



Междисциплинарный подход к ведению пациента с полинейропатией

Вопросы диагностики и эффективного лечения сахарного диабета и его неврологических осложнений не утрачивают актуальности и сегодня. Диабетическая полинейропатия (ДПН) относится к наиболее частым осложнениям сахарного диабета, приводящим к снижению качества жизни и ранней инвалидизации пациентов. В рамках ежегодной конференции «Вейновские чтения» состоялся круглый стол, посвященный вопросам междисциплинарного подхода к ведению пациентов с ДПН. Российские эксперты представили свою точку зрения на современные подходы к диагностике и лечению ДПН, проанализировали эффективность и безопасность включения альфа-липоевой кислоты в схему лечения больных с неврологическими осложнениями сахарного диабета.

Пациент с диабетом и полинейропатией: взгляд невролога

Член-корреспондент Российской академии наук, профессор, д.м.н., директор Института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва) Наталья Александровна СУПОНЕВА рассмотрела вопросы ведения пациента с диабетической полинейропатией (ДПН) с точки зрения врача-невролога. Она отметила, что число пациентов с сахарным диабетом (СД) и ДПН ежегодно увеличивается во всем мире. По данным обзора результатов популяционных когортных или перекрестных исследований, метаанализов за 2020–2022 гг., посвященных эпидемиологии ДПН, частота встречаемости заболевания в различных странах значительно варьируется – от 0,5 до 69,8%. Скорее всего широкий диапазон показателей распространенности ДПН обусловлен различиями в диагностических критериях заболевания в разных странах.

Современная классификация ДПН включает различные формы заболевания: генерализованные ДПН, мононейропатии, радикулопатии. Выделяют также недиабетические нейропатии, часто встречающиеся при СД.

Клиническая картина при ДПН имеет гетерогенный характер. У па-

циентов с СД наблюдаются симптомы таких видов нейропатии, как нейропатия толстых и тонких волокон, проксимальная моторная нейропатия, острая или хроническая прогрессирующая мононейропатия, компрессионная нейропатия.

Полинейропатия может развиваться на ранних стадиях нарушения углеводного обмена. Для выявления признаков ДПН у пациентов с предиабетом используют инструментальные диагностические методы – электронейромиографию (ЭНМГ), исследование тонких волокон, а также комбинацию методов – опрос с помощью Мичиганского опросника для скрининга нейропатии (The Michigan Neuropathy Screening Instrument, MNSI) и физикальное обследование.

Диапазон оценок частоты полинейропатии при предиабете составляет 2–77%. Причем оценка параметров тонких нервных волокон является наиболее чувствительной для диагностики ДПН у пациентов с предиабетом¹.

Результаты исследований последних лет подтверждают, что у значительной части пациентов с предиабетом могут отмечаться периферическая нейропатия и/или невропатическая боль. 25–62% пациентов с идиопатической периферической нейропатией имеют предиабет, а 11–25% лиц с предиабе-

том – признаки периферической нейропатии, 13–21% из них – невропатическую боль^{2,3}.

Таким образом, учитывая заметный рост распространенности предиабета среди населения, необходимо особое внимание уделять пациентам с жалобами нейропатического характера без диагностированного СД 2-го типа, с доказанными факторами риска нарушений углеводного обмена, в частности метаболическим синдромом, ожирением.

Алгоритм обследования пациента с предиабетом и полинейропатией включает несколько этапов. Прежде всего собирают подробный анамнез и проводят осмотр, лабораторные исследования крови, в том числе общий анализ крови, определяют уровни глюкозы крови натощак, гликированного гемоглобина, оральный глюкозотолерантный тест. По результатам обследования пациенту рекомендуют проконсультироваться с эндокринологом, терапевтом. Кроме того, необходимо сдать анализ крови на витамины группы В, прежде всего В₁₂, и гомоцистеин как косвенный маркер В₁₂-дефицитного состояния, при необходимости провести инструментальную оценку с акцентом на диагностике тонких нервных волокон. К доступным методам клинической оценки относятся шкалы и опросники, например LANSS, DN4, PAIN DETECT, Small Fiber Neuropathy Symptom Inventory

¹ Kirthi V., Perumbalath A., Brown E., et al. Prevalence of peripheral neuropathy in pre-diabetes: a systematic review. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2021; 9 (1): e002040.

² Papanas N., Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist? *Curr. Diab. Rep.* 2012; 12 (4): 376–383.

³ Ziegler D., Papanas N., Vinik A.I., Shaw J.E. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb. Clin. Neurol.* 2014; 126: 3–22.



XIX Междисциплинарная конференция с международным участием
«Вейновские чтения»

Questionnaire, SFN-Specific Rasch-Built Overall Disability Scale.

У пациентов с СД кроме ДПН могут быть иные причины неврологических нарушений. Данные реальной неврологической практики свидетельствуют о том, что у больных СД встречаются различные заболевания периферической нервной системы, такие как болезнь двигательного нейрона, дистрофическая миопатия первого типа, спорадический миозит с включениями, миопатия Миоши. Задача невролога на клиническом этапе – оценить неврологические симптомы пациента с СД и провести дифференциальную диагностику. К «красным флагам» относят симптомы, выходящие за рамки стандартных представлений о ДПН: отсутствие чувствительных нарушений, выраженную сенситивную атаксию, асимметричность симптомов, вялый тетрапарез, слабость мимической, бульбарной мускулатуры, мышц туловища, плечевого или поясничного пояса, наличие гипотрофий мышц, пирамидную симптоматику.

При лабораторной диагностике к «красным флагам» относят цитопению, цитоз, увеличение скорости оседания эритроцитов, уровня креатинфосфокиназы как маркера мышечного поражения, печеночных ферментов. Повышенные уровни креатинина, мочевины, положительные ревмопробы также должны насторожить врача и стать поводом для дальнейшего обследования пациента. Обязательны анализы на ВИЧ, RW, гепатит, поскольку с гепатитами часто ассоциируются периферические neuropathies⁴.

Может ли у пациента с типичной каргиной ДПН возникнуть другая полинейропатия? Безусловно, не вся неврологическая симптоматика у пациента с СД – следствие хронической гипергликемии. Как правило, пациент с СД коморбидный, имеет ряд сопутствующих заболеваний или состояний. Поэтому на анамнестическом этапе ведения больного необходимо оценивать причины развития и характер течения полинейропатии.

Так, о наличии neuropathies недиабетической этиологии могут свидетельствовать:

- развитие неврологических нарушений при хорошем контроле гликемии, при стабильно невысоких цифрах уровня глюкозы в крови;
- возникновение полинейропатии при длительности СД 1-го типа менее пяти лет;
- острое/подострое начало или волнообразное/неуклонно прогрессирующее течение полинейропатии.

Не стоит забывать, что у пациента с СД может быть высокий риск формирования лекарственно-индуцированной полинейропатии из-за большого числа применяемых препаратов. Поэтому необходимо сразу уточнить наличие сопутствующих заболеваний и перечень принимаемых препаратов. Как известно, метформин и ингибиторы протонной помпы повышают риск дефицита витамина В₁₂ и тем самым вносят вклад в развитие полинейропатической симптоматики. Прием амиодарона, каптоприла, статинов, индометацина может приводить к развитию сенсорно-моторной полинейропатии.

У пациента с СД и полинейропатией без выявленных «красных флагов» проводят стандартный объем обследований. Дополнительно назначают исследования уровня витамина В₁₂, гомоцистеина, при необходимости применяют инструментальные методы диагностики. У пациента с симптомами полинейропатии может быть генетическое заболевание, например транстриетиновая семейная амилоидная полинейропатия или болезнь Фабри. Соответственно при подозрении на генетические нарушения дополнительно проводят ЭНМГ.

В ряде ситуаций для определения диагноза могут быть полезны данные ультразвукового исследования периферических нервов. По словам профессора Н.А. Супоновой, практика работы в Центре заболеваний периферической нервной системы, который функционирует на базе Научного

центра неврологии, показывает, что к неврологу в 80% случаев обращаются пациенты с СД, имеющие иные причины неврологических нарушений или сопутствующие диабету состояния. Поэтому при ведении пациентов с предиабетом и СД нужно проявлять настороженность в отношении иных причин полинейропатии, в том числе дизиммунного генеза.

Основная тактика ведения пациентов с ДПН направлена на регулярный мониторинг состояния, поддержание целевого уровня гликированного гемоглобина, целевых показателей уровня артериального давления, целевого уровня липопротеинов низкой плотности, обучение уходу за нижними конечностями.

Современные возможности медикаментозной терапии позволяют повлиять на симптомы и течение ДПН и значительно улучшить качество жизни больных. Существуют три основных подхода к медикаментозной терапии ДПН: коррекция neuropathic болевой синдромы, нейрометаболическая/патогенетическая терапия и коррекция позитивных neuropathic симптомов.

Среди средств патогенетической терапии основное место занимает тиоктовая (альфа-липоевая) кислота, характеризующаяся обширной доказательной базой. Восемь рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, пять метаанализов продемонстрировали эффективность тиоктовой кислоты в лечении больных ДПН.

Тиоктовая кислота – стандарт терапии ДПН, поскольку обладает рядом уникальных свойств: повышает выживаемость шванновских клеток, формирующих оболочки периферических нервов за счет ингибирования процессов апоптоза, а также выживаемость нейронов при стойкой и интермиттирующей гипергликемии, связанной с развитием окислительного стресса. Тиоктовая кислота обеспечивает сохранность периферических нервных волокон, предупреждает поражение артерий малого и крупного калибра⁵.

⁴ Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А. Полинейропатии: алгоритмы диагностики и лечения. М.: Горячая линия – телеком, 2019.

⁵ Городецкий В.В. Лечение диабетической полинейропатии и других дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболитическими препаратами. Методические рекомендации. М., 2004.



Сегодня на отечественном фармацевтическом рынке представлен препарат тиоктовой кислоты Тиолепта® («Канонфарма Продакшн»). Препарат Тиолепта® – мощный системный антиоксидант, характеризующийся хорошей доказательной базой. Преимущества препарата – удобство применения и разнообразие лекарственных форм. Тиолепта® выпускается как в инфузионной, так и в таблетирован-

ной форме. При этом концентрат для приготовления раствора для инфузий позволяет в течение короткого периода времени – за 30 минут вводить препарат внутривенно.

Результаты исследования «Этика» показали, что препарат Тиолепта® высокоэффективен при ДПН, достоверно уменьшает позитивную невропатическую симптоматику. После прекращения приема препарата эффект

сохраняется не менее трех месяцев. Препарат хорошо переносится и имеет высокую степень безопасности⁶.

В заключение профессор Н.А. Супонева отметила, что применение отечественного препарата тиоктовой кислоты в качестве патогенетической терапии ДПН позволяет осуществлять эффективную профилактику и лечение поздних осложнений СД, значительно повышая качество жизни пациентов.

От ожирения и предиабета до тяжелых нейрососудистых осложнений

По словам д.м.н., профессора кафедры эндокринологии ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заведующей научно-практическим сектором реабилитации и профилактики инвалидности вследствие эндокринных заболеваний ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Минтруда России Ирины Владимировны ГУРЬЕВОЙ, формирование СД 2-го типа начинается на этапе метаболических нарушений с ожирения, инсулинорезистентности, дислипидемии и предиабета. На следующем этапе развиваются нейродегенерация, энцефалопатия, периферическая нейропатия. Накопленные данные показывают, что нейродегенеративные процессы начинаются с вегетативных расстройств, гиперсимпатикотонии. В отсутствие лечения у пациентов с нарушениями углеводного обмена развиваются тяжелые осложнения, приводящие к инвалидности и снижению качества жизни.

В данном аспекте значение имеет профилактика факторов риска развития СД 2-го типа, прежде всего ожирения. Между тем четверть населения нашей страны имеет центральный тип ожирения – объем талии более 80 см у жен-

щин, 94 см – у мужчин. Как известно, висцеральный жир генерирует воспаление, поэтому с увеличением окружности талии ассоциируется увеличение риска развития полинейропатии. Ученые изучали наиболее значимые факторы риска развития ДПН. Установлено, что у пациентов с СД 2-го типа возраст, окружность талии и периферический атеросклероз являются основными факторами риска развития ДПН. Таким образом, перечисленные факторы могут представлять собой важные цели для стратегий профилактики ДПН⁷.

Результаты исследований последних лет также свидетельствуют о том, что в основе патофизиологии ДПН лежит ряд событий, прежде всего ожирение и инсулинорезистентность. За ними следуют окислительный стресс, депляризация митохондрий, воспаление, потеря функции аксонов, апоптоз⁸.

Среди различных форм нейропатии ДПН считается наиболее распространенной и имеет убедительную доказательную базу в отношении эффективности методов профилактики и лечения.

Нейропатия встречается у 14–24% пациентов с предиабетом, дислипидемией и метаболическим синдромом. Поэтому терапевтические цели у таких больных должны включать улучшение гликеми-

ческого контроля, гиполипидемическую терапию и снижение массы тела⁹.

Как уже отмечалось, в клинической практике встречаются случаи полинейропатии, не связанной с СД 2-го типа. Так, гипотиреоз сам по себе и в сочетании с диабетом приводит к развитию или усилению выраженности клинической картины ДПН. В свою очередь метформин способствует появлению дефицита В₁₂ и нейродегенерации, а дефицит витамина D сочетается с более выраженной ДПН, особенно болевой формы. Уремия, которая часто сочетается с хронической почечной недостаточностью у пациентов с СД 2-го типа, способствует нейротоксичности и проявлению нейродегенерации. Среди причин полинейропатии выделяют также парaproтеинемии, химиоиндуцированные и идиопатические.

По мнению экспертов – авторов документа «Скрининг, диагностика и ведение диабетической сенсомоторной полинейропатии в клинической практике. Рекомендации Международного консенсуса экспертов» (2021)¹⁰, при скрининге ДПН необходимо обращать внимание на характер и тяжесть боли, неболевые симптомы (парестезия, онемение, чувствительные нарушения), а также на наличие неустойчивости, нарушения равновесия.

Алгоритм диагностики ДПН прежде всего предусматривает исключение других причин полинейропатии. Необ-

⁶ Строчки И.А., Фокина А.С. Тиолепта® уменьшает позитивную невропатическую симптоматику при диабетической полинейропатии – исследование «Этика». Медицинский совет. 2012.

⁷ Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*. 2008; 31 (3): 464–469.

⁸ Pop-Busui R., Ang L., Boulton A., et al. Diagnosis and treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. Arlington (VA): American Diabetes Association; 2022.

⁹ Papanas N., Ziegler D. Polyneuropathy in impaired glucose tolerance: is postprandial hyperglycemia the main culprit? *Gerontology*. 2013; 59 (3): 193–198.

¹⁰ Ziegler D., Tesfaye S., Spallone V., et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022; 186: 109063.



XIX Междисциплинарная конференция с международным участием «Вейновские чтения»

ходима оценка лабораторных параметров для дифференциального диагноза: уровни витамина В₁₂, витамина D и магния, тиреотропного гормона, электрофорез протеинов в сыворотке, скорость клубочковой фильтрации, формула крови. Далее диагноз ДПН подтверждается с помощью оценки интраэпидермальной плотности нервных волокон. В соответствии с консенсусными рекомендациями по алгоритму выбора лечения диабетической сенсомоторной полинейропатии, после установления клинического диагноза пациентам показаны модификация образа жизни, контроль уровня глюкозы и других факторов риска, уход за стопой. У пациентов проводят исследования сопутствующих заболеваний, оценивают лекарственное взаимодействие. В дальнейшем подходы к лечению зависят от формы заболевания. Выделяют асимптоматическую, симптоматическую и болевую ДПН. Больным асимптоматической ДПН с легким и умеренным течением назначают патогенетически направленное лечение, в частности альфа-липоевую (тиоктовую) кислоту. При симптоматической, неболевой форме заболевания показаны альфа-липоевая кислота и бенфотиамин. Пациентам с болевой ДПН назначают симптоматическое лечение в комбинации с патогенетической терапией.

Алгоритм лечения болевой ДПН хорошо известен. На старте назначают монофармакотерапию габапентиноидами, трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина (ИОЗС), при необходимости титруя до максимально переносимой дозы. Далее, если боль не снижается более чем на 30%, в отсутствие противопоказаний добавляют второй препарат или переходят на другое лекарственное средство. Комбинированная терапия может включать ИОЗС, трициклические антидепрессанты или трамадол. В случае если контроль

боли все еще неадекватен, рекомендовано рассмотреть противопоказания и с учетом коморбидности добавить третий препарат – сильный опиоид или капсаицин 8%-ный пластырь (не зарегистрирован для лечения ДПН в нашей стране). При появлении непереносимых побочных эффектов переходят на иную комбинированную терапию. У пациентов, резистентных к фармакотерапии, применяют методы стимуляции спинного мозга.

Важным условием при назначении терапии является оценка коморбидности пациентов с ДПН, особенно пожилых. Так, у пациентов с депрессией предпочтение отдается антидепрессантам, у пациентов с тревожным генерализованным расстройством – трициклическим антидепрессантам, прегабалину. Кроме того, особое внимание необходимо обращать на побочные эффекты препаратов и своевременно титровать дозы или менять терапию.

В работе экспертов Американской диабетической ассоциации, опубликованной в 2022 г., представлен мультифакториальный взгляд на болевую ДПН¹¹. По мнению исследователей, эффективным методом лечения у пациентов с ДПН может быть сочетание лекарственной терапии с нефармакологическими методами, в том числе нутритивной поддержкой. В ряде исследований доказана эффективность и безопасность применения у пациентов с ДПН альфа-липоевой кислоты, бенфотиамина, витаминов В₁₂, D, магния.

Высокая эффективность и безопасность альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты подтверждены в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях: ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, SYDNEY, DEKAN. Так, в исследовании ALADIN пациенты получали альфа-липоевую кислоту в дозах 100, 600 или 1200 мг/сут в течение трех недель внутривенно, в ALADIN II –

перорально в дозах 600 или 1200 мг в течение двух лет. В исследовании ALADIN III изучали эффективность трехнедельного курса внутривенного введения альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты 600 или 1200 мг/сут с дальнейшим приемом таблетированной формы в суточной дозе 1800 мг в течение шести месяцев. Доказаны терапевтическая эффективность и безопасность альфа-липоевой кислоты в различных лекарственных формах и дозах и ее положительное влияние на симптомы и электрофизиологические параметры периферической нейропатии при СД 1-го и 2-го типов¹²⁻¹⁴. Сегодня в клинической практике применяются различные препараты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты. Среди широко известных препаратов этой группы – препарат Тиолепта®, характеризующийся доказанной клинической эффективностью и высоким уровнем безопасности.

В исследовании «Этика», проведенном российскими учеными, на фоне терапии препаратом Тиолепта® у больных ДПН улучшалась скорость проведения нервного импульса по чувствительным и двигательным нервным волокнам. Показано, что Тиолепта® способствует снижению выраженности основных симптомов ДПН и уменьшению неврологического дефицита, хорошо переносится пациентами. После прекращения приема препарата эффект сохраняется не менее трех месяцев⁶.

Подводя итог, профессор И.В. Гурьева констатировала, что ведение пациентов с ДПН требует междисциплинарного подхода с участием эндокринолога, невролога, гериатра, хирурга, ревматолога, психолога. Комплексный подход к ведению пациентов и своевременное патогенетическое лечение осложнений СД направлены на предотвращение ранней инвалидизации больных и повышение качества их жизни. *

¹¹ Pop-Busui R. Diagnosis and treatment painful diabetic peripheral neuropathy. American Diabetes Association, 2022.

¹² Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H., Gries F.A. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 1999; 107 (7): 421–430.

¹³ Reljanovic M., Reichel G., Rett K., et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicentre randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Free Radic. Res.* 1999; 31 (3): 171–179.

¹⁴ Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicentre randomized controlled trial (ALADIN III Study). *Diabetes Care.* 1999; 22 (8): 1296–1301.