



# Клинические маски диабетической невропатии

*Невропатии, развивающиеся вследствие сахарного диабета, разнообразны по симптомам, характеру течения, структурным нарушениям и патогенетическим механизмам. Актуальным вопросам диагностики и лечения клинических проявлений диабетической невропатии было посвящено выступление Эллы Юрьевны СОЛОВЬЕВОЙ, д.м.н., профессора, заведующей кафедрой неврологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, состоявшееся при поддержке компании «Берлин-Хеми/А. Менарини» в рамках Научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями» (Москва, 2 ноября 2022 г.). Особый акцент был сделан на возможностях антиоксидантной терапии.*

Диабетическая невропатия является наиболее распространенным осложнением сахарного диабета (СД). Это гетерогенная группа состояний, обусловленных поражением центральной и периферической нервной системы и проявляющихся различными клиническими симптомами. Распространенность диабетической периферической невропатии (ДПН) в Российской Федерации колеблется от 0,1 до 67,0% при СД 1 типа и от 0,1 до 42,4% при СД 2 типа. Согласно результатам широкомасштабных эпидемиологических исследований, частота встречаемости ДПН в популяции больных СД достигает 50–70%<sup>1</sup>.

Уязвимость периферической нервной системы объясняется особенностями ее кровоснабжения при СД. Недостаток кровоснабжения в сочетании с нарушением ауторе-

гуляции могут вызывать гипоксическое повреждение нерва.

В настоящее время различают генерализованные/диффузные невропатии, мононеврит/множественный мононеврит (атипичные формы), радикулопатии или полирадикулопатии (атипичные формы)<sup>1</sup>.

В зависимости от формы и течения диабетические невропатии подразделяют на асимметричные с острым (краниальные невропатии, изолированная периферическая невропатия, радикулоплексопатия) и хроническим течением (пояснично-крестцовая радикулопатия, множественные мононевропатии, туннельные невропатии), а также на симметричные с острым (транзиторная гипергликемическая полиневропатия, острая сенсорная полиневропатия) и хроническим течением (дистальная

сенсомоторная полиневропатия, вегетативная полиневропатия)<sup>2</sup>.

Чаще всего встречается дистальная симметричная, преимущественно сенсомоторная полиневропатия<sup>3</sup>.

Для ДПН с преимущественным поражением толстых нервных волокон характерны такие клинические проявления, как онемение, покалывание, ощущение надетого носка, сенситивная атаксия, снижение или отсутствие ахилловых рефлексов. У больных ДПН с преимущественным поражением тонких нервных волокон основным признаком является невропатическая боль в виде жжения, покалывания и стреляющая боль. Боль может быть первым и единственным симптомом заболевания.

При асимметричной проксимальной невропатии (синдром Брунса – Гарланда) чаще поражается пояснично-крестцовое сплетение<sup>4</sup>.

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

<sup>2</sup> Lechleitner M., Abrahamian H., Francesconi C., Kofler M. Diabetische Neuropathie. *Weiner Klinische Wochenschrift*. 2016; 128 (2): 73–79.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Dyck P.J. Diabetic radiculoplexus neuropathies // *Neurological therapeutics: principles and practice* / ed. by J.H. Noseworthy, M. Dunitz. 2003. P. 2007–2010.



## Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

Для нее типично острое или подострое начало в виде интенсивной боли в пояснице и передней поверхности бедра, усиливающейся в ночное время. В пораженной конечности отмечаются мышечная слабость, атрофия и выпадение коленных и/или ахилловых рефлексов. При двустороннем поражении нервных корешков и сплетений развивается диабетическая параплегия. Безболевыми формами встречаются крайне редко.

Фокальная диабетическая невропатия представлена невропатией срединного нерва на уровне запястного канала (синдром запястного канала) или невропатией локтевого нерва на уровне кубитального канала<sup>5</sup>. Синдром запястного канала проявляется онемением или покалыванием в руках, особенно в большом, указательном, среднем и безымянных пальцах, а также потерей силы или ощущением слабости в руках. Нередко данные мононевропатии протекают бессимптомно и могут сочетаться с классической дистальной симметричной ДПН, что затрудняет их своевременную диагностику.

Зачастую фокальные невропатии верхних конечностей предшествуют генерализованной ДПН и могут быть первыми симптомами СД.

Мультифокальная диабетическая невропатия характеризуется острым началом. Боль и спонтанное восстановление наблюдаются в течение шести месяцев<sup>5</sup>. Эта форма невропатии прежде всего связана с ишемией периферических нервов. Острое развитие множественной мононевропатии у пациентов с СД требует исключения системного васкулита. При рецидивирующих мононевропа-

тиях с хорошим спонтанным восстановлением следует исключить наследственную невропатию. Для этого проводится генетическое исследование.

Краниальная невропатия – относительно редкая патология, которая в основном встречается у лиц старческого возраста и пациентов с большой длительностью СД<sup>6</sup>. Она может проявляться внезапным развитием одностороннего пареза глазодвигательного, блокового, отводящего или лицевого нерва. Чаще всего при СД отмечается парез седьмого (лицевого) нерва. При диагностике заболевания следует учитывать и другие возможные факторы возникновения неврита лицевого нерва, в частности переохлаждение, рассеянный склероз, анатомический узкий костный канал, заболевание придаточных пазух носа, инфекции, нарушение кровообращения в области лицевого нерва, сильный стресс.

Из-за полисиндромности диабетическая автономная невропатия (ДАН) считается одной из наиболее трудно диагностируемых<sup>7</sup>. Распространенность ДАН среди больных СД колеблется от 10 до 100%. Столь широкий диапазон объясняется не только многообразием клинических проявлений, но и недостатком диагностических методов. Частота встречаемости ДАН увеличивается со стажем СД.

Клинические признаки ДАН почти всегда появляются позже симптомов дистальной полиневропатии.

В зависимости от симптомов выделяют кардиоваскулярную, гастроинтестинальную, урогенитальную и другие формы ДАН.

Далее докладчик кратко охарактеризовала некоторые из них.

К проявлениям кардиоваскулярной ДАН следует отнести тахикардию покоя, фиксированный ригидный сердечный ритм, аритмию, ортостатическую гипотонию, безболевыми ишемиями и инфаркт миокарда, изменение электрокардиограммы, дисфункцию левого желудочка, кардиореспираторную остановку и внезапную смерть<sup>8</sup>. Так, ортостатическая гипотензия может развиваться при переходе из положения лежа в положение сидя и стоя в ответ на стимуляцию барорецепторов. Ортостатические обмороки и липотимические состояния отличаются от обмороков другого происхождения наличием ангинального, фиксированного сердечного ритма. К сосудистым нарушениям может приводить артериальная гипертензия в положении лежа, когда при длительном лежании днем или во время ночного сна отмечаются подъемы артериального давления до 180–220/100–120 мм рт. ст., что может быть связано с денервационной гиперчувствительностью адренорецепторов гладких мышц стенок сосудов.

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

Урогенитальная ДАН проявляется в виде нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, ретроградной эякуляцией и эректильной дисфункцией. При нейрогенной дисфунк-

<sup>5</sup> Horinuchi 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.

<sup>6</sup> Lajmi H., Hmaied W., Jalel W.B., et al. Oculomotor palsy in diabetics. *J. Fr. Ophthalmol.* 2018; 41 (1): 45–49.

<sup>7</sup> Питерс-Хармал Э., Магур Р. Сахарный диабет: диагностика и лечение. М.: Практика, 2008.

<sup>8</sup> Котов С.В., Рудакова И.Г. Диабетическая полинейропатия: от патогенеза к лечению и профилактике. *Альманах клинической медицины.* 2016; 44 (3): 6–12.



## Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

ции мочевого пузыря больные не ощущают его наполнения. Уменьшение частоты мочеиспускания приводит к парадоксальной ишурии с императивными позывами, а затем к неполному опорожнению мочевого пузыря и острой задержке мочи. Остаточная моча является благоприятной средой для размножения бактерий, ее поступление вверх по мочеточнику чревато развитием почечных инфекций.

Сниженное потоотделение на поверхности конечностей и туловища при ДАН считается результатом поражения эфферентных судомоторных симпатических аппаратов<sup>9</sup>. Нарушение функции потовых желез чаще наблюдается в нижних конечностях. Диабетические ангидрозы нижних конечностей могут сочетаться с компенсаторным гипергидрозом верхних конечностей. Своеобразным феноменом при СД является профузное потоотделение в области головы, шеи, лица после приема пищи.

У больных ДАН может наблюдаться дисфункция зрачка. Нарушение автономной иннервации зрачка ассоциируется с замедлением адаптации к темноте, уменьшением диаметра зрачка, снижением или исчезновением его спонтанных осцилляций, поражением симпатических путей, являющихся причиной дисфункции дилататора зрачка, а вовлечение парасимпатических волокон – дисфункцией сфинктера зрачка.

Бессимптомная гипогликемия считается поздним, но очень опасным проявлением вегетативной невропатии, которая

чаще встречается у получающих инсулин. При вегетативной невропатии ослабевает секреция контринсулярного гормона адреналина мозговым веществом надпочечников. Как следствие, отсутствуют симптомы развивающейся гипогликемии (слабость, потливость, сердцебиение, чувство голода). Нейрогликопенические симптомы гипогликемии (нарушение зрения, спутанность сознания, оглушенность, амнезия, судороги, кома) развиваются неожиданно при уровне глюкозы менее 2,4 ммоль/л.

Диагноз «невропатия» устанавливается на основании четырех критериев, предложенных P.J. Dyck в 1988 г.:

- 1) освидетельствования симптомов невропатии;
- 2) неврологического обследования;
- 3) поиска автономных моторных (сенсорных) функциональных нарушений;
- 4) оценки скорости проведения импульса по моторным/сенсорным нервам.

Для исследования кардиоваскулярных рефлексов используют пять тестов. С 1985 г. они применяются как стандарт начальной диагностики ДАН<sup>10</sup>.

У пациентов с СД для выявления раннего поражения вегетативной нервной системы достаточно таких тестов, как изменение частоты сердечных сокращений при медленном глубоком дыхании (в течение шести минут) и ортостатическая проба (тест Шелонга). Однако они недостаточно действенны при наличии у больного СД кардиоваскулярной патологии.

Для диагностики судомоторной дисфункции проводятся красящие пробы. Дефект эфферентной части симпатической дуги определяется по отсутствию потливости на определенном участке тела. Для диагностики зрачковых нарушений используются фармакологические пробы, инфракрасная телевизионная пупиллометрия, поляроидное фотографирование зрачка и др.

Насколько кардинально можно повлиять на ДПН путем воздействия на гликемию?

Согласно данным исследований, при СД 1 типа достижение близкой к нормальному уровню гликемии снижает риск развития микроангиопатии и невропатии, хотя не исключает их, при СД 2 типа достижение нормогликемии практически не предупреждает возникновения ДПН. Так, у пациентов с СД 2 типа интенсивный контроль гликемии ассоциировался лишь с умеренным снижением риска развития ДПН.

К сожалению, даже современные средства контроля СД не предотвращают развития и прогрессирования диабетической полиневропатии.

Данный феномен в настоящее время связывают с концепцией гипергликемической памяти<sup>11</sup>. Установлено, что конечные продукты гликолиза активируют процессы оксидативного стресса в митохондриях, создавая порочный круг гипергликемической памяти<sup>12</sup>.

Понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования осложнений СД, нацеливает специалистов не только на достижение оптимального

<sup>9</sup> Строков И.А., Аметов С.А., Козлова Н.А., Галеев И.В. Клиника диабетической невропатии. РМЖ. 1998; 12: 12 // [https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/KLINIKA\\_DIABETICHESKOY\\_NEVROPATII/](https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/KLINIKA_DIABETICHESKOY_NEVROPATII/).

<sup>10</sup> Ewing D.J., Martyn C.N., Young R.J., Clarke B.F. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*. 1985; 8 (5): 491–496.

<sup>11</sup> Nathan D.M., DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014; 37 (1): 9–16.

<sup>12</sup> Ceriello A., Ihnat M.A., Thorpe J.E. Clinical review 2: The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (2): 410–415.



Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

контроля гликемии, модификацию факторов риска и образа жизни, но и на осуществление нейрометаболического контроля, который реализуется благодаря использованию антиоксидантных препаратов, в том числе альфа-липоевой кислоты (АЛК). «Мишень для наших профилактических мер – это регуляция оксидативного стресса», – уточнила эксперт.

Клинически значимые свойства АЛК разнообразны. Альфа-липоевая кислота соединяет ионы металлов переменной валентности, препятствуя их участию в свободнорадикальных процессах, восстанавливает окисленные формы антиоксидантов – глутатиона, витаминов С и Е. Она также выступает в роли кофакторов в различных ферментных комплексах. АЛК оказывает нейротропное и нейропротективное воздействие: уменьшает перекисное окисление в периферических нервах и улучшает эндоневральный кровоток, увеличивая скорость проведения нервного импульса, стимулирует рост новых нервных волокон, аксонов и их разветвлений, способствуя восстановлению нервной проводимости.

Следует отметить, что альфа-липоевая кислота включена в рекомендации ведущих зарубежных и российских медицинских организаций. Например, в клинических рекомендациях Международной диабетической федерации 2017 г. по профилактике диабетической стопы АЛК указана в качестве антиоксиданта. В рекомендациях Немецкого неврологического общества 2020 г. – в качестве антиоксидантного препарата для лечения диабетической невропатии. Эксперты Китайского диабетического общества рекомендуют исполь-

Понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования осложнений СД, нацеливает специалистов не только на достижение оптимального контроля гликемии, модификацию факторов риска и образа жизни, но и на осуществление нейрометаболического контроля, который реализуется благодаря использованию антиоксидантных препаратов, в том числе альфа-липоевой кислоты.

Альфа-липоевая кислота включена в рекомендации ведущих зарубежных и российских медицинских организаций

зовать АЛК при ДПН. В клинических рекомендациях по диагностике и лечению невропатической боли Российского общества по изучению боли 2018 г. альфа-липоевая кислота признана патогенетической терапией ДПН и алкогольной полиневропатии и показана для купирования возникающей на их фоне невропатической боли.

Высокая эффективность АЛК подтверждена в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, таких как ALADIN, ALADIN II и III, ORPIL, SYDNEY I и II, DEKAN, NATHAN 1 и 2. Препараты АЛК способствовали уменьшению как субъективных, так и объективных проявлений диабетической полиневропатии, болевого синдрома, улучшали чувствительность. Кроме того, были отмечены их хорошая переносимость и безопасность.

В плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности АЛК по сравнению с плацебо у больных СД с дистальной симметричной полиневропатией установлено, что при легкой и умеренной форме патологии четырехлетнее лечение АЛК при хорошей переносимости клинически значительно улучшало и предотвращало прогресси-

вание неврологических нарушений<sup>13</sup>.

Согласно результатам метаанализа, посвященного оценке эффективности АЛК при внутривенном и пероральном введении у пациентов с ДПН, АЛК в дозе 600 мг/сут (внутривенно и перорально) оказывала положительное влияние на выраженность симптомов ДПН у больных СД<sup>14</sup>.

В настоящее время при сосудистых осложнениях СД рекомендовано начинать терапию АЛК с внутривенных инфузий, далее переходить на пероральную форму препарата.

Одним из широко известных препаратов АЛК является Берлитион, который выпускается в форме таблеток и раствора для инъекций. Как правило, Берлитион принимают в течение длительного времени, продолжительность курса лечения определяет врач.

Оптимальная схема лечения ДПН Берлитионом: внутривенное капельное введение раствора в дозе 600 мг/сут в течение двух – четырех недель с последующим пероральным приемом в той же дозе в течение трех-четырех месяцев.

Для достижения необходимого эффекта следует придерживаться рекомендаций по приему препарата. ●

<sup>13</sup> Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with  $\alpha$ -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011; 34 (9): 2054–2060.

<sup>14</sup> Cakici 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.