

# ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Г.Р. ГАЛСТЯН

Отделение диабетической стопы ГУ Эндокринологического  
научного центра РАМН, г. Москва

## Определение диабетической нейропатии

Наличие признаков и/или симптомов, свидетельствующих о поражении периферического отдела нервной системы у лиц с сахарным диабетом (СД), с учетом исключения других причин нейропатии. Диагноз диабетической нейропатии может быть установлен при тщательном обследовании пациента. Отсутствие симптомов нейропатии не является основанием для исключения диагноза, в то же время диагноз диабетической нейропатии не может быть установлен при наличии единственного симптома или признака. Согласно современным рекомендациям, необходимо минимум два неврологических нарушения (симптомы, изменение скорости распространения возбуждения по нервному волокну, сдвиги по данным количественных сенсорных или автономных тестов) для постановки диагноза диабетической нейропатии.

## Современная классификация диабетической нейропатии

### *Генерализованные симметричные полинейропатии*

*Сенсомоторная (хроническая)*

*Сенсорная (острая)*

*Гипергликемическая нейропатия*

*Автономная нейропатия*

**Фокальные и мультифокальные нейропатии**

*Краниальные*

*Пояснично-грудная радикулонейропатия*

*Фокальные тоннельные нейропатии*

*Проксимальная моторная нейропатия (амиотрофия)*

*Хроническая воспалительная демиелинизирующая нейропатия (Chronic inflammatory demyelinating neuropathy — CIDP)*

### **Хроническая сенсомоторная нейропатия**

Наиболее частой формой диабетической нейропатии является хроническая сенсомоторная нейропатия. Проявлениями данной формы поражения являются положительные неврологические симптомы, возникающие или усиливающиеся в ночное время суток или в состоянии покоя. «Отрицательная» симптоматика (онемение или утрата устойчивости при ходьбе)

присуща тяжелым стадиям нейропатии. Снижение проприоцептивной чувствительности и сенсорной иннервации мышц стопы в сочетании с повторяющейся малой травматизацией лежит в основе формирования нейроостеоартропатии (стопа Шарко). Проявлением тяжелой стадии сенсомоторной нейропатии является характерная деформация стопы (*pes cavus*) и пальцев, которой часто сопутствует выраженное ограничение подвижности суставов стопы.

### **Острая сенсорная нейропатия**

Острая сенсорная нейропатия характеризуется выраженной сенсорной симптоматикой (гиперестезия, дизестезия, аллодиния). При этом могут оставаться сохранными различные виды чувствительности и рефлексы. Болевая симптоматика отличается достаточной выраженностью, может сочетаться со значительной потерей массы тела пациента и развитием депрессивных расстройств. Чаще всего острая сенсорная нейропатия развивается при резком изменении показателей гликемии как в сторону их ухудшения (состояние кетоацидоза), так и при быстром улучшении гликемического контроля в ответ на назначение сахароснижающей терапии инсулином или пероральными сахароснижающими препаратами (инсулиновые невриты). Патогенетической основой в данном случае является формирование артериовенозных шунтов и образование «новых» сосудов в системе интраневрального кровотока, что обуславливает состояние хронической ишемии нерва.

### **Гипергликемическая нейропатия**

Быстро обратимые неврологические нарушения, включая умеренно выраженную сенсорную симптоматику и нарушение скорости распространения возбуждения по нервным волокнам, имеют место у лиц с впервые выявленным СД, пациентов с транзиторным ухудшением состояния гликемического контроля. Нормализация показателей гликемии способствует облегчению тяжести неврологической симптоматики и улучшению состояния больных.

### **Автономная нейропатия**

Проявления диабетической автономной нейропатии встречаются достаточно часто, наиболее тяжелые

**Таблица 1. Клинические проявления и симптоматика различных форм диабетической автономной нейропатии**

Система	Проявления	Симптомы
Сердечно-сосудистая	Ортостатическая гипотензия Нарушение толерантности к физической нагрузке	Головокружение, обморочные состояния
Желудочно-кишечная	Снижение перистальтики	Дисфагия, тошнота, рвота, запоры
	Усиление перистальтики	Диарея, ночное недержание стула
Мочеполовая	Дисфункция мочевого пузыря	Никтурия, остаточная моча в мочевом пузыре
	Нарушения сексуальной сферы	Эректильная дисфункция Ретроградная эякуляция Сухость влагалища
Потоотделения	Нарушение потоотделения	Ангидроз, потоотделение во время приема пищи
Регуляции сужения зрачка	Нарушение зрения	Нарушение адаптации к свету
Автономная афферентная	Снижение висцеральной чувствительности	«Немая» ишемия миокарда

из них определяют высокий уровень заболеваемости и летальности среди больных СД. Наиболее частые и характерные формы автономной нейропатии представлены в табл. 1.

Согласно тяжести проявлений диабетической нейропатии различают несколько ее стадий (табл. 2).

**Фокальные и мультифокальные нейропатии**

Тоннельные нейропатии возникают чаще всего у лиц с СД типа 2 в пожилом и преклонном возрасте. Наиболее частой формой является тоннельная нейропатия запястного канала вследствие сдавливания срединного нерва поперечной связкой запястья. Нейрофизиологические признаки выявляются у 20-30% больных, в то время как симптоматика имеет место лишь у 5,8%. Болевые ощущения в виде парестезии и дизестезии пальцев могут усиливаться по мере прогрессирования, иррадиировать в предплечье и плечо, болевые ощущения усиливаются в ночное время. Во избежание прогрессирующей демиелинизации нервного волокна проводятся инъекции глюкокортикоидов в область запястного канала, в ряде случаев осуществляется хирургическая декомпрессия путем перерезки поперечной связки запястья. Данное лечение в значительной степени облегчает болевую симптоматику, однако не всегда предотвращает дальнейшую атрофию мышц кисти и утрату чувствительности.

Тоннельная нейропатия локтевого нерва развивается у 2,1% больных, сопровождается болевыми ощущениями и парестезией IV и V пальцев руки, сочетается с атрофией мышц кисти в области *hypothenar*. Предпочтительной является консервативная терапия глюкокортикоидами. Хирургические методы лечения применяются редко ввиду их малой эффективности.

**Краниальные нейропатии**

Краниальные нейропатии встречаются крайне редко (0,05%), в основном у лиц старческого возраста и пациентов с большой длительностью заболевания.

**Диабетическая амиотрофия**

Диабетическая амиотрофия встречается у лиц с СД типа 2 в возрастной группе 50-60 лет. Определяющей в клинической картине является тяжелая болевая симптоматика, носящая одно- или двусторонний характер, сопровождаемая атрофией мышц бедра. При нейрофизиологическом обследовании выявляются изменения амплитуды М-ответа, снижение скорости проведения по п. *quadriceps*. Исследованиями последних лет показано, что у больных с диабетической амиотрофией имеет место окклюзия эпинеуральных кровеносных сосудов с развитием некротизирующего васкулита, инфильтрацией нерва клетками воспаления и гемосидерином. Основным методом лечения диабетической амиотрофии является иммуносупрес-

**Таблица 2. Стадии диабетической нейропатии**

N0	Нет объективных признаков нейропатии
N1	Бессимптомная нейропатия: N1a — нет симптоматики, но есть нарушения по данным неврологических тестов*, N1b — есть нарушения по данным неврологических тестов и изменения, выявляемые в ходе неврологического обследования
N2	Симптоматическая нейропатия: N2a — симптоматика + положительные тесты, N2b — N2a + значительное нарушение функции сгибателей голени
N3	Стадия осложнений полинейропатии**

Примечания: \* — количественные чувствительные или автономные тесты, нейромيوграфия;  
\*\* — высокий риск образования язвенных дефектов, нейроостеоартропатия, нетравматические ампутации.

**Таблица 3. Неврологические тесты для диагностики периферической нейропатии**

Вид чувствительности	Инструмент	Методика использования
Болевая	Игла	Ощущает ли пациент боль? Если нет, чувствует ли прикосновение?
Тактильная	Ватные палочки, вата	Прикосновение к поверхности кожи в области тыла стопы, голеней
Чувство давления	Монофиламент*	Давление монофиламентом на область подошвы стоп
Вибрационная	Камертон 128 Гц (градуированный 0/8)	Тыльная поверхность большого пальца стопы, лодыжки, голень

**Примечание:** \* — отсутствие чувствительности при использовании монофиламента массой 10 г (5,07) свидетельствует о высоком риске развития синдрома диабетической стопы (чувствительность методики 85-100%).

сивная терапия с использованием внутривенных вливаний высоких доз кортикостероидов или иммуноглобулина.

### Диабетическая радикулонейропатия

Диабетическая радикулонейропатия поражает лиц с СД среднего и пожилого возраста. Боли носят опоясывающий характер, локализуются на уровне грудной клетки и/или брюшной стенки. Клиническое обследование больного выявляет гетерогенность неврологических проявлений от отсутствия признаков до нарушенной чувствительности и гипералгезии. Улучшение гликемического контроля может способствовать разрешению клинической симптоматики. В ряде случаев возникает необходимость назначения иммуносупрессивной терапии.

### Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия

Подозрение на хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (ХВДП) может возникнуть при быстро прогрессирующем характере развития полинейропатии. На сегодняшний день четких дифференциально-диагностических критериев, позволяющих отличить диабетическую полинейропатию от ХВДП, нет. Лечебное воздействие заключается в длительной иммуномодулирующей терапии с использованием кортикостероидов, азатиоприна, плазмафереза и внутривенных вливаний иммуноглобулина. Активная тактика ведения данной категории больных позволяет уменьшить проявления неврологического дефицита и замедлить прогрессирующее ухудшение электрофизиологических параметров.

## Диагностика диабетической нейропатии

### Признаки нейропатии, выявляемые при обследовании больного

Неврологическое обследование пациентов включает оценку различных видов чувствительности (болевая, тактильная, вибрационная, чувство давления, холодовая, тепловая, проприоцепция), а также ахиллова и коленного рефлексов (табл. 3).

Важно отметить, что с учетом большой вероятности изолированного поражения отдельных нервных волокон, ответственных за определенные виды чувствительности, осмотр пациента должен включать оценку всех перечисленных видов чувствительности.

Симптомы диабетической нейропатии могут быть оценены с использованием специальных опросников или шкал, таких как шкала неврологических симптомов, общая шкала симптомов, Мичиганская шкала неврологических симптомов и т.д. Типичные нейропатические симптомы представлены в табл. 4.

Многие пациенты имеют как положительную, так и отрицательную симптоматику.

Использование комбинированной шкалы различных видов чувствительности и рефлексов позволяет получить количественное выражение состояния периферической нервной системы и оценить степень развития неврологического дефицита. Наиболее широко используется шкала неврологических расстройств (табл. 5).

Количественная оценка чувствительности позволяет контролировать интенсивность подачи стимула и получить значение порога болевой, температурной

**Таблица 4. Нейропатическая симптоматика**

«Активная» (положительная) симптоматика	«Пассивная» (отрицательная) симптоматика
Жжение	Одеревенелость
Кинжальные боли	Онемение
Прострелы, «удары током»	Покалывание
Покалывание	Пощипывание
Пощипывание	Неустойчивость при ходьбе
Гипералгезии	
Аллодинии	

**Таблица 5. Шкала неврологических расстройств NDS (Neuropathy Disability Score)**

Показатель	Баллы	Правая стопа	Левая стопа
Порог вибрационной чувствительности* исследование проводится камертоном на кончике I пальца	Норма — 0 Нарушен — 1		
Температурная чувствительность: Пробирки с холодной / теплой водой	Норма — 0 Нарушена — 1		
Болевая чувствительность: Прикосновение острым и тупым концом иглы	Норма — 0 Нарушена — 1		
Ахиллов рефлекс	Есть — 0 Снижен — 1 Отсутствует — 2		
	Сумма баллов от 0 до 10		

и вибрационной чувствительности в параметрических единицах. Сравнение полученных значений с нормативными показателями позволяет количественно оценить состояние различных видов чувствительности на субклинических стадиях диабетической нейропатии. Несмотря на определенные ограничения, данная методика стала широко применяться в исследовательских целях для ранней диагностики диабетической нейропатии.

**Нейромиография.** Исследование периферической нервной системы с помощью нейромиографии осуществляется с целью получения наиболее объективной информации о состоянии крупных миелинизированных нервных волокон. Показано, что скорость распространения возбуждения (СРВ) по нервным волокнам у больных СД снижается приблизительно на 0,5 м/с/ч. В исследовании DCCT за 5-летний период наблюдения снижение СРВ по икроножному нерву составило 2,8 м/с, по малоберцовому нерву — 2,7 м/с. В то же время в группе интенсивного наблюдения лишь у 16,5% больных отмечено значительное ухудшение показателей СРВ, в группе традиционного лечения — у 40,2%. Регрессионный анализ показал, что изменение уровня гликированного гемоглобина на 1% ассоциируется с отклонением СРВ на 1,3 м/с.

**Биопсия икроножного нерва** проводится для диагностики атипичных форм нейропатии, а также в ряде клинических исследований, в которых оценивается эффективность патогенетической терапии нейропатии.

**Биопсия кожи** позволяет получить морфологическую картину, количественно отражающую состояние иннервации кожи мелкими нервными волокнами. Показано, что данная методика имеет высокую чувствительность, поскольку изменения выявляются даже у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, у лиц без признаков поражений нервной системы по данным нейромиографии или количественных методов оценки чувствительности.

**Магнитно-резонансная томография (МРТ)** используется для оценки степени вовлеченности спин-

ного мозга в развитие изменений периферической нервной системы. По данным исследований, у пациентов с субклинической стадией нейропатии выявляются изменения в области спиноталамического тракта и таламуса.

### Лечение и профилактика

На сегодняшний день основным патогенетически оправданным и клинически подтвержденным методом лечения и профилактики диабетической полинейропатии является достижение и поддержание оптимального ( $HbA1c < 6,5\%$ ) гликемического контроля (DCCT, SDIS, Oslo Study, Kumamoto Study). В то же время в реальной клинической практике идеальная компенсация углеводного обмена, поддерживаемая в течение длительного периода времени, осуществима лишь у небольшого числа пациентов. Следует также учитывать прогрессирующий характер заболевания, что определяет неуклонный рост числа случаев развития хронических осложнений с увеличением длительности диабета. Следовательно, крайне актуальным является возможность использования лекарственных препаратов, влияющих на различные звенья патогенеза диабетической нейропатии.

#### Ингибиторы альдозоредуктазы

Первые клинические исследования по оценке эффективности этой группы препаратов стали проводиться 25 лет назад. Однако на сегодняшний день единственный из этой группы препарат эпалрестат разрешен для клинического применения только в Японии. Большинство клинических испытаний по ряду причин не подтвердили значимого эффекта в отношении улучшения или профилактики развития диабетической нейропатии. Многие из предложенных субстанций обладали высокой гепатотоксичностью, что ограничивало их длительное применение в клинической практике.

#### Антиоксиданты

Роль окислительного стресса в патогенезе развития диабетической нейропатии не вызывает сомне-

ний. Исследования по оценке эффективности наиболее действенного антиоксиданта —  $\alpha$ -липоевой кислоты (Эспа-липон) показали потенциальные возможности препаратов данной группы. Препараты  $\alpha$ -липоевой кислоты способны снижать уровень глюкозы, уменьшать инсулинорезистентность. Кроме того, они обладают гепатопротекторным действием.

Исследованиями ALADIN и SYDNEY показано, что применение внутривенных вливаний 600 мг  $\alpha$ -липоевой кислоты в течение 3 недель сопровождается значительным улучшением неврологической симптоматики у больных с болевой формой диабетической полинейропатии. В настоящее время подходят к завершению два крупных многоцентровых исследования в Европе и странах Северной Америки по оценке эффективности  $\alpha$ -липоевой кислоты при лечении диабетической нейропатии. Препараты  $\alpha$ -липоевой кислоты выпускаются как в инфузионной, так и в таблетированной форме. Важно отметить, что стандартным курсом лечения является инфузионное введение препарата в дозе 600 мг в сутки внутривенно капельно на 150,0 мл 0,9% раствора NaCl в течение 3 недель (с перерывами в выходные дни) с последующим пероральным приемом препарата в течение 2-3 месяцев по 600 мг в сутки. Учитывая фармакокинетические особенности всасывания таблетированных форм  $\alpha$ -липоевой кислоты в кишечнике, прием таблеток рекомендуется осуществлять не менее чем за 30 мин до приема пищи.

### Ингибиторы протеинкиназы C (PKC)

Внутриклеточная гипергликемия повышает уровень диацилглицерола, который, в свою очередь, активизирует образование PKC, что приводит к нарушению экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота и сосудистого эндотелиального фактора роста. Данные предварительных исследований по применению ингибитора изоформы PKC показали его положительное влияние на функциональное состояние периферической нервной системы. Многоцентровые исследования по препарату будут завершены к концу 2006 г.

В ряде случаев, при наличии выраженной болевой симптоматики, возникает необходимость назначения симптоматической терапии. Все препараты симптоматического действия влияют на те или иные патогенетические механизмы формирования хронического болевого синдрома, обладают дозозависимым эффектом и во избежание рецидивов боли назначаются в течение длительного периода времени.

### Стадия осложнений диабетической нейропатии

Наиболее опасным осложнением диабетической дистальной полинейропатии является **синдром диа-**

**бетической стопы.** Роль нейропатии как этиопатогенетического фактора развития язвенных дефектов стоп и остеоартропатии (стопа Шарко) подтверждена многочисленными исследованиями. Вместе с этим показано, что образование язвенного дефекта у пациентов с выраженным неврологическим дефицитом не происходит спонтанно, а является результатом воздействия внешних и/или внутренних факторов на нейропатическую стопу. К внешним факторам относятся тесная обувь, механические и термические внешние воздействия. Внутренние факторы во многом обусловлены повышенным подошвенным давлением, образованием участков ороговелостей, формированием деформации пальцев и стопы в целом. Специальные программы обучения, активного наблюдения больных группы высокого риска развития язвенных дефектов, специализированная педиатрическая помощь и терапевтическая, ортопедическая обувь существенно уменьшают частоту язвенных дефектов и ампутаций нижних конечностей у больных СД.

### Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Руководство для врачей. — Универсум Пабблишинг, 2003. — С. 269-78.
2. Дедов И.И., О.В. Удовиченко, Галстян Г.Р. Диабетическая стопа. — Практическая Медицина, 2005. — С. 48-57.
3. Галстян Г.Р., Анциферов М.Б. Лечение диабетической полинейропатии // Врач. — 2000. — 23-9.
4. Thomas P.K. Classification of the diabetic neuropathies // Textbook of Diabetic Neuropathy / Gries F.A.E, Low P.A., Ziegler D., Eds. — Stuttgart: Thieme, 2003. — P. 175-7.
5. Dyck P.J. // Textbook of Diabetic Neuropathy / Gries F.A.E, Low P.A., Ziegler D., Eds. — Stuttgart: Thieme, 2003. — P. 170-5.
6. Said G. Different patterns of neuropathies in diabetic patients // Diabetic Neuropathy / Boulton A.J.M., Ed. — Cologne, Aventis, Academy Press, 2001. — P. 16-41.
7. Mendell J.R., Sahenk Z. Painful sensory neuropathy // N Engl J Med. — 2003. — 1243-55.
8. Vinik A.I., Park T.S., Stansberry K.B., Pittenger G.L. Diabetic neuropathies // Diabetologia. — 2000. — 43. — 957-73.
9. Jude E.B., Boulton A.J.M. End-stage complications of diabetic neuropathy // Diabetes Rev. — 1999. — 7. — 395-410.
10. DCCT Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy // Ann Int Med. — 1995. — 122. — 561-8.
11. Boulton A.J.M., Rayaz Malik, Arezzo J.C.A., Sosenko J.M. Diabetic Somatic Neuropathies // Diabetes Care. — 2004. — 27. — 1458-86.
12. Litchy W., Dyck P.J., Tesfaye S., Zhang D. DPN assessed by neurological examination and composite scores is improved with LY333531 treatment // Diabetes. — 2002. — 45 (Suppl. 2). — S197. □