; 16 (289): 48–53.