

# МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Работа посвящена диабетической полинейропатии – распространенности, возможностям диагностики, в том числе с применением инструментальных методов. Приведены собственные данные о возможностях выявления бессимптомных поражений периферической нервной системы у пациентов с сахарным диабетом. Показана эффективность терапии данного состояния с помощью одного из препаратов тиоктовой кислоты (Берлитион®).

**Ключевые слова:** диабетическая полинейропатия, электромиография, тиоктовая кислота.

O.V. KURUSHINA, MD, A.E. BARULIN, MD, D.V. KARPUKHINA  
Volgograd State Medical University

## MARKERS OF PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM LESION IN DIABETES MELLITUS

The article is devoted to the diabetic polyneuropathy – frequency, possibilities of diagnostics, including those with use of instrumental methods. Own data about possibilities to detect asymptomatic lesion of the peripheral nervous system in diabetes mellitus patients are provided. Effectiveness of the therapy of this state with the help of one of the drugs of the thioctic acid based drugs (Berlithione®).

**Keywords:** diabetic polyneuropathy, electromyoneurography, thioctic acid.

**В** настоящее время распространенность сахарного диабета во всем мире приобретает угрожающие масштабы и признается новой неинфекционной эпидемией [8]. Наиболее опасным в течении этого заболевания является малая выраженность симптомов,стораживающих пациентов, при неуклонном развитии самого патологического процесса. В итоге в случае впервые выявленного сахарного диабета у пациентов регистрируются уже достаточно серьезные нарушения в различных органах и системах, вызванные гипергликемией [3]. В основе патогенеза всего симптомокомплекса проявлений сахарного диабета лежит «токсическое действие» гипергликемии, развивающейся вследствие дефицита секреции инсулина или дефекта его действия либо их сочетания. Особенно уязвимыми оказываются периферические отделы нервной системы. При сахарном диабете может пострадать практически любой сегмент периферической нервной системы, как соматической, так и вегетативной. В связи с этим диабетическая невропатия гетерогенна и включает в себя различные клинические формы, имеющие особенности патогенеза, клинического развития и требующие специфических подходов к терапии [6]. В клинической практике важность ранней диагностики диабетической полинейропатии часто недооценивается, поэтому многие ее случаи остаются нераспознанными.

В некоторых случаях невропатия предшествует появлению признаков сахарного диабета и неврологические нарушения проявляются первыми симптомами заболевания, что позволяет в последующем диагностировать сахарный диабет. Частота поражений нервной системы при СД коррелирует с длительностью и степенью тяжести

заболевания, возрастом больных. Выраженность ДПН коррелирует с изменениями в соматосенсорной системе головного и спинного мозга [5].

Дистальная симметричная полинейропатия представляет собой комбинированное поражение периферических сенсорных, моторных и автономных нервных волокон. Периферическая полинейропатия может протекать бессимптомно или иметь симптоматику, которую условно принято разделять на «позитивную» и «негативную». К «негативной» симптоматике относится потеря чувствительности и мышечная слабость, к «позитивной» – различные болезненные проявления [6].

В первую очередь в патологический процесс вовлекаются наиболее длинные нервные волокна, именно этим объясняется топическая локализация первых клинических симптомов в области стоп, при прогрессировании процесса симптомы возникают в более проксимальных отделах. Как правило, поражаются как сенсорные нервные волокна малого диаметра, так и более крупные. Однако в ряде случаев характерно более раннее поражение сенсорных нервных волокон малого диаметра [4]. Поражение тонких сенсорных нервных волокон выражается в снижении или потере температурной и болевой чувствительности, что в значительной мере повышает риск травматизации стоп и развития синдрома диабетической стопы. Как правило, пациенты предъявляют жалобы на парестезии, чувство зябкости, жжения, острые, колющие боли в области стоп. Дегенеративные изменения толстых сенсорных нервных волокон ведут к снижению или потере вибрационной и проприоцептивной чувствительности, кроме того, отмечается ослабление глубоких сухожильных рефлексов и замедление скорости

проведения по нерву. Онемение, чувство покалывания, иногда ощущение наличия инородного тела в области стоп – частые жалобы, обусловленные сенсорной полинейропатией.

Поражение моторных нервных волокон выражено, как правило, умеренно и характерно в основном для дистальных отделов нижних конечностей. Развивается атрофия мелких мышц стопы, происходит перераспределение тонуса между сгибателями и разгибателями пальцев, что выражается в формировании специфической молоточкообразной деформации пальцев стоп.

***В некоторых случаях невропатия предшествует появлению признаков сахарного диабета и неврологические нарушения проявляются первыми симптомами заболевания, что позволяет в последующем диагностировать сахарный диабет***

Поражение автономного звена ПНС ведет к изменению свойств эпидермиса, ангиродозу, снижению барьерных свойств кожи. Активация артериовенозных шунтов приводит к увеличению объемного кровотока, деминерализации костных структур стопы и развитию нейроостеоартропатии.

Для диагностики диабетической полинейропатии выделяют 5 критериев:

- 1) наличие СД;
- 2) длительная гипергликемия – обычно в течение нескольких лет;
- 3) признаки дистальной симметричной, преимущественно сенсорной полинейропатии, наиболее выраженной в нижних конечностях;
- 4) исключены другие, кроме сахарного диабета, причины полинейропатии;
- 5) признаки сосудистых осложнений сахарного диабета (ретинопатия, нефропатия и др.).

Ни один из критериев не является абсолютным, однако наличие 2 из 5 критериев повышает вероятность диагноза диабетической полинейропатии.

Современные подходы к диагностике диабетической нейропатии включают оценку 5 параметров:

- 1) субъективные проявления: онемение, боли, парестезии, слабость, зябкость и др.;
- 2) объективные признаки повреждения периферических нервов (чувствительных, двигательных, вегетативных) – выявляются в ходе неврологического обследования;
- 3) данные количественного сенсорного тестирования;
- 4) вегетативные тесты;
- 5) данные электрофизиологического исследования (электронейромиография (ЭНМГ), регистрация соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП)).

ЭНМГ стоит среди методов диагностики диабетической нейропатии на первом месте по доступности и информативности. Снижение скорости проведения импульса по нерву нередко регистрируется в период

установления диагноза сахарного диабета, затем по мере прогрессирования заболевания наблюдается прогрессирующее ее снижение. В диагностике атипичной полинейропатии большой информативностью обладает игольчатая электромиография: в пораженных мышцах выявляются потенциалы фибрилляций, обнаруживается небольшое изменение амплитуд и длительности потенциалов действия.

Выделяют следующие нейрофизиологические стадии изменения нейромоторного аппарата при дистальной полинейропатии (ДПНП).

1. Появление потенциалов фасцикуляций в состоянии покоя и при изменении тонуса. Снижение амплитуды биоактивности при произвольном сокращении в некоторых мышцах дистальных отделов нижних конечностей.
2. Дистальное снижение амплитуды биоактивности мышц. Изменения распространяются на несколько групп мышц дистальных отделов нижних, затем верхних конечностей.
3. Появление при произвольном сокращении урежения частоты потенциалов в нескольких группах мышц.
4. Значительное снижение амплитуды и урежение частоты колебаний, исчезновение потенциалов действия.

В исследовании приняло участие 45 человек с сахарным диабетом. Возраст пациентов от 55 до 80 лет, стаж заболевания от 1 года до 8 лет (29 женщин, 16 мужчин). Проведено клиническое, психометрическое, электронейромиографическое исследование.

Обращал на себя внимание тот факт, что жалобы на симптомы диабетической полинейропатии предъявляли лишь 11 человек (24,4%), в то время как при объективном осмотре симптомы были выявлены у 28 пациентов (62%). Наиболее чувствительным оказался тест прикосновений Ipswich-touch. Отсутствие ощущений при прикосновении к 2 и более пальцам на стопе было выявлено у 33 пациентов (73,3%). Даже при небольшой длительности заболевания снижение чувствительности по полинейропатическому типу присутствовало у большинства пациентов с сахарным диабетом.

***Поражение тонких сенсорных нервных волокон выражается в снижении или потере температурной и болевой чувствительности, что в значительной мере повышает риск травматизации стоп и развития синдрома диабетической стопы***

Непосредственно при электронейромиографическом исследовании пациентов выявлено: снижение амплитуды М-ответа, снижение скорости проведения по нервному волокну, наличие блоков проведения. Подобные изменения выявлены и у пациентов с отсутствием выраженной клинической картины ДПН, соответственно, диабетическая полинейропатия может протекать бессимптомно. В целом симптомы поражения периферической нервной системы по данным электромиографии имелись у 42

пациентов (93%), что подчеркивает важность применения профилактических способов лечения полинейропатии даже у пациентов, не предъявляющих активных жалоб.

**Снижение скорости проведения импульса по нерву нередко регистрируется в период установления диагноза сахарного диабета, затем по мере прогрессирования заболевания наблюдается проградцентное ее снижение**

По результатам исследования сделаны следующие выводы:

- Скорость проведения по нервному волокну постепенно уменьшается при ДПН.
- Скорость проведения по нервному волокну может являться маркером прогрессии и ценным показателем тяжести ДПН.
- Клинические проявления диабетической полинейропатии появляются позднее органических изменений, выявляемых на ЭНМГ.

Чтобы эффективно бороться с осложнениями сахарного диабета, необходимо соблюдать комплексность лечения, что означает одновременное воздействие на все звенья патогенеза заболевания.

Основные принципы лечения поражения периферических нервных волокон можно сформулировать следующим образом:

- четкое регулирование уровня сахара в крови, то есть поддержание максимально приближенных к норме значений на постоянном уровне, без резких колебаний;
- использование антиоксидантных препаратов, уменьшающих содержание свободных радикалов, которые повреждают периферические нервы;
- применение метаболических и сосудистых препаратов, способствующих восстановлению уже поврежденных нервных волокон и предотвращающих поражение еще незатронутых;
- адекватное обезболивание;
- немедикаментозные методы лечения.

Поскольку повышение уровня глюкозы в крови является основной причиной развития диабетической полинейропатии нижних конечностей то, соответственно, нормализация этого показателя имеет первостепенное значение как для замедления прогрессирования процесса, так и для обратного развития уже имеющихся симптомов. При сахарном диабете 1-го типа с этой целью назначается инсулинотерапия, а при сахарном диабете 2-го типа – таблетированные препараты различных химических групп (ингибиторы альфа-глюкозидазы, бигуаниды и препараты сульфонилмочевины) [2]. К сожалению, достижение полного контроля над уровнем глюкозы является неотъемлемым, но недостаточным методом лечения периферической полинейропатии.

Если получается добиться нормальных показателей уровня глюкозы в крови, к сожалению, чаще всего этого бывает недостаточно для устранения симптомов поражения периферических нервов. Поражение перифериче-

ских нервов при этом приостанавливается, но чтобы добиться ликвидации уже имеющихся признаков, приходится прибегать к лекарственным препаратам других химических групп.

Золотым стандартом среди антиоксидантов, используемых для лечения поражения периферических нервов при сахарном диабете, являются препараты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты [1]. Препараты тиоктовой кислоты накапливаются в нервных волокнах, поглощают свободные радикалы, улучшают питание периферических нервов. Главное значение этого вещества как биокатализатора энергетического обмена основывается на коэнзимной функции тиоктовой кислоты относительно ключевых ферментов цикла Кребса. Препарат активирует митохондриальные ферменты и, таким образом, противодействует потере энергии, которая имеет место при сахарном диабете: повышается окисление глюкозы, тормозятся глюконеогенез и кетогенез. Тиоктовая кислота является мощным липофильным антиоксидантом. Накапливаясь в нервных волокнах, она снижает содержание свободных радикалов, увеличивает эндоневральный кровоток, нормализует содержание NO, регулятора расслабления сосудистой стенки, улучшает эндотелиальную функцию, снижает уровень общего холестерина, увеличивает антиатерогенную фракцию липопротеинов высокой плотности. Как антиоксидант тиоктовая кислота предотвращает повреждение организма свободными радикалами [7].

Таким образом, и метаболические, и сосудистые звенья патогенеза подвергаются коррекции при использовании препаратов тиоктовой кислоты. В настоящее время это соединение активно используется в комплексной терапии полинейропатии. Надо отметить, что имеет место дозозависимый эффект препарата, поэтому минимально эффективным является дозировка в 600 мг. Курс лечения довольно продолжительный и колеблется от 3 недель до 6 месяцев в зависимости от выраженности симптомов заболевания. Рекомендуется периодически повторять курсы лечения, их количество зависит от индивидуальных особенностей течения заболевания [9].

**В диагностике атипичной полинейропатии большой информативностью обладает игольчатая электромиография: в пораженных мышцах выявляются потенциалы фибрилляций, обнаруживается небольшое изменение амплитуд и длительности потенциалов действия**

Нашим пациентам (43 человека с ЭНМГ-признаками диабетической полинейропатии) вводился препарат тиоктовой кислоты (Берлитион®) в дозировке 600 мг внутривенно капельно на физиологическом растворе натрия хлорида в течение 10 дней, а затем 600 мг внутрь 1 раз в день за полчаса до еды в течение месяца.

Результаты проведенного лечения оценивались клинически, с помощью общепринятых шкал TSS, NSS, NDS и шкалы качества жизни SF-36. В связи с тем, что ЭНМГ-

показатели являются достаточно медленно реагирующими на метаболические изменения, исследование с помощью данного метода проводилось через 2 недели после окончания курса терапии.

Жалобы на неприятные ощущения в стопах предъявляли лишь 4 пациента (9,3%), клинически отдельные симптомы встречались у 12 пациентов (26,7%). Изменения в оценке состояния пациентов по шкалам представлены в *таблице 1*.

**Таблица 1. Динамика показателей состояния пациентов с диабетической полинейропатией до и после терапии тиоктовой кислотой**

| Показатели | До лечения<br>М ± σ | После лечения<br>М ± σ | Степень улучшения<br>(0 визит – 1 визит)<br>М ± σ |
|------------|---------------------|------------------------|---|
| TSS        | 5,29 ± 0,86         | 2,74 ± 0,58            | 2,22 ± 0,49                                       |
| NSS        | 5,44 ± 1,83         | 3,22 ± 0,69            | 2,22 ± 1,58                                       |
| NDS        | 13,89 ± 2,39        | 12,44 ± 2,51           | 1,47 ± 0,75                                       |

Наиболее интересной представляется динамика состояния периферической нервной системы по данным объективного метода регистрации – электронейромиографии. Результаты представлены в *таблице 2*.

**Таблица 2. Динамика основных электромиографических показателей до и после проведенной терапии тиоктовой кислотой у пациентов с сахарным диабетом**

| Показатели                   | До лечения | После лечения |
|------------------------------|------------|---------------|
| Амплитуда М-ответа на стопе  | 4,39 ± 3,1 | 5,08 ± 3,1    |
| Амплитуда М-ответа на голени | 3,9 ± 2,1  | 4,38 ± 2,7    |
| CPV на голени                | 41,3 ± 5,9 | 43,5 ± 6,2    |
| Резидуальная латентность     | 2,4 ± 0,7  | 2,8 ± 1,1     |

На первом месте среди метаболических препаратов при диабетической полинейропатии нижних конечностей стоят витамины группы В (В1, В6, В12). Витамин В1 способствует синтезу особого вещества (ацетилхолина), с помощью которого нервный импульс передается с волокна на волокно. В6 препятствует накоплению свободных радикалов, участвует в синтезе нескольких веществ-передатчиков нервного импульса. В12 улучшает питание нервной ткани, способствует восстановлению поврежденной оболочки периферических нервов, обладает противовоспалительным действием.

Проблема боли при данном заболевании является чуть ли не самой острой среди всех симптомов данного заболевания. Болевой синдром истощает больных, мешает полноценному сну и довольно трудно поддается лечению. Боль при сахарном диабете является нейропатической, именно поэтому простые обезболивающие сред-

ства, нестероидные противовоспалительные препараты не оказывают никакого влияния в данной ситуации.

Для купирования боли в таких случаях целесообразно использовать следующие группы препаратов:

- антидепрессанты;
- антиконвульсанты;
- препараты, содержащие касаин и местные анестетики;
- антиаритмические препараты;
- анальгетики центрального действия неопиоидного ряда;
- опиоиды.

Помимо лекарственных способов борьбы с диабетической полинейропатией нижних конечностей, широко в лечебном процессе используются физиотерапевтические методы (диадинамические токи, чрескожная электростимуляция, электрофорез, бальнеотерапия, гипербарическая оксигенация, иглорефлексотерапия).

**Золотым стандартом среди антиоксидантов, используемых для лечения поражения периферических нервов при сахарном диабете, являются препараты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты**

Таким образом, лечение диабетической полинейропатии – клинически трудная задача. Для ее решения необходимо участие целого ряда специалистов: эндокринологов, неврологов, специалистов восстановительной медицины, физиотерапевтов, клинических психологов. Наиболее эффективным является комплексный подход, сочетающий как немедикаментозные, так и медикаментозные методы, использующие влияние на разные звенья патогенеза полинейропатии при сахарном диабете. 

#### ЛИТЕРАТУРА

- Аметов А.С., Строков И.А., Самигуллин Р. Антиоксидантная терапия диабетической полинейропатии. *РМЖ*, 2005, 13(6): 339-43.
- Антонова К. В., Недосугова Л. В., Балаболкин М. М. и др. Влияние компенсации углеводного обмена на свободнорадикальное окисление липопротеидов низкой плотности и активности ферментативной антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2. *Проблемы эндокринологии*, 2003, 49(2)б 1-4.
- Диабетическая периферическая сенсомоторная полинейропатия. Патогенез, клиника, диагностика. Методические рекомендации. М., 2000.
- Курушина О.В., Барулин А.Е. Полинейропатии при соматических заболеваниях: роль невролога в диагностике и лечении. *РМЖ*, 2013, 31(36): 1843-1848.
- Левин О.С. Полиневропатии. М.: Медицинское информационное агентство. 2016. 156 с.
- Храмылин В.Н. Диабетическая нейропатия. М.: Издательский дом Видар-М, 2012. 7 с.
- Gurieva IV, Komelyagina EU, Kuzina IV. Effects of short course treatment with antioxidant lipoic acid in diabetic foot and diabetic foot risk group patients. Joint Meeting of Neurodiab and Diabetic Foot Study Group of the EASD. 2000. P. 23.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compare with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*, 1998, 352: 837-853.
- Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine*, 2004, 21: 114-21.