



Клинические маски диабетической полинейропатии

Диабетическая полинейропатия (ДПН) представляет собой гетерогенную группу состояний и является одной из острейших медико-социальных проблем, поскольку существенно снижает качество жизни пациентов, приводит к глубокой инвалидизации и смерти. Особенности этиологии, патогенеза, диагностики и патогенетической терапии ДПН были посвящены выступлениям Евгения Робертовича БАРАНЦЕВИЧА, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой неврологии и мануальной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, и Эллы Юрьевны СОЛОВЬЕВОЙ, д.м.н., профессора, заведующей кафедрой неврологии ФДПО и НИЛ биомедицинских исследований в неврологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Особый акцент был сделан на эффективности и безопасности применения альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты (Берлитион®) у пациентов с ДПН.

Как отметил профессор Е.Р. Баранцевич, сахарный диабет (СД) – хроническое прогрессирующее заболевание, опасное тяжелыми осложнениями. При СД страдают периферическая соматическая (анимальная) нервная система, периферическая вегетативная нервная система, а также центральная нервная система (ЦНС). По оценкам Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), в 2021 г. в мире насчитывалось 535 млн больных СД в возрасте 20–79 лет. Однако реальное количество больных СД значительно больше, поскольку в их число входят не только официально установленные 535 млн больных СД, но также почти 200 млн человек с недиагностированным диабетом и 300 млн человек со скрытым СД (предиабет).

По прогнозам, к 2045 г. численность пациентов с СД увеличится до 784 млн человек. Причины ожидаемого роста заболеваемости – старение населения, демографический кризис, эпидемия ожирения. Установлено, что у 67% больных СД 2-го типа показатели гликированного гемоглобина выше целевых (6%), и достижение целевого уровня не всегда возможно. Между тем превышение целевого показателя

гликированного гемоглобина на 1% у коморбидного пациента с диабетом сопровождается увеличением риска развития хронического болевого синдрома на 30–40%.

Сахарный диабет признан Всемирной организацией здравоохранения неинфекционной эпидемией, ассоциированной с грозными последствиями. Сахарный диабет является причиной слепоты у каждого пятого жителя, негравматической ампутации нижней конечности – у каждого седьмого, необходимости проведения гемодиализа – у каждого третьего, аортокоронарного шунтирования – у каждого четвертого больного диабетом.

Важной причиной поражения нервной ткани при СД является гипергликемия, которая приводит к неферментативному гликированию белков, окислительному стрессу и, как следствие, к эндотелиальной дисфункции. Именно нарушение утилизации глюкозы и накопление свободных радикалов считаются основными причинами диабетической нейропатии. У пациентов с СД на фоне диабетической полинейропатии (ДПН) отмечается субклиническое или клиническое поражение периферической нервной системы. Для постановки диагноза диабетиче-

ской нейропатии необходимо как минимум наличие одного симптома и одного изменения, выявленного в ходе электродиагностических исследований.

Чаще встречается дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия, дебют которой нередко отмечается в субклинической стадии в отсутствие симптомов. Данная форма ДПН может предшествовать появлению клинических симптомов СД. Частота развития хронической дистальной сенсомоторной полинейропатии возрастает с увеличением стажа диабета. При этой форме ДПН поражаются нервные волокна всех модальностей.

При инсулинозависимом диабете ДПН возникает через несколько лет от начала заболевания с вовлечением сенсорных и вегетативных волокон. При инсулинонезависимом СД диабетическая полинейропатия может быть первым симптомом заболевания с вовлечением сенсорных и двигательных волокон.

К симптомам ДПН относят покалывание, парестезии, жжение, гиперпатию, глубокую колющую боль, особенно в ногах и в ночное время, а также слабость, нарушение баланса, падения, что является следствием постуральных нарушений.



III Научно-практическая конференция «Весенние неврологические чтения в Москве и Санкт-Петербурге»

При сенсомоторной ДПН страдает вибрационная, болевая, температурная чувствительность. отсутствуют или снижены сухожильные рефлексы, наблюдается дистальная слабость больших пальцев на ногах и пальцев на руках.

Трудно переоценить роль тщательного клинического обследования при диагностике ДПН. Тщательное клиническое обследование предполагает использование скрининг-тестов, в частности исследования тактильной чувствительности с помощью монофиламента, вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона, температурной чувствительности с помощью тестера термочувствительности кожи и др.

Целесообразно также применение различных шкал и опросников. Например, шкала неврологического дефицита в ногах (Neuropathy Impairment Score Lower Limb, NISLL) позволяет суммировать нарушения со стороны рефлексов и чувствительности справа/слева, оценить мышечную силу, в первую очередь в дистальных отделах пальцев стопы, и дать суммированный показатель.

Для проведения точной диагностики используются различные электрофизиологические методы. В последние годы все чаще применяется метод punch-биопсии кожи лодыжки с исследованием состояния тонких волокон в эпидермальном слое и дерме. Для этого после локальной анестезии берут образец кожи 3 мм. При развитии полинейропатии отмечается значимое уменьшение количества интраэпидермальных нервных волокон.

Клинические симптомы при ДПН с поражением толстых или тонких волокон могут отличаться. Для ДПН с преимущественным поражением толстых волокон характерны такие клинические признаки, как онемение, покалывание, ощущение надетого носка, сенситивная атаксия, снижение или отсутствие ахилловых рефлексов. У больных ДПН с поражением тонких волокон основным при-

знаком является нейропатическая боль в виде жжения или покалывания, стреляющей боли. Боль может быть первым и единственным симптомом заболевания. По оценкам, 20% пациентов с поражением периферической асимметричной нервной системы страдают болевой нейропатией.

К более редким формам болевой ДПН относится синдром Брунса – Гарланда – асимметричная проксимальная нейропатия (диабетическая радикулоплексопатия) с поражением пояснично-крестцового сплетения. Для нее типично острое или подострое начало в виде интенсивной боли в пояснице и передней поверхности бедра, усиливающейся в ночное время. Через несколько дней или недель после возникновения интенсивного болевого синдрома на передней поверхности бедра или в поясничной области развиваются слабость и атрофия передних мышц бедра и тазового пояса вплоть до утраты способности к самостоятельному передвижению. При этом сенсорные расстройства минимальны. В течение года болевой синдром обычно регрессирует, но восстановление мышечной силы занимает более длительный период времени.

В клинической практике компрессионно-ишемические нейропатии – частая причина обращения к врачу. Прежде всего речь идет о фокальной диабетической нейропатии, представленной нейропатией срединного нерва на уровне запястного канала или нейропатией локтевого нерва на уровне кубитального канала. Синдром запястного канала проявляется онемением или покалыванием в руках, а также потерей силы или ощущением слабости в руках. Нередко данные мононейропатии протекают бессимптомно и могут сочетаться с классической дистальной симметричной ДПН, что затрудняет диагностику.

Ишемией периферических нервов обусловлена мультифокальная диабетическая нейропатия, харак-

теризующаяся острым началом. Острое развитие множественной нейропатии у больных СД требует исключения системного васкулита. Спонтанное восстановление наблюдается в течение шести месяцев.

Краниальная нейропатия – относительно редкая патология, которая в основном встречается у лиц старческого возраста и пациентов с большой длительностью СД. Она может проявляться внезапным развитием одностороннего пареза глазодвигательного, бокового, отводящего или лицевого нерва. У пациентов с СД часто отмечается парез лицевого нерва. При диагностике заболевания следует учитывать и другие возможные факторы возникновения неврита лицевого нерва (переохлаждение, рассеянный склероз и др.).

ДПН считается одним из основных факторов риска и патоморфологических причин развития язвенных дефектов стоп. Среди больных диабетом распространенность язв стоп составляет 4–10%. Именно язвы стоп в 85% случаев предшествуют ампутации нижних конечностей. Установлено, что от 40 до 70% всех негравматических ампутаций приходится на больных СД. Поэтому всем пациентам с СД рекомендован ежегодный осмотр стоп для выявления факторов риска развития синдрома диабетической стопы.

У пациентов с моторной нейропатией возникающая специфическая деформация стопы с молоткообразной деформацией пальцев сопровождается развитием язвенных дефектов стоп и диабетической остеоартропатией.

У большинства пациентов с синдромом диабетической стопы наблюдаются умеренные когнитивные нарушения и онихомикоз, требующие коррекции. Профессор Е.Р. Баранцевич продемонстрировал на клинических примерах необходимость лечения онихомикоза у пациентов с диабетической стопой для профилактики ее прогрессирования.



III Научно-практическая конференция «Весенние неврологические чтения в Москве и Санкт-Петербурге»

Кардиальная нейропатия, наблюдаемая у 40% больных СД, повышает в пять раз риск летального исхода. У пациентов с кардиальной нейропатией имеют место тахикардия в покое (100–120 ударов в минуту), ригидный ритм, нарушение толерантности к физическим нагрузкам, ортостатическая гипотензия, гипертензия в положении лежа, аритмия, дисфункция левого желудочка.

Выделяют гастроинтестинальную и урогенитальный варианты диабетической автономной нейропатии (ДАН).

Клинические проявления гастроинтестинальной ДАН обусловлены поражением вагусного нерва и торможением влиянием гипергликемии на кардиальный водитель ритма желудка. Они включают легкие и тяжелые нарушения моторики вплоть до диабетического гастропареза.

Урогенитальная ДАН выражается нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, ретроградной эякуляцией и эректильной дисфункцией.

У больных ДАН могут наблюдаться нарушение функции потовых желез и дисфункция зрачка.

Сниженное потоотделение на поверхности конечностей и туловища при ДАН считается результатом поражения эфферентных судомоторных симпатических аппаратов. Диабетические ангидрозы нижних конечностей иногда сочетаются с компенсаторным гипергидрозом верхних конечностей. Свообразным феноменом у диабетиков является профузное потоотделение в области головы, шеи, лица после приема пищи (особенно сыра и шоколада).

Нарушение автономной иннервации зрачка ассоциируется с за-

медлением адаптации в темноте, уменьшением диаметра зрачка, снижением или исчезновением его спонтанных осцилляций, поражением симпатических путей.

К основным методам терапии диабетической нейропатии относят этиологическое лечение (контроль уровня глюкозы), коррекцию факторов риска, симптоматическую и патогенетическую терапию. Хороший контроль СД приоритетен для профилактики развития ДПН, однако ее лечение должно быть основано и на использовании препаратов, действующих на патогенетические механизмы формирования патологии нервных клеток¹.

Среди средств патогенетической терапии наиболее востребована тиоктовая, или альфа-липоевая, кислота (АЛК).

Тиоктовая кислота – естественный эндогенный антиоксидант организма человека впервые была выделена в 1948 г. Тиоктовая кислота оказывает:

- прямое влияние на метаболизм глюкозы и липидов (посредством активации транспортеров глюкозы 1-го и 4-го типов в инсулинозависимых тканях, фосфорилирования тирозиновых остатков инсулиновых рецепторов);
- антиоксидантное действие (элиминация и снижение продукции свободных радикалов, регенерация эндогенных антиоксидантов – глутатиона, витаминов В и С);
- метаболический эффект (кофермент комплексов окислительного декарбоксилирования пировиноградной и альфа-кетокислот, активация пируватдегидрогеназы и подавление пируваткарбоксилазы, участие в энергообразовании);

- влияние на эндотелиальную дисфункцию (ингибирование экспрессии молекул межклеточной адгезии, сосудистого эндотелия, адгезии моноцитов к эндотелиоцитам интимы, блокирование активации и поступления в ядро клеток эндотелия транскрипционного ядерного фактора каппа В);

- противовоспалительное действие (снижение уровня интерлейкинов 6 и 17, пролиферация Т-клеток и подавление активности естественных киллеров).

В исследовании оценивали эффективность терапии АЛК в течение четырех месяцев у 20 больных СД 2-го типа с манифестной ДПН. Пациенты были разделены на две группы – группу с хорошим контролем гликемии (HbA1c < 7%) и группу с плохим контролем гликемии (HbA1c ≥ 7%)². АЛК продемонстрировала эффективность в обеих группах. Показана целесообразность назначения АЛК больным с недостаточной или плохой компенсацией СД.

Ретроспективный анализ четырехлетнего рандомизированного плацебо-контролируемого исследования NATAN I с участием 460 больных СД с легкой и умеренной полинейропатией продемонстрировал, что использование АЛК 600 мг/сут наиболее эффективно у пациентов с большей длительностью диабета и полинейропатии, а также с уровнем HbA1c ≥ 7%³.

Высокая эффективность АЛК (тиоктовой кислоты) подтверждена в целом ряде рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований: ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, SYDNEY I, SYDNEY II, DEKAN, NATHAN I и NATHAN II. Эти исследования показали, что приме-

¹ Строков И.А. Эффективность альфа-липоевой кислоты при диабетической полинейропатии. Эндокринология. Новости, мнения, обучение. 2013; 3: 33–38.

² Ibrahimspasic K. Alpha lipoic acid and glycaemic control in diabetic neuropathies at type 2 diabetes treatment. Med. Arch. 2013; 67 (1): 7–9.

³ Ziegler D., Low P.A., Freeman R., et al. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with α-lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial. J. Diabetes Complications. 2016; 30 (2): 350–356.



III Научно-практическая конференция «Весенние неврологические чтения в Москве и Санкт-Петербурге»

нение АЛК (тиоктовая кислота) оказывает благоприятное влияние на нервные волокна, способствует уменьшению проявлений ДПН, снижению уровня глюкозы в крови и инсулинорезистентности, повышению синтеза гликогена. На фоне применения АЛК удается достигать долговременного улучшения функций нервов, особенно в нижних конечностях. Кроме того, АЛК безопасна и хорошо переносится пациентами.

По данным профессора Е.Р. Баранцевича, доза АЛК 600 мг один раз в сутки оценивается как наиболее оптимальная.

Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота может применяться для купирования нейропатической боли. Возможность АЛК уменьшать болевой синдром подтверждена результатами нескольких исследований⁴⁻⁷.

Тиоктовая кислота включена в европейские рекомендации по лечению ДПН, в частности в рекомендации Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD). Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота – единственное патогенетическое средство для лечения ДПН с доказанной в девяти рандомизированных клинических исследованиях эффективностью (А)⁸.

Одним из востребованных препаратов тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты является Берлитион® в форме таблеток и раствора для инъекций, который производится в Германии в соответствии со стандартами GMP.

Высокая эффективность альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты подтверждена в ряде рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований: ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, SYDNEY I, SYDNEY II, DEKAN, NATHAN I и NATHAN II. Показано, что АЛК оказывает благоприятное влияние на нервные волокна, способствует уменьшению проявлений ДПН, снижению уровня глюкозы в крови и инсулинорезистентности, повышению синтеза гликогена.

На фоне применения АЛК удается достигать долговременного улучшения функций нервов, особенно в нижних конечностях. Кроме того, АЛК безопасна и хорошо переносится пациентами

Применение препарата 600 мг/сут перорально в течение четырех лет предупреждает прогрессирование ДПН и развитие синдрома диабетической стопы⁹. После 74 дней терапии Берлитионом улучшаются биохимические показатели крови (глюкоза, гликированный гемоглобин, общий холестерин у пациентов с ДПН на фоне СД)¹⁰.

Рекомендуемая схема лечения Берлитионом: внутривенное капельное введение раствора в дозе 600 мг/сут в течение двух-трех недель с последующим приемом 600 мг один раз в сутки утром перорально (2–4 месяца).

Завершая выступление, профессор Е.Р. Баранцевич констатировал, что, по единодушному мнению исследователей, Берлитион® эффективен у пациентов с диабетической полинейропатией.

В продолжение темы профессор Э.Ю. Соловьева подчеркнула, что СД – сложное заболевание, которое следует рассматривать в рамках коморбидной патологии, требующей междисциплинарного подхода. Коморбидность – сосуществование у одного пациента двух или более заболеваний, синдромов или расстройств, связанных между собой едиными причинно-патогенетическими механизмами. Органами-мишенями при СД являются сердце, почки, сосуды головного мозга и сетчатки.

У пациентов с СД гипергликемия рассматривается как основной патогенетический фактор поражения нервной системы. При СД поражаются центральная и периферическая нервные системы. Самыми распространенными формами нарушений нервной

⁴ Mijnhout G.S., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J. Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes? *Neth. J. Med.* 2010; 68 (4): 158–1562.

⁵ Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., et al. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Endocrinol.* 2012; 2012: 456279.

⁶ Lee W.Y., Orestes P., Latham J., et al. Molecular mechanisms of lipoic acid modulation of T-type calcium channels in pain pathway. *J. Neurosci.* 2009; 29 (30): 9500–3509.

⁷ Строков И.А., Фокина А.С. Альфа-липоевая кислота – основное фармакологическое лечение диабетической полинейропатии в стационаре и поликлинике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 117 (3): 50–55.

⁸ Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J., et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010; 33 (10): 2285–2293.

⁹ Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care.* 2011; 34 (9): 2054–2060.

¹⁰ Головачева В.А., Парфенова В.А. Диабетическая невропатия: оптимальная фармакотерапия и междисциплинарный подход. *Эффективная фармакотерапия.* 2017; 38: 42–49.



III Научно-практическая конференция «Весенние неврологические чтения в Москве и Санкт-Петербурге»

системы при СД считаются поражения периферической нервной системы: ДПН, диабетическая мононейропатия, автономная (вегетативная) нейропатия.

Диабетическая нейропатия – наиболее распространенное хроническое осложнение СД, представляющее собой гетерогенную группу состояний, поражающих различные части нервной системы и представленных различными клиническими симптомами. Показатели распространенности ДПН в России варьируются от 0,1 до 67,2% при СД 1-го типа и до 42,4% при СД 2-го типа. Результаты широкомасштабных эпидемиологических исследований свидетельствуют о более высокой распространенности ДПН – 50–70%¹¹.

Рассматривают несколько причин развития ДПН – метаболическую, сосудистую, наследственную, дизиммунную. Морфогенез метаболического повреждения при ДПН осуществляется за счет определенных процессов: неферментативного гликозилирования белков, ферментативного гликозилирования с накоплением в клетках и межклеточном веществе полисахаридов, протеогликанов, гликопротеидов, возникновения внутриклеточной гиперосмолярности путем образования сорбитола и фруктозы, повреждения свободными радикалами – развития окислительного стресса. В сосудах возникает ангиопатия, а вслед за этим происходят гликозилирование белков нейронов, миелиновых оболочек, повреждение шванновских клеток из-за гиперосмолярности. Это приводит к истончению и склерозу эпиневрия, демиелинизации, отеку и дистрофии нервных волокон. Метаболические изменения при диабете, обусловленные снижением фактора роста нервов,

способствуют подавлению регенераторного потенциала аксонов и прогрессированию аксональной дегенерации и сегментарной демиелинизации¹².

В настоящее время ДПН на основании клинических признаков, течения и патогенеза классифицируют на генерализованные нейропатии и атипичные формы – мононейропатии (множественный мононеврит) и радикулопатии (полирадикулопатии). В зависимости от формы и течения заболевания выделяют клинические варианты ДПН. Так, при асимметричной форме поражения периферических нервов и остром течении чаще встречаются варианты краниальной, изолированной периферической нейропатии, радикулоплексопатии. Хроническое течение ДПН с асимметричным повреждением характеризуется развитием пояснично-крестцовой радикулопатии, множественных мононейропатий, туннельных нейропатий.

При симметричной форме ДПН течение заболевания может носить острый и хронический характер. Острое течение свойственно транзиторной гипергликемической и острой сенсорной полинейропатии. Дистальная сенсомоторная полинейропатия, вегетативная полинейропатия отличаются хроническим течением.

Разнообразные клинические маски ДПН не позволяют своевременно поставить правильный диагноз и назначить лечение. К распространенным клиническим маскам ДПН относят болевые синдромы любой этиологии, неврит лицевого нерва, корешковый синдром, заболевания сердца, легких, мочеполовой системы, зрительные нарушения, нарушения потоотделения. Только после выявления у пациента с таки-

ми симптомами гипергликемии и постановки диагноза СД можно определить наличие ДПН.

В клинической практике у пациентов с СД нередко выявляют хроническую дистальную сенсомоторную полинейропатию. В большинстве случаев заболевание связано с преимущественным поражением толстых нервных волокон. При этом наблюдаются онемение, покалывание, ощущение надетого носка, сенситивная атаксия, снижение или отсутствие ахилловых рефлексов. В отдельных случаях отмечается слабость в мышцах-разгибателях стоп. У больных с преимущественным поражением тонких нервных волокон основным клиническим симптомом является нейропатическая боль в виде жжения, покалывания, прострелов. Болевая ДПН наблюдается не менее чем у 25% пациентов. Важно, что боль может быть первым симптомом ДПН и манифестировать задолго до развития клинических признаков диабета¹³.

Иногда наличие у пациентов болевого синдрома вводит в заблуждение. В частности, при асимметричной проксимальной нейропатии (синдром Брунса – Гарланда) поражается пояснично-крестцовое сплетение. Острое или подострое начало характеризуется интенсивной нейропатической болью в пояснице, передней поверхности бедра, усиливающейся в ночное время. В пораженной конечности развиваются мышечная слабость и атрофия с выпадением коленных и ахилловых рефлексов. В подобной ситуации часто диагностируют корешковый синдром, поскольку определяются асимметричное повреждение, выпадение рефлексов и болевой синдром. Чувствительные нарушения не-

¹¹ Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L., et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40 (1): 136–154.

¹² Нестерова М.В., Галкин В.В. Эффективность препаратов тиоктовой кислоты в лечении диабетической полинейропатии. *Медицинский совет*. 2015; 5: 94–99.

¹³ Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S., et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 138: 271–281.



III Научно-практическая конференция «Весенние неврологические чтения в Москве и Санкт-Петербурге»

постоянны. При двустороннем поражении корешков и сплетений возникает диабетическая параплегия. Наряду с болевыми формами встречаются безболевыми формами асимметричной проксимальной нейропатии.

В свою очередь фокальная диабетическая нейропатия может проявляться туннельными нейропатиями. Наиболее известны нейропатии срединного нерва на уровне запястного канала, нейропатия локтевого нерва на уровне кубитального канала. Частота развития синдрома запястного канала возрастает по мере увеличения продолжительности СД: 28% случаев в дебюте заболевания, 62,5% – через 14 лет от начала СД. Мононейропатии нередко протекают бессимптомно, а также сочетаются с классической дистальной симметричной ДПН, что затрудняет своевременную диагностику. Часто фокальные нейропатии верхних конечностей предшествуют развитию генерализованной ДПН и могут быть первыми симптомами СД.

Мультифокальная диабетическая нейропатия характеризуется острым началом, болевым синдромом и связана с ишемией периферических нервов. Следует отметить, что острое развитие множественной мононейропатии у пациента с СД требует исключения системного васкулита. Если у больного отмечаются рецидивирующие мононейропатии с хорошим спонтанным восстановлением, требуется исключение наследственной нейропатии¹⁴.

Краниальная нейропатия – относительно редкая патология, встречается в основном у лиц старческого возраста и пациентов с большой длительностью заболевания. При краниальной нейропатии внезапно развивается односторонний парез III, IV, VI или VII черепно-

мозгового нерва. Среди факторов, влияющих на возникновение неврита лицевого нерва, – переохлаждение, рассеянный склероз, различная демиелинизирующая органическая патология, заболевания лор-органов, инфекционные заболевания, атеросклероз и др.

Одним из трудно диагностируемых осложнений СД считается диабетическая автономная нейропатия. При этом заболевании полисиндромность проявлений заставляет больного обращаться к врачам различных специальностей. По данным разных авторов, распространенность диабетической автономной нейропатии составляет 10–100%. Такой диапазон связан с многообразием клинических признаков и недостаточной разработкой методов диагностики. При этом 60% пациентов с СД с длительностью заболевания свыше пяти лет имеют признаки автономной нейропатии. При СД 1-го типа признаки вегетативных нарушений могут встречаться более чем в 25% случаев в момент установления диагноза. По преобладанию симптомов выделяют кардиоваскулярную, гастроинтестинальную, урогенитальную и другие формы диабетической автономной нейропатии¹⁵.

Наиболее опасной и сложной, вместе с тем самой изученной является сердечно-сосудистая форма диабетической автономной нейропатии. Она характеризуется следующими симптомами: тахикардия покоя, фиксированный ригидный сердечный ритм (синдром денервации сердца), аритмии, ортостатическая гипотония, безболевой инфаркт миокарда, безболевая ишемия, изменение электрокардиограммы (в частности, удлинение интервала QT, подъем сегмента ST, инверсия положительного зубца T), дисфунк-

ция левого желудочка, кардиореспираторная остановка. Кроме того, на фоне сердечно-сосудистой формы диабетической автономной нейропатии у пациента с СД может наступить внезапная смерть¹⁶.

К типичным клиническим сердечно-сосудистым вегетативным симптомам (ССВС) относят ортостатическую гипотензию, которую измеряют при переходе из положения лежа в положение сидя и стоя. Ортостатические обмороки и липотимические состояния отличаются от обмороков иного происхождения наличием гипотонии и ангидроза, фиксированного сердечного ритма. К типичным клиническим ССВС также можно отнести артериальную гипертензию в положении лежа: у пациентов при длительном лежании днем или во время ночного сна отмечаются выраженные подъемы уровня артериального давления, которые связывают с денервационной гиперчувствительностью адренорецепторов гладких мышц сосудов сердца. Кроме того, характерными ССВС являются тахикардия в покое, или фиксированный пульс (90–100 уд/мин) и нарушения дыхательной системы («кардиореспираторные аресты»).

Для выявления сердечно-сосудистой автономной вегетативной нейропатии используют неинвазивные сердечно-сосудистые тесты, такие как тест Вальсальвы, исследование реакции сердечного ритма на глубокое дыхание и изменение положения тела, ортостатическая проба, проба с изометрической нагрузкой.

Наиболее сложными для диагностики считаются клинические проявления гастроинтестинальной формы диабетической автономной нейропатии. Это связано с нарушением парасимпатической иннервации, которая влияет на карди-

¹⁴ Horinouchi S., Deguchi T., Arimura K., et al. Median neuropathy at the wrist as an early manifestation of diabetic neuropathy. J. Diabetes Investig. 2014; 5 (6): 709–713.

¹⁵ Питерс-Хармел Э., Магур Р. Сахарный диабет / Пер. с англ. М.: Практика, 2008.

¹⁶ Котов С.В., Рудакова И.Г. Диабетическая полинейропатия: от патогенеза к лечению и профилактике. Альманах клинической медицины. 2016; 44 (3): 7–12.



III Научно-практическая конференция «Весенние неврологические чтения в Москве и Санкт-Петербурге»

альный водитель ритма желудка. При этом встречаются нарушения различной степени выраженности: тошнота и рвота, рефлюкс-эзофагит, нарушение моторики желудка, изменение частоты стула, снижение аппетита и др. Легкие и тяжелые нарушения моторики могут быть обусловлены гастроинтестинальными повреждениями при хронической язвенной болезни, хроническом гастрите, поэтому выявление гастроинтестинальной формы диабетической автономной нейропатии может быть затруднено.

Накопленные данные позволяют выделить особенности гастроинтестинальной формы автономной нейропатии при СД. Желудочно-кишечный тракт при СД поражается на всем протяжении, однако клинические проявления часто носят мозаичный характер. Типичные нарушения со стороны верхних отделов – вкусовая гиперсаливация, дискинезия пищевода, глубокие нарушения эвакуаторной функции желудка (ускоренная эвакуация, гастропарез), функциональная гипоацидность, гастроэзофагеальный рефлюкс, проявляющийся изжогой, дисфагией, рефлюкс-эзофагит, кандидозный эзофагит. Выраженные нарушения эвакуации пищи из желудка обнаруживаются у 25–55% больных СД 1-го типа и 30% пациентов с СД 2-го типа.

При нарушенной эвакуаторной функции желудка пациенты предъявляют жалобы на частые гипогликемические состояния после приема пищи, сопровождающиеся постоянным чувством голода, выраженной слабостью, дрожью в теле, потоотделением, сухостью во рту, иногда жаждой, ноющими болями в области голени, онемением ступней и голени и др. Эти симптомы приводят к расстройству аппетита, изменению времени наступления действия инсулина, поступлению пищи в тонкую кишку, нарушению фармакокине-

тики таблетированных гипогликемических препаратов.

Наиболее распространенными симптомами урогенитальной формы диабетической нейропатии являются нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, ретроградная эякуляция, эректильная дисфункция. При нейрогенной дисфункции мочевого пузыря больные не ощущают его наполнения. Сначала происходит уменьшение частоты мочеиспускания, что приводит к парадоксальной ишурии с императивными позывами, далее – неполное опорожнение мочевого пузыря и острая задержка мочи. Остаточная моча служит средой для размножения бактерий. Поступление такой мочи вверх по мочеточнику приводит к развитию тяжелой почечной инфекции.

При диабетической автономной нейропатии может развиваться судомоторная дисфункция, связанная с нарушением функции потовых желез. Сниженное потоотделение на конечностях и туловище при диабетической автономной нейропатии – результат поражения эфферентных судомоторных симпатических аппаратов. Локализация нарушений зависит от топки поражения симпатических потоотделительных нервов и вегетативных узлов. Чаше пониженное симметричное потоотделение наблюдается в области нижних конечностей. Диабетические ангидрозы нижних конечностей могут сочетаться с компенсаторным гипергидрозом верхних конечностей, верхней половины туловища и головы. Своеобразным феноменом, наблюдающимся у диабетиков, является профузное потоотделение в области головы, лица и шеи после приема пищи, главным образом сыра и шоколада¹⁷.

Кроме того, у пациентов с диабетической автономной нейропатией не исключены нарушения автономной иннервации мышц зрачка

и, как следствие, замедление адаптации в темноте, уменьшение диаметра зрачка, снижение или исчезновение спонтанных осцилляций. Поражение симпатических путей становится причиной дисфункции дилатора зрачка, а вовлечение парасимпатических волокон – дисфункции сфинктера зрачка.

Поздним, но очень опасным проявлением вегетативной нейропатии считается бессимптомная гипогликемия. Она встречается преимущественно у больных СД 1-го типа и пациентов с СД 2-го типа, получающих инсулин. При вегетативной нейропатии ослабевает секреция контринсулярного гормона адреналина мозговым веществом надпочечников. В результате отсутствуют симптомы надвигающейся гипогликемии (слабость, потливость, сердцебиение, тремор, чувство голода, раздражительность). Нейрогликопенические симптомы гипогликемии (нарушение зрения, спутанность сознания, оглушенность, амнезия, судороги, кома) развиваются неожиданно при уровне глюкозы ниже 2,4 ммоль/л. Таким образом, в реальной практике необходимо своевременно определять ДПН, симптомы которой могут маскироваться под болевой и корешковый синдромы, патологии сердца, мочевыделительной системы, глазного аппарата, и сопоставлять их с развитием и прогрессированием СД.

К настоящему моменту разработан алгоритм диагностики нейропатии, основанный на четырех критериях: симптомы нейропатии, данные неврологического обследования, результаты автономных моторных (сенсорных) функциональных подтверждающих тестов, данные нейромиографии. Этапы диагностического поиска складываются из формирования детального неврологического статуса пациента и электрофизиологических методов обследования.

¹⁷ Строков И.А., Аметов С.А., Козлова Н.А., Галеев И.В. Клиника диабетической нейропатии. РМЖ. 1996; 6 (12): 787–801.



III Научно-практическая конференция «Весенние неврологические чтения в Москве и Санкт-Петербурге»

При ведении пациентов с ДПН необходимо прежде всего соблюдать принцип перманентной профилактической терапии. Кроме того, пациенты с ДПН должны получать этиотропную терапию, направленную на оптимизацию контроля глюкозы, симптоматическое и патогенетическое лечение. При этом назначение патогенетической терапии лежит в зоне ответственности врачей разных специальностей – терапевта, эндокринолога и невролога. Можно ли повлиять на ДПН, воздействуя на гипергликемию? При СД 1-го типа достижение близкого к нормальному уровню гликемии снижает риск развития микроангиопатии и нейропатии, но не может полностью исключить ее возникновение или уменьшить симптомы. При СД 2-го типа достижение нормогликемии практически не влияет на профилактику или торможение прогрессирования ДПН. Таким образом, даже современные возможности контроля СД не предотвращают риска развития и прогрессирования ДПН. Безусловно, пациентам с СД необходимо контролировать факторы риска, оптимизировать контроль гликемии, модифицировать образ жизни, оценивать коморбидность и потенциал лекарственного взаимодействия. При этом важным компонентом в структуре лечения и профилактики ДПН является патогенетическая терапия с использованием АЛК и бенфотиамин. Как известно, окислительный стресс развивается при активации полиолового пути утилизации глюкозы и неферментативного гликозилирования. Конечные продукты гликолиза запускают процессы окислительного стресса, что приводит к органическому и структурному повреждению

нервов, клеточных элементов, а впоследствии органов и тканей. АЛК – мощный биологический антиоксидант, что определяет возможность ее терапевтического использования. АЛК восстанавливает окисленные формы других антиоксидантов, таких как глутатион, витамин С и Е, является кофактором в ферментных комплексах. Доказано, что АЛК обладает нейротропным и нейропротекторными эффектами. По данным исследований, АЛК уменьшает перекисное окисление липидов в периферических нервах и улучшает эндоневральный кровоток, увеличивает скорость проведения нервных импульсов. АЛК также стимулирует рост новых нервных волокон, аксонов и их разветвлений, способствует восстановлению нервной проводимости¹⁸. Доказанные антиоксидантные свойства АЛК обусловили ее включение в рекомендации по лечению больных с СД, при различных интоксикациях, поражениях периферической нервной системы. В частности, АЛК введена в клинические рекомендации Международной диабетической федерации по профилактике диабетической стопы (2017). Эксперты Российского межрегионального общества по изучению боли в клинических рекомендациях по диагностике и лечению нейропатической боли отмечают необходимость добавления АЛК к схеме терапии¹⁹. Результаты исследований подтверждают эффективность длительного использования АЛК при ДПН. Так, использование АЛК при легкой и умеренной форме ДПН в течение четырех лет способствует клинически значимому улучшению состояния пациентов и пре-

дотвращает прогрессирование невропатических нарушений. АЛК хорошо переносится пациентами. Установлено, что АЛК в дозе 600 мг/сут оказывает значимый положительный эффект на выраженность симптомов ДПН у пациентов с СД. Продемонстрирована эффективность длительного назначения АЛК²⁰. Сегодня на российском фармацевтическом рынке представлен препарат Берлитион®, содержащий АЛК. Препарат Берлитион® широко используется в клинической практике и зарекомендовал себя как мощное антиоксидантное и метаболическое средство для лечения ДПН. Препарат выпускается в трех формах: концентрат для приготовления раствора для инфузий – ампулы по 300 и 600 мг и таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг. Исходя из опыта клинических исследований, рекомендуется следующая схема терапии ДПН: инфузии внутривенно капельно – доза 600 мг/сут в течение 2–4 недель с переходом на использование таблетированной формы в дозе 600 мг/сут в течение трех-четырех месяцев^{21, 22}. Тактика ведения пациентов с СД и неврологическими осложнениями прежде всего заключается в своевременной дифференциальной диагностике ДПН и назначении оптимальной схемы терапии. Основным принципом лечения ДПН является назначение базовой патогенетической терапии. Включение в состав патогенетической терапии препаратов с антиоксидантной активностью определяет эффективность комплексного лечения ДПН. АЛК – эффективное средство для лечения ДПН с высоким профилем безопасности. *

¹⁸ Salehi B., Berkay Yılmaz Y., Antika G., et al. Insights on the use of α -lipoic acid for therapeutic purposes. *Biomolecules*. 2019; 9 (8): 356.

¹⁹ Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. М., 2018.

²⁰ Çakici N., Fakkal T.M., van Neck J.W., et al. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet. Med.* 2016; 33 (11): 1466–1476.

²¹ Инструкция по применению препаратов Берлитион 300 П № 011433/01-220422, Берлитион 300 П № 011434/01-180222, Берлитион 600 ЛП 001615-180322.

²² Недосугова Л.В. Диабетическая полинейропатия и окислительный стресс. Учебное пособие. М., 2015.