

## ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ

Хорева О.В.<sup>1</sup>, Артемова Н.А.<sup>1</sup>, Хорева Е.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Архангельск, e-mail: info@nsmu.ru

Одним из грозных осложнений сахарного диабета является диабетическая полинейропатия. Диабетическая полинейропатия – это болезнь, характеризующаяся прогрессирующей гибелью нервных волокон, приводящей к потере чувствительности и развитию язв стопы. В статье обобщены данные литературы, охватывающие вопросы патогенеза диабетической полинейропатии, принципы диагностики данного осложнения. В настоящее время выделяют 4 теории патогенеза диабетической полинейропатии: метаболическую, сосудистую, наследственную и дизиммунную. Основным патогенетическим фактором развития диабетической полинейропатии является гипергликемия, которая приводит к нейрональному повреждению. Развивающийся феномен «оксидантного стресса» является основной причиной поздних осложнений сахарного диабета, в том числе генерализованного поражения периферических нервов. Применение в клинической практике критериев диагностики диабетической полинейропатии, а также стандартных тестов, электрофизиологических параметров и других чувствительных методов позволяет диагностировать поражение периферической нервной системы на раннем этапе. Цель: обобщение данных литературных источников, касающихся вопросов патогенеза и методов диагностики диабетической полинейропатии. Результаты: обоснована роль феномена «оксидантного стресса» как основной причины развития диабетической полинейропатии; сделан вывод о необходимости комплексного подхода к диагностике диабетической полинейропатии на ранних стадиях с использованием клинических критериев и специфических методов исследования.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, оксидантный стресс, электронейромиография, динамическая сегментарная диагностика.

## DIABETIC POLYNEUROPATHY

Khoreva O.V.<sup>1</sup>, Artemova N.A.<sup>1</sup>, Khoreva E.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk, e-mail: info@nsmu.ru

One of the serious complications of diabetes is diabetic polyneuropathy. Diabetic polyneuropathy is a disease characterized by progressive death of nerve fibers leading to loss of sensation and development of foot ulcers. The article summarizes the data of literature encompassing the pathogenesis of diabetic polyneuropathy, the principles of diagnosis of this complication. Currently, there are four theories of pathogenesis of diabetic polyneuropathy: metabolic, vascular, hereditary and the disturbed immune. The main pathogenic factor in the development of diabetic polyneuropathy is hyperglycemia, which leads to neuronal damage. Developing phenomenon of “oxidative stress” is a major cause of late complications of diabetes, including generalized lesions of the peripheral nerves. Application in clinical practice the criteria of diagnosis of diabetic polyneuropathy, and also standard tests, electrophysiological parameters, and other sensitive methods enables to diagnose a damage of the peripheral nervous system at an early stage. The purpose of the study: generalization of the literary sources relating to issues of pathogenesis and methods of diagnosis of diabetic polyneuropathy. Results: it substantiates the role of the phenomenon of “oxidative stress” as a primary cause of diabetic polyneuropathy; a conclusion about the need for comprehensive approach to the diagnosis of diabetic polyneuropathy in the early stages using the clinical criteria and specific methods of research.

Keywords: diabetes, diabetic polyneuropathy, oxidative stress, electroneuromyography, the dynamic segmental diagnostics.

Сахарный диабет (СД) – это заболевание, характеризующееся абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью с нарушением углеводного обмена и последующим поражением всех функциональных систем организма. Заболевание является одним из самых распространенных, охвативших до 10-15% населения развитых стран с удвоением числа больных каждые 10-15 лет [5]. Это заболевание является острой

ментальной эпидемией современного мира и требует разработки мультидисциплинарного подхода к этиопатогенезу и клинике, превентивно-коррекционной и лечебно-реабилитационной помощи [14]. Основными факторами, определяющими актуальность проблемы, являются: распространенность СД, неуклонный рост заболеваемости, поздняя диагностика диабета и его осложнений. В мире насчитывается более 170 млн больных СД. Каждый год число больных увеличивается на 5-7%. В России зарегистрировано более 2,5 млн больных. Однако фактическое количество больных СД в Российской Федерации приближается к 8 млн. Такое расхождение связано с дефектами выявляемости и регистрации лиц с гипергликемией, в связи с чем многие такие пациенты попадают под наблюдение эндокринолога на поздних стадиях заболевания с уже развившимися осложнениями. Также немаловажно то, что СД нередко поражает детей и людей работоспособного возраста с большим процентом развития последующих осложнений, инвалидизации и смертности. Таким образом, ранняя диагностика заболевания и предупреждение осложнений играет доминирующую роль в сохранении генетического и экономического потенциалов общества.

С внедрением в практику новых методов диагностики и лечения значительно возросла продолжительность жизни больных СД, в связи с чем вырос процент поздних осложнений, в том числе диабетической полинейропатии (ДПН) [12; 16]. Диабетическая нейропатия (ДН) - хроническое осложнение СД, представляющее собой комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон [7; 11]. ДПН является одним из наиболее распространенных поздних осложнений СД и главной причиной развития язв стоп. Повреждение нервных волокон в ряде случаев предшествует развитию других осложнений СД и может быть первым клиническим признаком нарушения углеводного обмена. Патологические изменения нервов развиваются ещё на стадии нарушенной толерантности к глюкозе, причем поражение немиелинизированных нервных волокон возникает значительно раньше, чем миелинизированных. ДПН ухудшает качество жизни больных СД, приводя к увеличению инвалидизации и смертности [9; 20].

Причиной развития ДПН являются ангиопатии (нарушение кровоснабжения нервов), гликозилирование белков нейронов и миелиновых оболочек, гиперосмолярное повреждение шванновских клеток. В результате в периферических нервах происходит истончение и склероз эпиневрия, демиелинизация, отек и дистрофия нервных волокон с наличием глиальной клеточной реакции. ДН центральной нервной системы характеризуется липофусцинозом тел нейронов, периваскулярным и перицеллюлярным отеком.

По данным литературных источников, ДПН развивается в различные сроки практически у всех больных СД. Несмотря на значительную распространенность ДПН, жалобы, свидетельствующие о поражении периферических нервов, отмечаются только у 10-15% пациентов, что определяет необходимость своевременной диагностики, лечения и профилактики ДПН [7].

Вероятность развития ДПН зависит от различных факторов. Имеются данные, указывающие на зависимость развития ДПН от компенсации углеводного обмена, длительности СД, типа диабета [19]. Ряд исследователей отмечают, что тип диабета не влияет на частоту развития ДПН, и указывают на зависимость от продолжительности СД и эффективности лечения [8].

Частота выявления ДПН напрямую зависит от методов диагностики. Применение электронейромиографии позволяет выявить ДПН в 90-100%. Однако только 10-20% больных отмечают выраженный болевой синдром, около 50% пациентов имеют бессимптомную форму [12]. Ряд исследователей отмечают четкую корреляцию между наличием и выраженностью болевой нейропатии с длительностью СД, уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c), тяжестью нейропатии [22], а также с дислипидемией, высоким индексом массы тела, альбуминурией, гипертензией и курением [15; 22].

Калашниковым А.И. с соавт. (2012) были выявлены четыре фактора риска развития ДПН: продолжительность СД, декомпенсация углеводного обмена, наличие артериальной гипертензии и диабетической микроангиопатии нижних конечностей [7].

Существует большое количество теорий относительно причин и механизмов развития ДПН [12], но на данный момент актуальны четыре основные теории: метаболическая, сосудистая, наследственная и дизиммунная. Однако основным патогенетическим фактором развития ДПН является гипергликемия [10].

Повышенное содержание глюкозы в крови приводит к развитию феномена «оксидантного стресса». При гипергликемии происходит внутриклеточное накопление глюкозы с избыточным накоплением сорбитола и фруктозы, повышением внутриклеточного осмотического давления и отеком нейронов. Избыточное накопление токсических метаболитов и конечных продуктов гликозилирования при гипергликемии ведет к усилению образования свободных радикалов с развитием «оксидантного стресса» и снижению миоинозитола, что также оказывает повреждающее действие на нейроны. Феномен «оксидантного стресса» - основная причина поздних осложнений СД, в том числе генерализованного поражения периферических нервов. При ДПН снижается фактор роста нерва, что подавляет регенераторные способности аксонов и способствует прогрессированию аксональной дегенерации и сегментарной демиелизации [12].

Таким образом, морфогенез метаболического повреждения при развитии ДПН складывается из четырех основных процессов: неферментативного гликозилирования белков; ферментативного гликозилирования с накоплением в клетках и межклеточном веществе полисахаридов, протеогликанов, гликопротеидов; возникновения внутриклеточной гиперосмолярности за счет образования сорбитола и фруктозы; повреждения свободными радикалами – развития «оксидантного стресса».

Сосудистая теория также считается одной из ведущих в патогенезе ДПН [6]. При гипергликемии происходит гликозилирование эндотелиальных клеток, возникает васкулит, в результате чего развиваются микроангиопатии. При диабетической микроангиопатии поражаются сосуды микроциркуляторного русла, в основном – артериолы и капилляры. Диабетический микроваскулит в зависимости от преобладающей фазы воспалительной реакции делится на экссудативный (ранний), пролиферативный (поздний) и смешанный. Поздний микроваскулит характеризуется наличием лимфомакрофагальной инфильтрации стенок сосудов и периваскулярных пространств. При поражении сосудов микроциркуляторного русла при диабетической микроангиопатии наблюдается несколько стадий: пролиферация и десквамация эндотелия; плазматическое пропитывание стенки сосудов; склероз и гиалиноз мелких артерий и артериол с утолщением базальной мембраны за счет отложения масс гиалина; периваскулярный склероз. Гиалин, образующийся при СД, содержит большое количество липидов и называется липогиалин. При развитии микроангиопатии поражается *vasa nervorum*. Вследствие этого нарушается эндоневральная циркуляция и формируется перикапиллярный отек. Эндоневральная гипоксия, метаболические изменения и нарушение выработки вазоактивных релаксирующих агентов (оксида азота) приводят к развитию ишемии нерва, результатом чего являются дегенеративные изменения в периферических нервах.

В.М. Алиферовой с соавт. (2011) были разработаны критерии для диагностики ДН, применение которых в совокупности со стандартными тестами и другими более чувствительными методами дает возможность определить поражение периферической нервной системы на раннем этапе [1].

Клиническая диагностика ДПН позволяет выявить чувствительные и двигательные расстройства, изменения рефлексов.

Двигательные нарушения на ранних стадиях ДПН наблюдаются редко. Снижение или отсутствие рефлексов на ногах, в первую очередь ахилловых, характерно для ДПН и служит основным показателем наличия данного осложнения [1].

Чувствительные нарушения касаются толстых и тонких волокон. Преимущественное нарушение функции толстых волокон приводит к снижению вибрационной и

проприоцептивной чувствительности. Поражение тонких волокон характеризуется нарушением болевой и температурной чувствительности. Следует отметить, что поражение тонких волокон всегда развивается раньше поражения толстых волокон. Зачастую выявляется отдельное нарушение температурной чувствительности без нарушения вибрационной. Однако нарушение вибрационной чувствительности никогда не бывает без снижения температурной чувствительности [21].

Применение электронейромиографии (ЭНМГ) при исследовании периферической нервной системы позволяет получить информацию о состоянии крупных миелинизированных нервных волокон. Широко используется метод определения скорости распространения возбуждения (СРВ) по двигательным и чувствительным волокнам нервов конечностей. Рядом исследователей выявлено, что скорость распространения возбуждения (СРВ) по нервным волокнам у больных с СД снижается приблизительно на 0,5 м/с в год [18].

Изучение проксимально-дистального градиента дает возможность определить относительное снижение СРВ при нормальных абсолютных величинах, что особенно важно для диагностики скрытых форм ДПН.

Большинством авторов отмечена корреляция между нейрофизиологическими показателями и клиническими проявлениями ДПН [17].

Изучение нервной проводимости выявляет и демиелинизацию, и аксональную дегенерацию. Проявлениями демиелинизации является снижение СРВ. При аксональной дегенерации снижаются амплитуды в сенсорных толстых волокнах и потенциал действия (ПД) моторного нерва. Ведущей является патология чувствительных волокон [1].

Биопсия икроножного нерва является высокоинформативным методом для диагностики атипичных форм периферических нейропатий. Однако в связи с тем, что данный метод исследования является инвазивным, он нежелателен, а часто и противопоказан больным СД. В связи с этим прямое морфологическое исследование нерва в клинической практике применяется нечасто [1].

Кожно-пункционная биопсия с иммуногистохимическим исследованием на белково-генетический продукт 9,5 (PGP 9,5), обнаруживаемый во всех периферических нервных волокнах, позволяет оценить плотность нервного волокна, которая имеет корреляцию с тяжестью невропатии. Однако в связи с тем, что процедура также является инвазивной, применение ее в клинической практике ограничено.

Для выявления повреждения мелких нервных волокон у больных СД на ранних стадиях заболевания применяется прижизненная конфокальная микроскопия роговицы [20]. Роговица является наиболее иннервируемой тканью, содержащей около 7000 нервных окончаний. Большая часть нервов представлена чувствительными волокнами от глазничной ветви

тройничного нерва. Гипоксия, свободно радикальное окисление липидов, «оксидантный стресс» вызывают поражение периферической нервной системы [9], в том числе ретинального слоя нервных волокон. При ДН выявляются различные варианты эпителиопатии с деформацией поверхностных клеток, их атрофией, нечеткими клеточными границами, нарушением прозрачности. В базальном слое определяются зоны отсутствия базального эпителия. В строме наблюдается повышение отражательной способности передних отделов и наличие микрострий – в задних отделах.

У больных СД снижена плотность нервных волокон, что приводит к значительному снижению чувствительности роговицы. Данный метод исследования является актуальным, так как повреждение ретинального слоя нервных волокон при СД является ранним проявлением заболевания или предшествует развитию диабетической полинейропатии. Конфокальная микроскопия роговицы позволяет оценить плотность нервных волокон роговицы, плотность нервных ветвей нервов и их извитость, длину нервных волокон.

Метод дает возможность определить поражение периферической нервной системы при нарушениях углеводного обмена на доклинической стадии и своевременно назначить эффективное медикаментозное лечение. Актуальность метода конфокальной микроскопии роговицы также базируется на том, что электрофизиологические методы исследования позволяют выявить состояние только крупных миелинизированных нервных волокон, вовлекающихся в патологический процесс значительно позже, а результаты сенсорных тестов, дающих представление о патологии тонких немиелинизированных волокон, к сожалению, носят субъективный характер.

Вовлечение в патологический процесс наиболее длинных нервных волокон обуславливает преимущественно дистальный характер поражения периферических нервов. Т.Е. Белоусовой с соавт. (2013) было проведено тестирование кожных симпатических реакций (КСР) у пациентов с дистальной ДПН методом динамической сегментарной диагностики (ДСД) [2].

Метод позволяет оценить интенсивность КСР в ответ на стимуляцию постоянным электрическим током нервных рецепторов в зоне тестирования [3; 4; 13]. Исследование показало, что поражение вегетативных волокон в дистальных отделах периферических нервов нижних конечностей возможно уже в самом начале развития заболевания. Поражение вегетативных волокон периферических нервов – нейрофизиологический признак развития сенсомоторной дистальной полинейропатии при отсутствии ее клинических проявлений.

Тяжелым проявлением ДПН у больных СД является развитие синдрома диабетической стопы, обязательным условием возникновения которого является вовлечение в патологический процесс вегетативного компонента в дистальных отделах периферических

нервов. Синдром диабетической стопы развивается у 80% больных СД при неблагоприятном течении заболевания. К наиболее неблагоприятным проявлениям относятся длительно незаживающие трофические язвы, склонные к вторичному инфицированию, и развитие гангрены нижних конечностей, которая развивается в 15 раз чаще у больных СД, чем у лиц, не имеющих гипергликемию, и является причиной порядка 70% всех случаев ампутаций нижних конечностей.

Синдром диабетической стопы имеет три варианта: ишемический, развивающийся в результате микро- и макроангиопатии и проявляющийся гангреной нижних конечностей; нейропатический, развивающийся вследствие периферической нейропатии и характеризующийся развитием трофических язв и остеохондродистрофии с формированием стопы Шарко; смешанный вариант. Ранняя диагностика поражения вегетативных волокон дистальных отделов периферических нервов нижних конечностей и своевременно начатое лечение позволяют предотвратить развитие этого тяжелого осложнения СД.

Целесообразно использовать динамическую сегментарную диагностику в комплексном обследовании больных СД как метод исследования для диагностики субклинических стадий дистальной полинейропатии и определения тяжести поражения вегетативных волокон периферических нервов у больных СД любой формы, на любой стадии заболевания, а также для контроля проводимой терапии [2].

Таким образом, комплексный подход к диагностике ДПН с использованием клинических критериев и специфических методов исследования позволяет выявить поражение периферических нервов на ранних стадиях, что особенно важно для своевременного назначения эффективной терапии.

Исключительно клиническая диагностика не может дать полной картины поражения нервов вследствие того, что ДПН достаточно часто имеет бессимптомное течение с отсутствием типичного болевого синдрома. Применение электрофизиологических методов исследования позволяет получить более полное представление о поражении нервов. Однако это касается только состояния крупных нервных волокон, которые поражаются достаточно поздно, поэтому применение этих методов для ранней диагностики ДПН не всегда целесообразно. Интерпретация результатов количественных сенсорных тестов при диагностике поражения тонких немиелинизированных волокон не всегда объективна. Наиболее полную информацию о патологических изменениях тонких нервных волокон на доклинической стадии дает прямое морфологическое исследование нерва. Однако пункционная биопсия кожи и биопсия нерва являются инвазивными методами, и применение их у больных СД не всегда оправданно. Хорошей альтернативой служит применение конфокальной микроскопии роговицы как неинвазивного, безопасного для пациента,

простого в использовании и уже на доклинической стадии заболевания дающего точную количественную информацию о состоянии периферической нервной системы метода.

### Список литературы

1. Алиферова В.М., Цыренжапова Р.Б., Столярова В.А. Современные подходы в ранней диагностике диабетической нейропатии // Сибирский медицинский журнал. - 2011. - Т. 26. - № 4. - Вып. 2. - С. 28-35.
2. Белоусова Т.Е., Бойцов И.В. Тестирование кожных симпатических реакций у пациентов с дистальной диабетической полинейропатией // Журнал неврологии и психиатрии. - 2013. - № 5. - С. 54-57.
3. Бойцов И.В. Динамическая сегментарная диагностика вертеброгенной транзиторной ишемии спинного мозга // Вестник неврологии и психиатрии. - 2012. - № 2. – С. 66-72.
4. Бойцов И.В. Кожные сегменты вегетативного обеспечения как основа концепции вегетотома // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - Иркутск, 2012. - № 1. - С. 14-17.
5. Дедова И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения // Сахарный диабет. – 1998. - № 1. – С. 7-11.
6. Ефимов А., Зуева Н., Скробонская Н. Диабетические ангиопатии: этиология и патогенез // Ліки України. - 2004. - № 11. – С. 36-38.
7. Калашников А.И., Чобитько В.Г., Максимова О.В., Родионова Т.И. Факторы риска диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом типа 1 // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2012. - Т. 8. - № 2. - С. 442-445.
8. Калинин А.П., Котов С.В., Рудакова И.Г. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях: руководство для врачей. - М.: МИА, 2009. - 488 с.
9. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. – М.: МИА, 2011. – С. 56–79.
10. Левин О.С. Полиневропатии. - М.: МИА, 2011. - 496 с.
11. Маслова О.В., Сунцов Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений // Сахарный диабет. - 2011. - № 3. - С. 6-11.
12. Нестерова М.В., Галкин В.В. Эффективность препаратов тиоктовой кислоты в лечении диабетической полиневропатии // Медицинский совет. - 2015. - № 5. - С. 94-99.
13. Полякова А.Г., Бойцов И.В., Локтионова Е.А. Динамическая сегментарная диагностика в реабилитации больных с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - № 1.; URL: [www.science-education.ru/101-5526](http://www.science-education.ru/101-5526) (дата обращения: 26.04.2017).



14. Сидоров П.И., Совершаева Е.П. Синергетическая биопсихосоциодуховная концепция ментальной эпидемии сахарного диабета // Экология человека. – 2015. - № 8. – С. 38-47.
15. Строков И.А., Мельниченко Г.А., Альбекова Ж.С. и др. Распространенность и факторы риска развития диабетической полинейропатии у стационарных больных сахарным диабетом 1-го типа // Нервно-мышечные болезни. - 2012. - № 1. – С. 25-31.
16. Строков И.А., Фокина А.С., Головачева В.А., Кочетов А.Г. Эффективность тиолепты при диабетической полинейропатии (по данным исследования ЭТИКА) // Журнал неврологии и психиатрии. - 2013. - № 5. - С. 36-41.
17. Celicer R., Basgoze O., Bayraktar M. Early detection of neurological involvement in diabetes mellitus // Electromyogr. Clin. Neurophysiol. - 1996. - Vol. 36. - P. 29–35.
18. DCCT Reserch Group: factors in development of diabetes therapy on the development and progression of neuropathy // Diabetes. - 1998. - Vol. 37. - P. 476–483.
19. Melton U., Duck P.J., Thomas P.K. In Diabetic Neuropathy Epidemiology. - 1999. – P. 259-278.
20. Tavakoli M., Asghar O., Alam U. et al. Novel insights on diagnosis, cause and treatment of diabetic neuropathy: focus on painful diabetic neuropathy // Ther. Advanc. Endocrinol. Metabol. - 2010. - P. 69–88.
21. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: update on definition, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // Diabetes Care. - 2010. - № 33. - P. 2285-2293.
22. Tesfaye S., Selvarajan D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy // Diabetes Metab Res Rev. - 2012. - Vol. 28. - № 1. - P. 8-14.