



# Спектр неврологических осложнений сахарного диабета – экспертный взгляд на выявление, контроль и лечение

В рамках IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» 22 сентября 2021 г. состоялся сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини», посвященный вопросам диагностики и лечения неврологических осложнений сахарного диабета. Ведущие эксперты в области эндокринологии и неврологии рассмотрели вопросы развития диабетической невропатии, проблемы раннего ее выявления и принципы лечения. Спикеры представили данные международных и российских исследований, поделились собственным клиническим опытом применения препарата альфа-липоевой кислоты в лечении пациентов с диабетической невропатией.



Профессор, д.м.н.  
Е.В. Суркова

Главный научный сотрудник отделения терапии диабета, д.м.н., профессор кафедры диабетологии и диетологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии Елена Викторовна СУРКОВА в начале своего выступления отметила, что сегодня активно изучается связь между ранним

## Профилактика и ранняя диагностика диабетической полиневропатии: зона особого внимания

нарушением углеводного обмена и поражением нервной системы. Данные, полученные при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ), свидетельствуют о том, что сахарный диабет (СД) ассоциируется с атрофией и уменьшением объема головного мозга и повышенным риском развития заболеваний мелких сосудов. Кроме того, у пациентов с СД визуализируются микроструктурные повреждения серого и белого вещества головного мозга<sup>1</sup>.

При проведении проспективного observationalного исследования установлено, что уже при предиабете повышается риск развития периферической невропатии<sup>2</sup>. Согласно результатам метаанализов

большого числа клинических исследований, у лиц с предиабетом также увеличивается риск развития ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки<sup>3, 4</sup>. Более того, у пациентов с СД, предиабетом и метаболическим синдромом выше риск прогрессирования умеренных когнитивных нарушений и развития деменции<sup>5</sup>.

Наиболее сложно диагностируемым осложнением СД считается невропатия. В исследовании MONICA показано, что распространенность полиневропатии среди лиц с СД достигала 28%, с нарушенной гликемией натощак – 11,3%, с нарушенной толерантностью к глюкозе – 13%. В 7,4% случаев полиневропатия

<sup>1</sup> Biessels G.J., Reijmer Y.D. Brain changes underlying cognitive dysfunction in diabetes: what can we learn from MRI? // Diabetes. 2014. Vol. 63. № 7. P. 2244–2252.

<sup>2</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. Vol. 38. № 5. P. 793–800.

<sup>3</sup> Huang Y., Cai X., Mai W. et al. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis // BMJ. 2016. Vol. 355. P. i5953.

<sup>4</sup> Pan Y., Chen W., Wang Y. Prediabetes and outcome of ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2019. Vol. 28. № 3. P. 683–692.

<sup>5</sup> Pal K., Mukadam N., Petersen I., Cooper C. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis // Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 2018. Vol. 53. № 11. P. 1149–1160.



## Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

была выявлена у лиц, не имевших нарушений углеводного обмена. В изученной популяции возраст, окружность талии и СД были независимыми факторами, достоверно связанными с развитием полиневропатии<sup>6</sup>.

В клинической практике нередки случаи гиподиагностики невропатии, когда упускаются субклинические стадии, малосимптомное течение. Наряду с гиподиагностикой встречаются случаи гипердиагностики, когда за диабетическую невропатию принимаются такие недиабетические феномены, как радикулоплексопатия, туннельный синдром, миалгия, артралгия, боль при саркопении, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия.

Согласно алгоритму специализированной медицинской помощи больным СД, выявлением группы риска и проведением скрининга в отношении диабетической невропатии должен заниматься эндокринолог. Направление к неврологу или применение специальных методов исследований периферических нервов крайне редко необходимы на этапе скрининга, за исключением атипичных случаев. Врач-невролог подключается на этапе назначения и проведения исследований, определения клинической формы невропатии. Выбор специфического метода лечения осуществляют невролог или эндокринолог, при автономной невропатии – эндокринолог и врачи других специальностей.

В качестве примера докладчик привела типичный клинический случай пациентки с СД 2 типа. Длительность СД 2 типа у нее составляла около 20 лет. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) – 7,4%. Пациентка предъявляла жалобы на боль

в ногах (от стоп до тазобедренных суставов) при вставании и в начале ходьбы, затруднение при переходе из положения сидя в положение стоя. При передвижении пациентка пользовалась тростью. Ее состояние длительное время оценивалось как дистальная диабетическая полиневропатия, сенсорная форма, поэтому проводилась комплексная терапия препаратами для лечения диабетической полиневропатии, однако без эффекта.

После обследования был подтвержден диагноз СД 2 типа, а также выявлены пролиферативная диабетическая ретинопатия правого глаза, непролиферативная диабетическая ретинопатия левого глаза, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек, ожирение первой степени, гипертоническая болезнь. Пациентке также был поставлен диагноз «дорсопатия»: хроническая двусторонняя люмбоишиалгия, двусторонний коксартроз третьей степени, посттравматический гонартроз слева. Для диагностики диабетической невропатии необходима оценка клинических симптомов и признаков поражения периферических нервов. С этой целью проводятся осмотр и исследование периферической чувствительности. В качестве дополнительных диагностических инструментов можно использовать шкалу симптомов невропатии (Neuropathy Symptom Score), визуальную аналоговую шкалу (для оценки болевого синдрома), Мичиганский опросник для скрининга невропатии и др.

Стадия диабетической периферической невропатии определяется с помощью критериев P. Dyck и соавт. Данные критерии позволяют выявить субклиническую стадию невропатии, которая ха-

рактеризуется отсутствием признаков/симптомов полиневропатии. Однако уже на этой стадии отмечается нарушение проводимости чувствительности по нерву<sup>7</sup>. По мнению P. Dyck и соавт., диабетическая невропатия является диагнозом исключения. При ее диагностике следует исключить поражение периферических нервов, не связанное с основным заболеванием и требующее соответствующей терапии. У 50% больных отмечается бессимптомная диабетическая невропатия. В отсутствие настороженности и/или адекватного подиатрического ухода пациенты попадают в группу высокого риска формирования трофических язв стопы вследствие безболезненных травм. В клинической практике для оценки состояния периферических нервов используется ряд методов. Электронейромиография (ЭНМГ) – неинвазивный метод диагностики, позволяющий выявить диабетическую невропатию на субклинической стадии. По данным наблюдений, субклиническая стадия диабетической невропатии, диагностируемая только по данным ЭНМГ, выявлялась у 75 и 45% больных с длительностью СД до трех лет и от трех до десяти лет соответственно<sup>8</sup>.

Одним из современных методов диагностики диабетической невропатии является конфокальная микроскопия роговицы. Она позволяет проводить раннюю диагностику патологии тонких волокон – на этапе нарушенной толерантности к глюкозе. В настоящее время конфокальная микроскопия роговицы – наиболее эффективный метод идентификации бессимптомного развития и прогрессирования невропатии при СД.

<sup>6</sup> 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. Vol. 31. № 3. P. 464–469.

<sup>7</sup> Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H. et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011. Vol. 27. № 7. P. 620–628.

<sup>8</sup> Im S., Kim S.-R., Park J.H. et al. Assessment of the medial dorsal cutaneous, dorsal sural, and medial plantar nerves in impaired glucose tolerance and diabetic patients with normal sural and superficial peroneal nerve responses // *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35. № 4. P. 834–839.



Установлено, что улучшение гликемического контроля значительно увеличивает плотность и длину корнеальных нервных волокон. В то же время при высоком уровне HbA1c отмечается снижение скорости проведения импульса по большеберцовому нерву, а также плотности и длины корнеальных нервных волокон<sup>9</sup>.

Определение факторов риска развития диабетической невропатии имеет решающее значение для предотвращения серьезных последствий этого заболевания. Помимо уровня HbA1c ключевую роль играют длительность диабета, возраст и наличие диабетической ретинопатии. Такие факторы, как индекс массы тела, курение, уровень триглицеридов и общего холестерина, не ассоциировались с возрастанием риска развития диабетической невропатии<sup>10</sup>.

По мнению экспертов Американской диабетической ассоциации, профилактика развития диабетической невропатии должна основываться на контроле гликемии и модификации образа жизни<sup>11</sup>.

Понятие «модификация образа жизни» включает в себя обучение

пациентов, регулярную физическую активность, снижение массы тела, правильное питание.

Следует учитывать, что улучшение гликемического контроля ассоциировано с 78%-ным снижением риска развития диабетической невропатии у пациентов с СД 1 типа. При СД 2 типа вклад оптимального контроля гликемии в снижение риска развития заболевания существенно меньше – 5–9%. Вероятно, это связано с высокой коморбидностью, полифармацией, избыточной массой тела и в ряде случаев с длительным анамнезом бессимптомной гипергликемии.

Установлено, что многофакторное воздействие при СД 2 типа, включающее модификацию образа жизни, достижение целевой гликемии и снижение факторов сердечно-сосудистого риска, уменьшало риск возникновения кардиоваскулярной автономной невропатии на 60%<sup>12</sup>.

В исследовании с участием 32 пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе проводили биопсию кожи проксимальной и дистальной областей бедра

для определения плотности эпидермального нервного волокна, а также ЭНМГ и другие стандартные тесты исходно и через год после инициации программы по модификации образа жизни, которая включала индивидуализированную диету и физические упражнения. Через год отмечено значимое улучшение плотности внутриэпидермальных нервных волокон кожи проксимального отдела бедра. Результаты исследования продемонстрировали, что модификация образа жизни у пациентов с преддиабетической невропатией способствовала снижению выраженности боли<sup>13</sup>.

В заключение профессор Е.В. Суркова подчеркнула, что профилактика и ранняя диагностика диабетической невропатии – непростая, но решаемая задача, требующая определенного уровня знаний от врачей и серьезных усилий больного для достижения гликемического контроля и модификации образа жизни. Мотивировать на эти изменения, помочь пациенту в этих достижениях может и должен лечащий врач.



Д.м.н.  
К.В. Антонова

#### Манифестные стадии диффузной дистальной и автономной невропатии: проблемы диагностики и лечения

Продолжила симпозиум д.м.н., старший научный сотрудник, врач-эндокринолог Центра заболеваний периферической нервной системы Научного центра неврологии Ксения Валентиновна АНТОНОВА сообщением об особенностях манифестных стадий диффузной дистальной и автономной невро-

патии. Спикер отметила, что врачи-эндокринологи решают широкий спектр клинических проблем, связанных с СД, – от лечения преддиабета до сопровождения в хирургических и реабилитационных отделениях. При этом эндокринологи четко представляют риски бессимптомного течения полиневропатии, поскольку невроло-

<sup>9</sup> Yorek M., Malik R.A., Calcutt N.A. et al. Diabetic neuropathy: new insights to early diagnosis and treatments // J. Diabetes Res. 2018. Vol. 2018. ID 5378439.

<sup>10</sup> Liu X., Xu Y., An M., Zeng Q. The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis // PLoS One. 2019. Vol. 14. № 2. P. e0212574.

<sup>11</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. Vol. 40. № 1. P. 136–154.

<sup>12</sup> Gaede P., Vedel P., Larsen N. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. № 5. P. 383–393.

<sup>13</sup> Smith A.G., Russell J., Feldman E.L. et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 6. P. 1294–1299.



## Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

гические осложнения являются ведущими при СД 1 и 2 типов.

В условиях реальной клинической практики диагностика и лечение диабетической невропатии – прерогатива врачей-эндокринологов. Установить диагноз на ранней стадии можно на основании тщательно собранного анамнеза, оценки характера жалоб и физикального осмотра больного.

Как было отмечено ранее, диабетическая невропатия – наиболее частое осложнение СД. При этом на дистальную симметричную полиневропатию приходится большее число случаев – 75%. У 50% больных диабетическая невропатия протекает бессимптомно, у 25–45% отмечается нейропатическая боль. В 50% случаев нейропатическая боль обусловлена именно СД<sup>11</sup>.

Диабетическая периферическая невропатия (ДПН) – комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате СД<sup>14</sup>.

Клиницисты пользуются более простым определением ДПН: наличие симптомов и/или признаков дисфункции периферических нервов у людей с диабетом после исключения других причин<sup>11</sup>.

Диабетическая невропатия оказывает значительное влияние на качество жизни. Она снижает трудоспособность и может приводить к инвалидизации.

Диабетическая периферическая невропатия ассоциируется с на-

рушением чувствительности, развитием болевого синдрома. У пожилых пациентов с СД 2 типа она приводит к нарушению походки и, как следствие, повышенному риску падений и травматизации.

Наиболее опасным последствием ДПН является язвенный дефект стопы. Установлено, что тяжесть язвенного поражения – более значимый предиктор смерти, чем ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий или инсульт<sup>15</sup>.

Диабетическая автономная невропатия в несколько раз повышает риск смерти от инфаркта и инсульта. Так, смертность среди пациентов, страдавших автономной невропатией, составляла 25–50% в течение пяти – десяти лет<sup>16</sup>.

Другим угрожающим осложнением СД является диабетическая нейроостеоартропатия. Это редко встречающееся заболевание, представляющее собой прогрессирующую деструкцию одного или нескольких суставов вследствие ДПН. В основе патогенеза диабетической нейроостеоартропатии лежит поражение периферических соматических и автономных нервных волокон.

По словам докладчика, проблеме ДПН нужно рассматривать не только в аспекте влияния заболевания на состояние здоровья самого пациента. Большой ДПН, управляющий транспортным средством, может представлять потенциальную угрозу для окружающих. У пациентов с диабетической невропатией нижних

конечностей нарушена реакция торможения, снижение зрачковых реакций затрудняет вождение автомобиля в темное время суток<sup>17</sup>.

Сегодня актуальными остаются вопросы влияния COVID-19 на течение СД и его осложнений. Безусловно, пандемия COVID-19 оказала пагубное влияние на состояние больных ДПН. В этот период увеличилась частота осложнений (гангрены) и радикальных вмешательств. Так, во время пандемии число серьезных ампутаций повысилось более чем в три раза<sup>18</sup>. Однако дисфункция автономной нервной системы, дисбаланс симпатической и парасимпатической модуляции способны усиливать провоспалительный статус пациентов с СД, что может изменить течение коронавирусной инфекции<sup>19</sup>.

В основе развития ДПН лежат как гликемические, так и негликемические механизмы. Гипергликемия индуцирует патогенетические пути повреждения клетки, такие как полиоловый, гексозаминовый, образование конечных продуктов гликирования. Сегодня все больший интерес вызывают негликемические механизмы развития ДПН. Так, особая роль отводится артериальной гипертензии, дислипидемии, дефициту С-пептида и инсулина, нейротрофинов, инкретиновому дефекту.

Вследствие запуска различных патогенетических механизмов развиваются окислительный стресс, воспаление, митохондриальная дисфункция, нарушение экспрес-

<sup>14</sup> Галстян Г.Р., Старостина Е.Г., Яхно Н.Н. и др. Диагностика и рациональная терапия болевой формы диабетической периферической невропатии: междисциплинарный консенсус экспертов // Сахарный диабет. 2019. Т. 22. № 4. С. 305–327.

<sup>15</sup> Brennan M.B., Hess T.M., Bartle B. et al. Diabetic foot ulcer severity predicts mortality among veterans with type 2 diabetes // J. Diabetes Complications. 2017. Vol. 31. № 3. P. 556–561.

<sup>16</sup> Cohen J.A., Estacio R.O., Lundgren R.A. et al. Diabetic autonomic neuropathy is associated with an increased incidence of strokes // Auton. Neurosci. 2003. Vol. 108. № 1–2. P. 73–78.

<sup>17</sup> Spiess K.E., Sansosti L.E., Meyr A.J. Diabetic driving studies – part 2: a comparison of brake response time between drivers with diabetes with and without lower extremity sensorimotor neuropathy // J. Foot Ankle Surg. 2017. Vol. 56. № 3. P. 573–576.

<sup>18</sup> Rogers L.C., Snyder R.J., Joseph W.S. Diabetes-related amputations: a pandemic within a pandemic // J. Am. Podiatr. Med. Assoc. 2020. Vol. 20. P. 248.

<sup>19</sup> Pitocco D., Viti L., Santoliquido A. et al. Diabetic neuropathy: a risk factor for severe COVID-19? // Acta Diabetol. 2021. Vol. 58. № 5. P. 669–670.

IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов  
«Инновационные технологии в эндокринологии»

сии генов, апоптоз и эндотелиальная дисфункция, что приводит к структурным и функциональным повреждениям периферических нервов.

В соответствии с современной классификацией диабетических невропатий 2019 г. выделяют диффузную невропатию, мононевропатию и радикулопатию, или полирадикулопатию. К диффузной невропатии относят дистальную и автономную невропатии. При этом различают дистальную невропатию с преимущественным поражением тонких нервных волокон (сенсорная), толстых нервных волокон (моторная) и смешанную. Тонковолокнистая ДПН относится к ранним формам заболевания, характеризуется наличием боли, нарушением болевой и температурной чувствительности. Для поражения толстых нервных волокон свойственна потеря защитной чувствительности. Поражение толстых нервных волокон является предиктором развития синдрома диабетической стопы.

К формам автономной диабетической невропатии относят кардиоваскулярную, гастроинтестинальную, урогенитальную, судомоторную дисфункцию. Кардиоваскулярная автономная невропатия встречается у 20% пациентов с СД и является фактором неблагоприятного прогноза в отношении смертельного исхода и развития сердечно-сосудистых событий. Среди ее проявлений – ортостатическая гипотензия, снижение толерантности к физическим нагрузкам, периоперационная нестабильность, тахикардия, нарушение variability сердечного ритма<sup>20</sup>.

При лечении пациентов с СД 1 типа необходимо учитывать такие факторы риска развития кардиоваскулярной автономной невропатии, как наличие артериальной гипертензии, ретинопатии, с СД 2 типа – наличие дислипидемии, ожирения, факта курения.

Диагноз «кардиоваскулярная автономная невропатия» устанавливается на основании электрокардиографии, тестов на фоне глубокого дыхания или пробы Вальсальвы, определения ортостатической гипотензии. При наличии пролиферативной ретинопатии пробу Вальсальвы проводить не рекомендуется в связи с риском кровоизлияния. Новым потенциальным маркером кардиоваскулярной автономной невропатии считается чувствительность барорефлекса. Нарушение чувствительности барорефлекса позволяет прогнозировать риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с СД 2 типа наблюдается ранняя дисфункция барорефлекса<sup>21</sup>.

Как отметила К.В. Антонова, диагноз ДПН может быть поставлен после исключения других причин поражения периферических нервов. Кроме того, нужно помнить, что с диабетом ассоциирован целый ряд генетических неврологических заболеваний, для выявления которых требуются специальные методы исследований и консультация невролога.

Среди частых причин недиабетических невропатий указываются интоксикация алкоголем, онкологические заболевания, инфекции, дефицит витамина В<sub>12</sub>, амилоидоз, применение лекарственных средств.

Переходя к теме профилактики и лечения ДПН, спикер отметила,

что на сегодняшний день в отношении профилактики развития ДПН у пациентов с СД 1 и 2 типов доказана роль модификации образа жизни. В ряде работ продемонстрировано, что физическая нагрузка улучшает выработку нейротрофинов, функцию нерва<sup>22</sup>.

В клинических рекомендациях по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), опубликованных в 2017 г., отмечено, что основой профилактики синдрома диабетической стопы является поддержание целевых значений углеводного обмена. Эксперты IDF призывают всех практикующих врачей при выявлении невропатии назначать лечение как можно раньше, до появления язв на стопе. Кроме того, в рекомендациях с позиции доказательной медицины для терапии пациентов с ДПН признается целесообразным использование препаратов альфа-липоевой кислоты (АЛК).

Так, в исследовании DEKAN у больных СД 2 типа с нарушением variability сердечного ритма применение АЛК в течение четырех месяцев способствовало улучшению показателей variability частоты сердечных сокращений по сравнению с приемом плацебо<sup>23</sup>.

В исследовании NATHAN 1 лечение АЛК в течение четырех лет привело к улучшению симптоматики, замедлению прогрессирования ДПН и снижению риска развития синдрома диабетической стопы. В ходе исследования также продемонстрированы высокий профиль безопасности

<sup>20</sup> Spallone V, Ziegler D., Freeman R. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011. Vol. 27. № 7. P. 639–653.

<sup>21</sup> Kaufmann H., Norcliffe-Kaufmann L., Palma J.-A. Baroreflex dysfunction // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. № 2. P. 163–178.

<sup>22</sup> Böhnhof G.J., Herder C., Ziegler D. Diagnostic tools, biomarkers, and treatments in diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy // *Curr. Diabetes Rev.* 2021.

<sup>23</sup> Ziegler D., Schatz H., Conrad F. et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie // Diabetes Care.* 1997. Vol. 20. № 3. P. 369–373.



## Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

и хорошая переносимость лечения<sup>24</sup>.

В метаанализе рандомизированных клинических исследований сравнивались разные методы лечения ДПН с помощью АЛК. Согласно результатам, по сравнению с плацебо общая оценка симптомов была снижена на 2,45 (при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) -4,52– -0,39) при внутривенном введении 600 мг АЛК и на 1,95 (95% ДИ -2,89– -1,01) при пероральном приеме 600 мг АЛК. Таким образом, отмечено значительное улучшение симптомов ДПН на фоне терапии препаратом АЛК<sup>25</sup>. Во многих исследованиях также изучались метаболические, противовоспалительные и антиоксидантные эффекты АЛК. Установлено, что АЛК уменьшает проявления окислительного стресса, предотвращает образование конечных продуктов гликирования, а также оказывает противовоспалительный эффект.

Недавно опубликованы данные о влиянии АЛК на сывороточные уровни програнулина и маркеры воспаления при диабетической не-

вропатии. Програнулин может напрямую связываться с рецепторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  и оказывать противовоспалительное воздействие. Показано, что после приема АЛК в течение шести месяцев уровни програнулина в сыворотке значительно увеличивались, что сопровождалось клиническим улучшением состояния пациентов с ДПН<sup>26</sup>. На сегодняшний день препарат АЛК Берлитион широко применяется в российской клинической практике. Согласно результатам исследований, инфузионная терапия препаратом Берлитион приводит к значительному снижению выраженности позитивных (боль, жжение, парестезии) и негативных (онемение, гипестезия) симптомов ДПН<sup>27</sup>.

По другим данным, у 95,5% пациентов отмечалась статистически значимая клиническая эффективность Берлитиона в отношении снижения симптомов ДПН и улучшения вибрационной чувствительности<sup>28</sup>.

Установлено, что более длительный (до 20 дней) внутривенный

капельный курс препаратом Берлитион 600 мг/сут эффективнее короткого (10 дней) курса в снижении симптомов ДПН. После 74 дней терапии препаратом Берлитион у пациентов с ДПН улучшились биохимические показатели крови, а именно: глюкозы, HbA1c, общего холестерина<sup>29</sup>.

Рекомендуемая схема лечения Берлитионом следующая: 600 мг/сут внутривенно капельно в течение двух-трех недель, в дальнейшем – 600 мг/сут перорально. Длительность терапии (два – четыре месяца) устанавливается лечащим врачом.

Подводя итог, К.В. Антонова подчеркнула, что смертность среди лиц с тяжелыми осложнениями СД, прежде всего с изъязвлениями стопы, выше, чем среди пациентов с наиболее распространенными видами рака. Именно поэтому важной задачей является обнаружение диабетической невропатии на ранних стадиях для предотвращения ее прогрессирования, сохранения нормального качества и продолжительности жизни пациентов.

### Пациент с диабетической невропатией и риском инсульта: не упустить время

Как отметил профессор кафедры неврологии и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Владимир Владимирович ЗАХАРОВ, у пациентов с СД зна-

чимая роль в ухудшении общего состояния здоровья отводится неврологическим осложнениям, при которых поражается как центральная, так и периферическая нервная система.

К неврологическим осложнениям СД относятся снижение когнитивных функций, невропатии и инсульт.



Профессор, д.м.н.  
В.В. Захаров

<sup>24</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. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.

<sup>25</sup> Çakici N., Fakkal T.M., van Neck J.W. et al. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy // *Diabet. Med.* 2016. Vol. 33. № 11. P. 1466–1476.

<sup>26</sup> Nadro B., Lőrincz H., Molnár A. et al. Effects of alpha-lipoic acid treatment on serum progranulin levels and inflammatory markers in diabetic neuropathy // *J. Int. Med. Res.* 2021. Vol. 49. № 5. ID 3000605211012213.

<sup>27</sup> Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.

<sup>28</sup> Храмлилин В.Н., Чазова Т.Е. Опыт клинического применения Берлитиона при диабетической периферической полинейропатии // *Сахарный диабет*. 2001. Т. 4. № 4. С. 46–51.

<sup>29</sup> Головачева В.А., Парфенов В.А. Диабетическая полиневропатия: оптимальная фармакотерапия и междисциплинарный подход // *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск «Сахарный диабет»*. 2017. № 9. С. 14–21.



При СД периферическая нервная система повреждается на всех уровнях, что приводит к развитию разных видов заболеваний, в том числе дистальной симметричной полиневропатии, вегетативной невропатии, мононевропатии, радикулопатии.

В основе формирования неврологических нарушений у больных СД лежит системный дефект, связанный с нарушением трофики нервной ткани. Результаты современных исследований позволили предположить, что генетические факторы риска могут играть важную роль в развитии ДПН. Прежде всего это полиморфизм генов, связанных с эндотелиальной функцией, микроциркуляцией, обменом гомоцистеина, системами антиоксидантной защиты организма<sup>30</sup>.

Наиболее значимыми негенетическими факторами риска развития диабетической невропатии признаны возраст, длительность диабета, уровень HbA1c и диабетическая ретинопатия<sup>10</sup>.

В половине случаев ДПН протекает бессимптомно, что затрудняет выявление патологии на ранних стадиях. Как правило, ДПН диагностируется только на последней стадии тяжелых осложнений, что приводит к ранней инвалидизации и значительному снижению качества жизни больных.

Нередко невропатия развивается уже на этапе предиабета (у лиц с нарушением толерантности к глюкозе и метаболическим синдромом). «Уже на этом этапе необходимо действовать на опережение, назначая профилактическое лечение

с целью предотвратить прогрессирование ДПН и развитие осложнений», – подчеркнул докладчик.

На сегодняшний день сформулированы общие диагностические критерии ДПН: невропатические жалобы и/или признаки, наличие СД, отсутствие других причин невропатии<sup>11</sup>.

Для постановки диагноза «диабетическая невропатия» требуется наличие или жалоб, или объективных признаков. Таким образом, даже жалоб пациента на характерные симптомы (специфическую боль, парестезии, онемение) достаточно для постановки диагноза, поскольку в большинстве случаев на начальных стадиях ДПН поражения тонких волокон не проявляются никакими объективными неврологическими расстройствами и изменениями при проведении ЭНМГ.

В клинической практике для ранней диагностики ДПН целесообразно использовать Мичиганский опросник для скрининга невропатии. Его вопросы направлены на выявление субъективных ощущений пациентов, а также на оценку вибрационной чувствительности и ахиллова рефлекса.

Диабетическая ретинопатия является одним из наиболее распространенных микрососудистых осложнений, связанных с СД. Сосудистый механизм развития диабетической ретинопатии связывает ее с другим осложнением СД – диабетической микро- и макроангиопатией, а следовательно, с риском развития нарушений мозгового кровообращения. Установлена также связь между диабе-

тической ретинопатией и развитием когнитивных нарушений<sup>31</sup>.

Данные масштабного метаанализа 102 исследований с участием 698 782 пациентов продемонстрировали, что риск ишемического инсульта у больных СД в два раза выше, чем у лиц без СД, геморрагического инсульта – в полтора раза. Наличие СД ассоциировано с двукратным увеличением риска развития целого спектра сосудистых заболеваний, независимо от других традиционных факторов риска<sup>32</sup>.

Сахарный диабет также является фактором риска немых инфарктов<sup>33</sup>.

Получены данные о том, что наличие СД может быть фактором риска прогрессирования изменений белого вещества (лейкоареоза)<sup>34</sup>.

Особый интерес в связи со сказанным ранее могут представлять результаты исследования углеводного обмена в остром периоде инсульта. Так, из 238 поступивших в стационар с ишемическим или геморрагическим инсультом у большинства больных наблюдалось нарушение метаболизма глюкозы. У 20% диагноз СД был установлен ранее, у 16% – впервые в день инсульта. У 24% обнаружена нарушенная толерантность к глюкозе или гипергликемия натощак, у 20% – транзиторная гипергликемия. Только у 20% пациентов с инсультом имела место нормогликемия<sup>35</sup>.

На сегодняшний день не вызывает сомнений связь гипергликемии с летальностью и инвалидизацией пациентов с инсультом. Согласно

<sup>30</sup> Zhao Y., Zhu R., Wang D., Liu X. Genetics of diabetic neuropathy: systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis // Ann. Clin. Transl. Neurol. 2019. Vol. 6. № 10. P. 1996–2013.

<sup>31</sup> Cheng D., Zhao X., Yang S. et al. Association between diabetic retinopathy and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis // Front. Aging Neurosci. 2021. Vol. 13. ID 692911.

<sup>32</sup> Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Gao P. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // Lancet. 2010. Vol. 375. № 9733. P. 2215–2222.

<sup>33</sup> Vermeer S.E., Den Heijer T., Koudstaal P.J. et al. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study // Stroke. 2003. Vol. 34. № 2. P. 392–396.

<sup>34</sup> Gouw A.A., van der Flier W.M., Fazekas F. et al. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability study // Stroke. 2008. Vol. 39. № 5. P. 1414–1420.

<sup>35</sup> Matz K., Keresztes K., Tatschl C. et al. Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients: an underrecognized problem // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 4. P. 792–797.



## Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

данным исследований, острая гипергликемия обуславливает повышенный риск госпитальной смертности и плохой функциональный исход после перенесенного ишемического инсульта<sup>36</sup>.

По мнению профессора В.В. Захарова, основным методом профилактики и лечения неврологических осложнений СД является достижение и длительное поддержание оптимального гликемического контроля. В ряде исследований показано, что эффективный метаболический контроль у пациентов с СД 1 типа снижает риск развития ДПН на 78%, кардиальной вегетативной невропатии – на 45%<sup>37</sup>.

Лечение больных СД с поражением нервной системы также предусматривает применение препаратов, воздействующих на патогенетические механизмы развития и прогрессирования ДПН. К таким препаратам относятся препараты АЛК (тиоктовой кислоты).

Альфа-липоевая кислота – антиоксидант прямого и непрямого действия. АЛК признана мощным перехватчиком свободных радикалов, она улучшает кровоснабжение нерва, обладает нейропротективными и нейротрофическими эффектами, подавляет активацию ядерного фактора κВ.

Эффективность АЛК (препарата Берлитион) доказана в международных рандомизированных клинических исследованиях. Установлено, что АЛК обеспечивает отчетливый положительный эффект в отношении невропатической симптоматики при ДПН, снижает выраженность болевого синдрома,

улучшает функциональное состояние периферических нервов<sup>38</sup>.

Опубликованы новые данные о возможной эффективности АЛК в составе комплексной терапии пациентов с СД и COVID-19. Исследователи полагают, что благодаря способности снижать уровень окислительного стресса, предотвращать повреждение тканей и клеток АЛК может усиливать защиту от инфекции и поэтому играть важную роль в лечении пациентов с COVID-19<sup>39</sup>. Для лечения и профилактики диабетической микроангиопатии эксперты международного научного сообщества также рекомендуют антитромбоцитарные препараты, такие как аспирин, клопидогрел и дипиридамола.

Дипиридамола (Курантил) расширяет сосуды, оказывает антитромботическое действие, улучшает целостность гематоэнцефалического барьера, тормозит образование провоспалительных цитокинов, уменьшая воспаление в эндотелии. Курантил улучшает мозговое кровообращение, тем самым оказывая положительный эффект на когнитивные функции. В литературе представлены данные, подтверждающие ангиопротективное действие дипиридамола для вторичной профилактики инсульта и транзиторной ишемической атаки<sup>40</sup>.

Показано, что комбинация дипиридамола с ацетилсалициловой кислотой в 1,8 раза эффективнее снижает риск инсульта и смерти по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой. Даже в виде монотерапии Курантил (дипиридамола) был эффективным

средством профилактики и лечения дисциркуляторной энцефалопатии, вторичной профилактики ишемического инсульта.

В нашей стране в соответствии с действующим стандартом лечения инфаркта мозга дипиридамола (Курантил) рекомендуется для вторичной профилактики ишемического инсульта<sup>41</sup>.

Следует отметить появление новых данных о противовирусных свойствах дипиридамола. Так, при анализе данных пациентов с COVID-19, получавших профилактическую антикоагулянтную терапию, добавление дипиридамола значительно увеличивало количество тромбоцитов и лимфоцитов. Дипиридамола подавлял репликацию SARS-CoV-2 *in vitro* эффективнее, чем гидроксихлорохин<sup>42</sup>.

Заканчивая выступление, профессор В.В. Захаров еще раз отметил, что спектр неврологических осложнений СД включает когнитивные нарушения, инсульты и поражение периферических нервов. Эти нарушения часто протекают одновременно, поэтому можно предположить наличие общих патогенетических механизмов поражения центральной и периферической нервной системы, таких как перекисное окисление липидов, системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, микроангиопатия. Приоритетным методом в лечении ДПН является назначение АЛК (препарата Берлитион). Для профилактики инсульта и уменьшения выраженности когнитивных нарушений целесообразно использовать дипиридамола (препарат Курантил). ☺

<sup>36</sup> Capes S.E., Hunt D., Malmberg K. et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview // *Stroke*. 2001. Vol. 32. № 10. P. 2426–2432.

<sup>37</sup> Martin C.L., Albers J.W., Pop-Busui R. et al. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. № 1. P. 31–38.

<sup>38</sup> Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia*. 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.

<sup>39</sup> Cure E., Ciumhur Cure M. Alpha-lipoic acid may protect patients with diabetes against COVID-19 infection // *Med. Hypotheses*. 2020. Vol. 143. ID 110185.

<sup>40</sup> Balakumar P., Nyo Y.H., Renushia R. et al. Classical and pleiotropic actions of dipyrindamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? // *Pharmacol. Res.* 2014. Vol. 87. P. 144–150.

<sup>41</sup> Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2012 № 1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга».

<sup>42</sup> Liu X., Li Z., Shuai Liu S. et al. Potential therapeutic effects of dipyrindamole in the severely ill patients with COVID-19 // *Acta Pharm. Sin. B*. 2020. Vol. 10. № 7. P. 1205–1215.