



Неврологические осложнения сахарного диабета

Ю.А. Старчина, к.м.н., В.В. Захаров, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Владимир Владимирович Захаров, zakharovenator@gmail.com

Для цитирования: Старчина Ю.А., Захаров В.В. Неврологические осложнения сахарного диабета // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 19. С. 30–37.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-19-30-37

В статье приведены данные о распространенности, патогенезе, клинических особенностях наиболее частых осложнений сахарного диабета 2-го типа – диабетической энцефалопатии и диабетической полиневропатии. Диабетическая энцефалопатия – позднее осложнение сахарного диабета, способствующее развитию когнитивной дисфункции, эмоциональных расстройств, нарушающее повседневную активность пациента и качество жизни. Диабетическая полиневропатия приводит к снижению качества жизни и инвалидизации пациента. Обсуждаются возможности патогенетического лечения этих осложнений с использованием дипиридамола и альфа-липоевой кислоты.

Ключевые слова: сахарный диабет, осложнения, диабетическая энцефалопатия, когнитивные нарушения, диабетическая полиневропатия

Введение

Согласно прогнозам Международной федерации диабета, к 2045 г. сахарным диабетом будут страдать примерно 629 млн человек [1]. На настоящий момент во всем мире диабетом болеют 425 млн человек, из них две трети (327 млн) трудоспособного возраста, в Российской Федерации – около 8,5 млн, причем в каждом втором случае сахарный диабет не диагностирован. Необходимость пожизненного контроля уровня сахара и терапии, профилактики и лечения осложнений, высокий уровень инвалидизации и смертности при этом заболевании обуславливают его медицинскую и социально-экономическую значимость. Показано, что 12% рас-

ходов на здравоохранение во всем мире приходится на лечение диабета и его осложнений [1].

Диабетическая энцефалопатия

Сахарный диабет – группа метаболических расстройств, характеризующихся хронической гипергликемией вследствие нарушения секреции инсулина, снижения его действия или сочетания обоих этих факторов. Заболевание сопровождается повреждением и нарушением функции кровеносных сосудов, сердца, почек, сетчатки глаза, желудочно-кишечного тракта, периферической и центральной нервной системы [2].

Общепризнано, что сахарный диабет может влиять на функции центральной нервной систе-

мы. Наиболее частое осложнение сахарного диабета 2-го типа со стороны центральной нервной системы – диабетическая энцефалопатия, которую рассматривают как типичное следствие нарушения метаболизма нейронов и белого вещества центральной нервной системы в результате хронической гипергликемии. Даже в отсутствие очевидных проявлений в виде инсультов, неоднократных гипогликемических реакций или отека мозга длительная неконтролируемая гипергликемия может вызывать постепенно нарастающие нарушения когнитивных функций [3, 4]. Развитие когнитивной дисфункции, связанной с сахарным диабетом, обсуждается с 1922 г. [5]. Потенциальными причинами дисфункции центральной нервной системы при сахарном диабете называют сосудистые факторы, изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера, метаболические изменения, такие как неоднократные гипогликемические эпизоды, хроническая гипергликемия, гиперосмолярность, ацидоз, кетоз, нейроэндокринные или нейрохимические изменения [3, 4]. Среди других повреждающих центральную нервную систему факторов можно отметить сопутствующие артериальную гипертензию, уремию, периферическую и вегетативную невропатию. В основе повреждения нейронов при диабетической энцефалопатии



тии лежат активация процессов перекисного окисления липидов, запускаемая хронической гипергликемией, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. С одной стороны, каскад патологических реакций приводит к образованию свободных радикалов, повреждающих структуру ферментных белков, ДНК и липидов клеточных мембран. С другой стороны, гипергликемия вызывает гликозилирование и инактивацию антиоксидантов, защищающих клетки от действия свободных радикалов. Окислительный стресс способствует развитию эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь становится начальным звеном в развитии системного атеросклероза [6]. Атеросклероз совместно с артериальной гипертензией увеличивает риск развития инсульта у пациентов с сахарным диабетом.

По данным исследования UKPDS, повышение уровня гликозилированного гемоглобина на 1% сопровождается увеличением частоты развития инсульта на 17% [7]. Риск развития когнитивных нарушений увеличивается вследствие не только клинически очевидных нарушений мозгового кровообращения, но и образования «немых» лакунарных инфарктов, для которых сахарный диабет и артериальная гипертензия являются основными факторами риска [8]. Гиперинсулинемия приводит к увеличению уровня бета-амилоида и провоспалительных цитокинов, способствует образованию нейрофибриллярных клубочков и сенильных бляшек – маркеров дегенеративного процесса в мозге [9]. Доказана роль инсулина в энергообеспечении нейронов мозга, а также его нейротрансмиттерная функция. Обсуждается непосредственное участие инсулина в процессах консолидации памяти [10]. Кроме того, недавние исследования показали, что повышенный уровень дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) при сахарном диабете 2-го типа выступает

в качестве независимого фактора риска развития умеренных когнитивных нарушений у пожилых людей. Механизм этой ассоциации реализуется посредством связи высокого уровня ДПП-4 с воспалением и окислительным стрессом. ДПП-4 может стать биологическим маркером и потенциальной терапевтической целью, поскольку ингибиторы ДПП-4 в последние годы широко используются в лечении сахарного диабета [11]. Еще одно исследование связало повышенный уровень ДПП-4 и снижение уровня мозгового нейротрофического фактора с развитием умеренных когнитивных нарушений и обнаружило повышение риска развития когнитивных нарушений у пациентов с высоким соотношением ДПП-4 к мозговому нейротрофическому фактору [12]. Приводятся также данные о возможной генетической предрасположенности к развитию энцефалопатии при сахарном диабете в виде носительства эпсилон 4 аллеля гена апополипротеина Е [10, 13].

Диабетическая энцефалопатия характеризуется медленным постепенным развитием, и клинические проявления становятся заметны только на выраженной стадии заболевания. Основа клинической картины диабетической энцефалопатии – когнитивные нарушения, развивающиеся на фоне структурных и метаболических изменений головного мозга. Когнитивные нарушения отмечаются у большинства больных сахарным диабетом. Клинические особенности диабетической энцефалопатии, как и подавляющего числа дисметаболических энцефалопатий, неспецифичны. Обнаруживаются нарушение когнитивных функций, эмоциональная лабильность, повышенный уровень тревожности и депрессивных симптомов, чаще субклинических [4, 10, 14, 15]. Когнитивные нарушения представлены в основном легкими и умеренными когнитивными расстройствами, гораздо реже на-

блюдается деменция [10]. Частота встречаемости умеренных когнитивных нарушений среди пациентов с сахарным диабетом превышает таковую в общей популяции на 3–10% [14, 15]. И только 36% пациентов с сахарным диабетом 2-го типа не имеют когнитивных нарушений той или иной степени тяжести [15]. В недавнем исследовании О. Albai и соавт. выявили умеренные когнитивные нарушения у 42% пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [16]. Сахарный диабет 2-го типа увеличивает риск развития деменции в любом возрасте, причем с сосудистой деменцией коррелирует сильнее (100–160%), чем с болезнью Альцгеймера (45–90%) [16, 17]. F. Zeng и соавт. установили статистически значимую связь между увеличением уровня гликозилированного гемоглобина на каждые 1 ммоль/л и снижением показателя глобальной оценки когнитивных функций, показателей памяти и управляющих функций у пожилых пациентов [18]. В исследовании, проведенном на кафедре нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (90 больных сахарным диабетом длительностью не менее года), когнитивные нарушения отсутствовали в 28,9% случаев. Умеренные когнитивные нарушения выявлялись у 51,1% больных, а легкие когнитивные нарушения – у 20,0% пациентов. Деменцией никто из обследованных пациентов не страдал. В структуре когнитивных нарушений преимущественно были представлены нарушения управляющих функций – 59,4% случаев, первичная недостаточность запоминания имела место всего в 6,3% случаев. Сочетание дисмnestических расстройств и нарушений управляющих функций отмечалось у 34,4% больных [10].

Все вышеперечисленное свидетельствует о необходимости регулярного скрининга состояния когнитивных функций у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в любом возрасте. Когнитивные нарушения затрудняют лечение, поскольку пациенты теряют способность к адекватному контролю



уровня сахара в крови. Они забывают сделать инъекцию инсулина или принять сахароснижающий препарат. Ухудшается их приверженность к строгому соблюдению диеты. Все это увеличивает риск развития инвалидизирующих или угрожающих жизни осложнений [4, 19]. Так, у пожилых больных сахарным диабетом 2-го типа когнитивная дисфункция за два года увеличивает риск смерти на 20% [20]. Когнитивные нарушения могут быть смягчены оптимизацией управления уровнем глюкозы крови, хотя влияние конкретных сахароснижающих препаратов на состояние когнитивных функций остается предметом будущих исследований. Патогенетическая терапия диабетической энцефалопатии должна включать коррекцию эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе микроангиопатии при СД, в том числе с помощью приема эндотелио- и ангиопротекторов, улучшающих реологические свойства и текучесть крови за счет снижения адгезии и агрегации тромбоцитов.

Дипиридамо́л (Курантил) – классический представитель антиагрегантных препаратов. В отличие от ацетилсалициловой кислоты он обладает более низким риском развития геморрагических осложнений и поражения желудочно-кишечного тракта. Основным механизмом действия дипиридамо́ла – снижение агрегации тромбоцитов за счет ингибирования фосфодиэстеразы, инактивирующей циклический аденозинмонофосфат. В связи с этим в тромбоцитах повышаются уровни циклического аденозинмонофосфата (уровень Ca^{2+} в цитоплазме тромбоцитов уменьшается) и аденозина (дипиридамо́л препятствует захвату эритроцитами и клетками эндотелия аденозина и ингибирует аденозиндеаминазу). Аденозин через A_2 -рецепторы активирует аденилатциклазу и поэтому обладает антиагрегантными свойствами. Кроме того, увеличивается выброс активатора плазминогена, что наряду с антитромбоцитар-

ным действием также способствует нормализации свертывающей системы крови. Повышение уровня циклического гуанозинмонофосфата в гладкомышечных клетках сосудов обуславливает вазодилатирующий эффект [21]. У больных СД особое значение имеют дополнительные свойства дипиридамо́ла, в первую очередь касающиеся коррекции эндотелиальной дисфункции. Известно, что дипиридамо́л усиливает опосредованный оксидом азота вазодилатационный эффект и подавляет образование эндотелиальных клеток, выделяющих активные формы кислорода, что улучшает окислительно-восстановительный баланс эндотелия [22].

В результате комбинированного антиагрегантного и вазодилататорного влияния дипиридамо́л способствует улучшению перфузии нервной ткани. Кроме того, дипиридамо́л подавляет свободнорадикальное окисление, реализуя ангиопротективные свойства. По данным исследований, нейтрализация свободных радикалов предупреждает и развитие патологической вазореактивности, и нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, что важно для профилактики церебральной микроангиопатии [23, 24]. Была показана эффективность низких доз дипиридамо́ла в предотвращении развития индуцированной ангиопатии и нефропатии на экспериментальных моделях СД за счет снижения вазоренального окислительного стресса [25]. Кроме того, дипиридамо́л стимулирует выработку эндотелиального фактора роста и развитие капиллярной сети за счет действия аденозина на аденозиновые рецепторы в капиллярах. Современные исследования также продемонстрировали противовоспалительную активность дипиридамо́ла, что может использоваться в профилактике прогрессирования когнитивных нарушений при диабетической энцефалопатии независимо от антиагрегантного эффекта [26].

Диабетическая полиневропатия

Самое частое неврологическое осложнение сахарного диабета со стороны периферической нервной системы – дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия, поражающая примерно 50% пациентов с СД обоих типов. Диагноз диабетической полиневропатии (ДПН) предполагает наличие симптомов или признаков дисфункции периферических нервов у пациентов с СД после исключения других возможных причин поражения периферических нервов [27]. Распространенность ДПН варьируется от 50% при клиническом обследовании до 90–100% при проведении более информативного электронейромиографического обследования у пациентов с длительностью сахарного диабета более 20 лет [28, 29]. При СД 1-го типа ДПН становится клинически очевидной после многих лет гипергликемии, а при СД 2-го типа симптомы могут появиться уже через несколько лет после постановки диагноза или присутствовать на момент первичной диагностики. Примерно у 8% пациентов с впервые выявленным СД обнаруживаются клинические признаки ДПН [30], а у 5% пациентов симптомы ДПН служат основанием для обращения к врачу [31].

Общепризнано, что патогенез ДПН зависит от многих факторов. Помимо собственно длительной гипергликемии на риск развития ДПН влияют дислипидемия, артериальная гипертензия, курение, дефицит витаминов D [32] и экспозиция других потенциально нейротоксических агентов, например этанола. Генетические факторы также могут иметь определенное значение [33]. В развитии самой распространенной клинической формы – дистальной симметричной полиневропатии задействованы следующие биохимические механизмы: активизация полиолового пути утилизации глюкозы, окислительный стресс, накопление конечных продуктов



гликирования. Гипергликемия вызывает повышение внутриклеточного уровня глюкозы в нервах, поскольку периферические нервы поглощают ее без участия инсулиновых рецепторов, что приводит к насыщению нормального гликолитического пути. Избыточная глюкоза шунтируется в полиоловый путь и преобразуется в сорбит и фруктозу ферментами альдозоредуктазой и сорбитолдегидрогеназой [34]. Накопление сорбитола и фруктозы способствует уменьшению содержания миоинозитола в нерве, снижению активности Na^+/K^+ -АТФазы, нарушению аксонального транспорта и структурной целостности нерва, что препятствует нормальному распространению потенциала действия. Гипергликемия стимулирует неферментативные реакции с белками, нуклеотидами и липидами, в результате накапливаются конечные продукты гликирования, нарушающие структурную целостность нейронов и репаративные механизмы посредством вмешательства в метаболизм нейронов и аксональный транспорт [35]. Уменьшение уровня антиоксидантов и накопление активных форм кислорода составляют основу окислительного стресса – ключевого патогенетического механизма, приводящего к повреждению нейронов при СД. Перекисное окисление липидов способствует нарушению структуры мембраны нейрона, что в конечном итоге ведет к апоптозу нейронов и глиальных клеток. Окислительный стресс развивается не только в нейронах, но и в сосудах, питающих нейроны (*vasa nervorum*). Этот процесс становится причиной эндотелиальной дисфункции, а она в свою очередь вызывает ишемическое повреждение нейронов (микротромбозы и окклюзии капилляров) и нарушает выработку факторов роста в нервной ткани, снижая регенеративный потенциал нейрона [36–38]. Активация протеинкиназы C приводит к уменьшению образования ок-

сида азота, что также вызывает эндоневральную гипоксию. Недостаточная активность антиоксидантных ферментов при СД определяется генетическими факторами, что подтверждается изучением полиморфизма генов таких ферментов антиоксидантной системы организма, как каталаза (при диабетической ретинопатии) и супероксиддисмутаза (при ДПН) [37]. В условиях гипергликемии повреждаются и глиальные клетки, в результате чего высвобождаются провоспалительные цитокины: интерлейкин 1-бета, интерлейкин 16, фактор некроза опухоли альфа. Действие этих цитокинов лежит в основе патогенеза феноменов аллодинии и гипералгезии [37]. Клинические симптомы ДПН многообразны и могут включать в различных сочетаниях сенсорную дисфункцию, двигательные и вегетативные нарушения. В 90% случаев пациенты с ДПН имеют симметричную дистальную сенсорную полиневропатию. В клинической картине симметричной дистальной сенсорной полиневропатии выделяют позитивные и негативные сенсорные симптомы симметричного поражения чувствительных нервов. Позитивными симптомами считают ощущение жжения, покалывания, режущую, колющую, стреляющую боль, феномен аллодинии (возникновение болевого ощущения в ответ на неболевой стимул, например, при прикосновении). К негативным симптомам относят гипалгезию и гипестезию по типу перчаток и носков, чувство онемения, стянутости конечности, выпадение сухожильных рефлексов, сенситивную атаксию. Пациенты с негативными симптомами входят в группу риска по развитию диабетической стопы из-за отсутствия защитной функции болевой и тактильной чувствительности.

Двигательные симптомы, такие как мышечная слабость и атрофия, могут быть дистальными симметричными, проксимальными

или фокальными. Дистальная слабость, как правило, выражена минимально и чаще возникает при значительной длительности заболевания [39]. Проксимальная слабость при специфических формах ДПН может быть более грубой. Если выявляется значительная проксимальная слабость конечностей, следует исключить другую ее причину, например васкулит или хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию [39].

Поражение вегетативных волокон часто сочетается с симметричной дистальной сенсорной полиневропатией. При этом в клинической картине доминируют признаки дисфункции сердечно-сосудистой системы (ортостатическая гипотензия, тахикардия покоя, фиксированный пульс), желудочно-кишечного тракта (запоры, поносы, гастропарез), мочеполовой системы (импотенция, ретроградная эякуляция, нейрогенный мочевой пузырь). Вегетативная невропатия приводит к безболевым ишемиям и инфарктам миокарда, злокачественным аритмиям, внезапной смерти и в три раза увеличивает летальный исход при СД [40].

Следует отметить длительную относительную бессимптомность самой распространенной формы ДПН – дистальной, преимущественно сенсорной, полиневропатии. Поскольку раннее начало терапии определяет ее эффективность, врач при консультации пациента с СД должен иметь в виду возможное поражение периферических нервов. Несвоевременная диагностика ДПН может привести к серьезным последствиям, в том числе инвалидизации и ампутации конечности в результате развития диабетической стопы.

Редкие формы поражения периферической нервной системы при СД включают острые краниальные невропатии (острую диабетическую офтальмопатию), острую полиневропатию конечностей или туловища (болевою торакоабдоминальную невропатию, диабетическую радикулопатию),

неврология



Стадии ДПН

Стадия	Описание	Критерий
0 (N0)	ДПН отсутствует	Отсутствуют клинические и параклинические признаки ДПН
1A (N1a)	Асимптомная ДПН	Снижение скорости проведения по нервам без объективных или субъективных симптомов невропатии
1B (N1b)	Асимптомная ДПН	Снижение скорости проведения по нервам, минимальные клинические проявления, отсутствие субъективных симптомов
2A (N2a)	Легкая ДПН	Субъективные и объективные признаки полиневропатии, нормальная сила тыльного сгибания стопы или ее снижение не более чем на 50% с обеих сторон
2B (N2b)	Умеренно выраженная ДПН	Субъективные и объективные признаки полиневропатии, снижение силы тыльного сгибания стопы более чем на 50% с обеих сторон
3 (N3)	Тяжелая (инвалидизирующая) ДПН	Выраженный сенсомоторный дефект, интенсивный болевой синдром, тяжелая вегетативная недостаточность, трофические язвы, диабетическая стопа, остеоартропатия

острую симметричную проксимальную моторную полиневропатию, асимметричную проксимальную моторную полиневропатию (диабетическую амиотрофию), множественные мононевропатии. Указанные виды невропатии чаще возникают остро или подостро, в начале развития сопровождаются выраженным болевым синдромом. В патогенезе этих видов невропатий ведущим механизмом является не столько нарушение метаболизма глюкозы, как при хронических формах, сколько ишемическое повреждение нервов – инфаркты нервов и аутоиммунные механизмы.

Основа ранней диагностики ДПН – тщательный сбор анамнеза и детальный анализ жалоб пациента, поскольку на ранних стадиях заболевания объективные изменения неврологического статуса и отклонения в показателях рутинной электронейромиографии отсутствуют. Диагностические критерии ДПН, согласно P.V. Dyck и P.J. Dyck, включают сахарный диабет, продолжительную хроническую гипергликемию, дистальную симметричную сенсомоторную полиневропатию, исключение других причин сенсомоторной полиневропатии. Диабетическая ретино- или нефропатия близки по тяжести к полиневропатии [41]. Для верификации диагноза ДПН в рутинной клинической практике используются в основном электрофизиологические методы,

а патоморфологические методы исследования применяются в научных целях. При электронейромиографии обнаруживаются признаки преимущественно аксонопатии (снижение амплитуды М-ответа), сочетающейся в ряде случаев с миелопатией (легкое или умеренное снижение скорости проведения возбуждения по нервам, увеличение дистальной латенции, изменение показателей F-волн) [41, 42]. Стадии ДПН приведены в таблице [41].

Лечение ДПН должно включать в себя этиотропную, патогенетическую терапию и симптоматическую терапию невропатического болевого синдрома и вегетативной дисфункции. Этиотропная терапия (жесткий и стабильный гликемический контроль) – самый важный фактор замедления прогрессирования ДПН [43]. Поскольку быстрые перепады от гипогликемии к гипергликемии стимулируют развитие и усугубляют невропатическую боль, стабильность гликемического контроля не менее важна, чем фактический уровень глюкозы. Исследование DCCT продемонстрировало, что агрессивный контроль гликемии у пациентов с СД 1-го типа уменьшал риск развития ДПН на 60% в течение пяти лет [44]. Влияние жесткого гликемического контроля на риск развития ДПН у пациентов с СД 2-го типа или нарушением толерантности

к глюкозе окончательно не ясно и требует дальнейшего изучения [45]. Кокрановский обзор 2012 г. указывает, что жесткий гликемический контроль предотвращает развитие клинических проявлений ДПН и замедляет прогрессирование нарушений проводимости по нерву и вибрационной чувствительности у пациентов с СД 1-го и 2-го типов. Однако в то же время жесткий контроль уровня глюкозы увеличивает риск серьезных гипогликемических эпизодов, и это следует учитывать при оценке соотношения потенциальной пользы и возможных рисков [46]. Результаты клинических исследований UKPDS и ADVANCE также не продемонстрировали достоверного влияния хорошего контроля гликемии в течение длительного времени на состояние периферических нервов у больных СД 2-го типа [47, 48].

Учитывая значение окислительного стресса в развитии поражения периферических нервов при СД, в лечении ДПН активно используются препараты с антиоксидантным действием, причем ведущая роль принадлежит альфа-липоевой (тиоктовой) кислоте (АЛК). Молекула АЛК содержит две тиоловые группы, которые связывают свободные радикалы. АЛК дезактивирует ионы металлов, которые входят в состав ферментов, катализирующих процессы перекисного окисления липидов. АЛК хорошо растворяется и в водной, и в жировой среде, легко проникает через клеточные мембраны. Благодаря антиоксидантному эффекту АЛК оказывает нейропротективное действие, уменьшает эндотелиальную дисфункцию, нормализует содержание оксида азота – регулятора расслабления сосудистой стенки, способствуя улучшению микроциркуляции и снижению риска ишемического повреждения периферических нервов.

АЛК обладает и другими метаболическими эффектами: активирует процессы утилизации



глюкозы без увеличения потребности в ней, повышает активность цикла Кребса, уменьшает резистентность периферических тканей к инсулину. Согласно экспериментальным данным, АЛК увеличивает синтез и активность фактора роста и регенерации аксонов, что благоприятно влияет на нейрорепаративные процессы и нормализует аксональный транспорт [49, 50].

Клиническая эффективность АЛК при хронической преимущественно сенсорной дистальной ДПН продемонстрирована в ряде крупных международных исследований. В исследовании ALADIN показано, что инфузионное применение АЛК способствовало постепенному регрессу субъективных и объективных неврологических симптомов ДПН. Наибольший терапевтический эффект отмечался при использовании АЛК в дозе 600 мг/сут. Увеличение дозы до 1200 мг/сут сопровождалось повышением частоты нежелательных явлений при сопоставимой терапевтической эффективности [51].

В исследовании ALADIN II изучались эффекты длительной терапии АЛК. 65 пациентов получали АЛК сначала внутривенно капельно в течение первых пяти дней, затем перорально по 600 мг (одна группа) и 1200 мг (другая группа) в течение двух лет. Через 24 месяца терапии наблюдалось статистически значимое улучшение по количественным шкалам оценки выраженности сенсорных и моторных симптомов невропатии в обеих группах АЛК по сравнению с группой плацебо. Наибольшее влияние прием АЛК оказывал на сенсорные симптомы ДПН [52].

В исследовании SYDNEY участвовали 120 пациентов с СД 1-го и 2-го типа, половина из которых получала плацебо, половина – АЛК. Отмечено благоприятное действие АЛК при сенсорных и вегетативных расстройствах и ее положительное влияние на электрофизиологические показатели (данные электронейромиографии) [53]. В исследовании SYDNEY II установлено, что терапевтический эффект АЛК дозозависим. При назначении 600 мг препарата самочувствие улучшилось через три недели лечения, а при использовании высоких доз (1200 и 1800 мг) – в более короткие сроки [53–55].

Согласно результатам исследования DEKAN, АЛК в дозе 800 мг/сут на протяжении четырех месяцев улучшала функцию вегетативных волокон при ДПН [56].

Рекомендуемая схема применения АЛК при ДПН включает внутривенное капельное назначение в дозах 300–600 мг/сут в течение двух – четырех недель с последующим пероральным приемом в дозе 600 мг/сут в течение трех-четырех месяцев и более. В РФ АЛК включена в федеральные стандарты специализированной медицинской помощи при диабетической и алкогольной полиневропатиях.

Как уже отмечалось выше, в патогенезе поражения периферических нервов при сахарном диабете немаловажную роль играет нарушение микроциркуляции. Поэтому одно из направлений профилактики и лечения диабетической невропатии – коррекция микроциркуляторных нарушений. В этом отношении большой интерес представляет дипиридамо

л, как на церебральную, так и на периферическую микроциркуляцию. Следует отметить, что одно из показаний к применению дипиридамола – комплексная терапия нарушений микроциркуляции любого генеза. Использование препаратов, которые одновременно воздействуют и на церебральную, и на периферическую микроциркуляцию, позволяет избежать крайне нежелательной полипрагмазии. Отечественные неврологи имеют положительный опыт применения дипиридамола при ДПН. Например, М.Х. Аль-Замиль (2008) установила, что добавление дипиридамола к АЛК способствует более быстрому и значительному регрессу боли и парестезий. У пациентов с болевой формой ДПН одновременно наблюдалась положительная динамика показателей болевой и температурной чувствительности [57].

Заключение

Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа имеют высокий риск развития когнитивных нарушений и ДПН. Необходимо иметь в виду, что снижение когнитивных функций способствует ухудшению приверженности пациентов лечению диабета и увеличивает вероятность развития серьезных осложнений. Достижение адекватного метаболического контроля не всегда приводит к регрессу неврологических нарушений, особенно это касается СД 2-го типа. Поэтому необходимо проведение патогенетической терапии одновременно – антиоксидантными и антиагрегантными препаратами, среди которых наиболее хорошо зарекомендовали себя АЛК и дипиридамо

Литература

1. IDF diabetes atlas. 8th ed. // www.diabetesatlas.org.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М.: Универсум Паблишинг, 2003.
3. Mooradian A.D. Pathophysiology of central nervous system complications in diabetes mellitus // Clin. Neurosci. 1997. Vol. 4. № 6. P. 322–326.
4. Строков И.А., Захаров В.В., Строков К.И. Диабетическая энцефалопатия // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 2S. С. 30–40.
5. Miles W.R., Root H.F. Psychologic tests applied to diabetic patients // Arch. Int. Med. 1922. Vol. 30. P. 767–777.
6. Аметов А.С., Соловьева О.Л. Окислительный стресс при сахарном диабете 2-го типа и пути его коррекции // Проблемы эндокринологии. 2011. Т. 57. № 6. С. 52–56.



7. Tight blood pressure control and risk of macro vascular and micro vascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38) // *BMJ*. 1998. Vol. 317. № 7160. P. 703–713.
8. Selvin E., Bolen S., Yeh H.C. et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168. № 19. P. 2070–2080.
9. Sima A.A., Li Z.G. The effect of C-Peptide on cognitive dysfunction and hippocampal apoptosis in type 1 diabetic rats // *Diabetes*. 2005. Vol. 54. № 5. P. 1497–1505.
10. Сосина В.Б., Захаров В.В., Строков И.А., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при сахарном диабете // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017. Т. 9. № 1. С. 90–95.
11. Zheng T., Qin L., Chen B. et al. Association of plasma DPP4 activity with mild cognitive impairment in elderly patients with type 2 diabetes: results from the GDMD study in China // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39. № 9. P. 1594–1601.
12. Zheng T., Liu H., Qin L. et al. Oxidative stress-mediated influence of plasma DPP4 activity to BDNF ratio on mild cognitive impairment in elderly type 2 diabetic patients: results from the GDMD study in China // *Metabolism*. 2018. Vol. 87. P. 105–112.
13. Dore G.A., Elias M.F., Robbins M.A. et al. Presence of the APOE epsilon4 allele modifies the relationship between type 2 diabetes and cognitive performance: the Maine-Syracuse Study // *Diabetologia*. 2009. Vol. 52. № 12. P. 2551–2560.
14. Gregg W.E., Brown A.A. Cognitive and physical disabilities and aging-related complications of diabetes // *Clinical Diabetes*. 2003. Vol. 21. № 3. P. 113–118.
15. Bruce D.G., Casey G.P., Drange V. et al. Cognitive impairment, physical disability and depressive symptoms in older diabetic patients: the Fremantle Cognition in Diabetes Study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2003. Vol. 61. № 1. P. 59–67.
16. Albai O., Frandes M., Timar R. et al. Risk factors for developing dementia in type 2 diabetes mellitus patients with mild cognitive impairment // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2019. Vol. 15. P. 167–175.
17. Kravitz E., Schmeidler J., Schnaider Beeri M. Type 2 diabetes and cognitive compromise // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2013. Vol. 42. № 3. P. 489–501.
18. Zheng F., Yan L., Yang Z. et al. HbA1c, diabetes and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing // *Diabetologia*. 2018. Vol. 61. № 4. P. 839–848.
19. Чугунов П.А., Семенова И.В., Орлов Ю.Ю., Шестакова М.В. Сахарный диабет и когнитивные нарушения // *Сахарный диабет*. 2008. № 1. С. 61–66.
20. McGuire L.C., Ford E.S., Ajani U.A. The impact of cognitive functioning on mortality and the development of functional disability in older adults with diabetes: the second longitudinal study on aging // *BMC Geriatr.* 2006. Vol. 6. ID 8.
21. Боголенова А.Н. Ведение коморбидного пациента с цереброваскулярной патологией на фоне артериальной гипертензии и сахарного диабета // *Нервные болезни*. 2018. № 4. С. 15–20.
22. Aktas B., Utz A., Hoenig-Liedl P. et al. Dipyridamole enhances NO/cGMP-mediated vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation and signaling in human platelets: in vitro and in vivo/ex vivo studies // *Stroke*. 2003. Vol. 34. № 3. P. 764–769.
23. Nelson C.W., Wei E.P., Povlishock J.T. et al. Oxygen radicals in cerebral ischemia // *Am. J. Physiol.* 1992. Vol. 263. № 5. Pt. 2. P. H1356–1362.
24. Weisbrodt-Lefkowitz M., Reuhl K., Perry B. et al. Overexpression of human glutathione peroxidase protects transgenic mice against focal cerebral ischemia/reperfusion damage // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1998. Vol. 53. № 1–2. P. 333–338.
25. Balakumar P., Nyo Y.H., Renushia R. et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: not enough light to illuminate the dark tunnel? // *Pharmacol. Res.* 2014. Vol. 87. P. 144–150.
26. Massaro M., Scoditti E., Carluccio M.A. et al. Dipyridamole decreases inflammatory metalloproteinase-9 expression and release by human monocytes // *Thromb. Haemost.* 2013. Vol. 109. № 2. P. 280–289.
27. Zeng L., Alongkronrusmee D., van Rijn R.M. An integrated perspective on diabetic, alcoholic, and drug-induced neuropathy, etiology, and treatment in the US // *J. Pain Res.* 2017. Vol. 10. P. 219–228.
28. Dyck P.J., Karnes J.L., O'Brien P.C. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity // *Neurology*. 1992. Vol. 42. № 6. P. 1164–1170.
29. Dyck P.J., Litchy W.J., Lehman K.A. et al. Variables influence neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects // *Neurology*. 1995. Vol. 45. № 6. P. 1115–1121.
30. Edwards J.L., Vincent A.M., Cheng H.T., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: mechanisms to management // *Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 120. № 1. P. 1–34.
31. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина, 2000.
32. Shillo P., Selvarajah D., Greig M. et al. Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy // *Diabet. Med.* 2019. Vol. 36. № 1. P. 44–51.
33. Tavakkoly-Bazzaz J., Amoli M.M., Pravica V. et al. VEGF gene polymorphism association with diabetic neuropathy // *Mol. Biol. Rep.* 2010. Vol. 37. № 7. P. 3625–3630.
34. Carrington A.L., Litchfield J.E. The aldose reductase pathway and nonenzymatic glycation in the pathogenesis of diabetic neuropathy: a critical review for the end of the 20th century // *Diabetes Rev.* 1999. Vol. 7. № 4. P. 275–299.
35. Ryle C., Donaghy M. Non-enzymatic glycation of peripheral nerve proteins in human diabetics // *J. Neurol. Sci.* 1995. Vol. 129. № 1. P. 62–68.
36. Figueroa-Romero C., Sadidi M., Feldman E.L. Mechanisms of disease: The oxidative stress theory of diabetic neuropathy // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2008. Vol. 9. № 4. P. 301–314.
37. Gianni C., Dyck P.J. Pathologic alterations in human diabetic polyneuropathy // *Diabetic neuropathy* / ed. by P.J. Dyck, P.K. Thomas. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999. P. 279–295.



38. Singh R., Kishore L., Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions // *Pharmacol. Res.* 2014. Vol. 80. P. 21–35.
39. England J.D., Gronseth G.S., Franklin G. *et al.* Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation // *Neurology*. 2005. Vol. 64. № 2. P. 199–207.
40. Deli G., Bosnyak E., Pusch G. *et al.* Diabetic neuropathies: diagnosis and management // *Neuroendocrinology*. 2013. Vol. 98. № 4. P. 267–280.
41. Строков И.А., Фокина А.С., Строков К.И., Дроконова О.О. Современные принципы диагностики и лечения диабетической полинейропатии // *Медицинский совет*. 2014. № 5. С. 38–43.
42. Левин О.С. Принципы диагностики и лечения диабетической полинейропатии // *Эффективная фармакотерапия*. 2011. № 2. С. 52–60.
43. Skyler J.S. Diabetic complications. The importance of glucose control // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1996. Vol. 25. № 2. P. 243–254.
44. Nathan D.M., Genuth S., Lachin J. *et al.* The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.
45. Sumner C.J., Sheth S., Griffin J.W. *et al.* The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance // *Neurology*. 2003. Vol. 60. № 1. P. 108–111.
46. Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L., Hughes R.A. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 6. CD007543.
47. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. *et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
48. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compare with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
49. Аметов А.С., Строков И.А., Самигуллин Р. Антиоксидантная терапия диабетической полинейропатии // *РМЖ*. 2005. Т. 13. № 6. С. 339–343.
50. Балаболкин М.И., Креминская В.М., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами α-липоевой кислоты // *Проблемы эндокринологии*. 2005. Т. 51. № 3. С. 22–32.
51. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. *et al.* Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia*. 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.
52. Reljanovic M., Reichel G., Rett K. *et al.* Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II) // *Free Radic. Res.* 1999. Vol. 31. № 3. P. 171–179.
53. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. *et al.* The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 3. P. 770–776.
54. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. *et al.* Oral treatment with α-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.
55. Аметов А.С., Строков И.А., Баринов А.Н. и др. Альфа-липоевая кислота в лечении симптомной диабетической полинейропатии: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial // *Фарматека*. 2004. № 11. С. 69–73.
56. 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.
57. Аль-Замиль М.Х. Комбинирование дипиридамола с препаратами альфа-липоевой кислоты при лечении диабетической невропатии у пациентов с подтвержденными признаками ретинопатии // *Клиническая неврология*. 2008. № 3. С. 35–39.

Neurological Complications of Diabetes Mellitus

Yu.A. Starchina, PhD, V.V. Zakharov, MD, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Vladimir V. Zakharov, zakharovenator@gmail.com

In the article data presented on the prevalence, pathogenesis, and clinical features of the most common complications of type 2 diabetes diabetic encephalopathy and diabetic polyneuropathy. Diabetic encephalopathy is the late complication of diabetes, leading to the development of cognitive dysfunction, emotional disorders, disrupting the daily activity of the patient and the quality of life. Diabetic polyneuropathy, one of the most frequent complications of diabetes, leads to a decrease in the quality of life and disability of the patient. The possibilities of pathogenetic treatment of these complications using dipyrindamole and alpha lipoic acid preparations are discussed.

Key words: diabetes mellitus, complications, diabetic encephalopathy, cognitive impairment, diabetic polyneuropathy

неврология