

М.М. Орос (ст.),
М.М. Орос (мол.)

Ужгородський національний
університет

ДІАБЕТИЧНА АМІОТРОФІЯ: ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОГНОЗ

Резюме

В оглядовій статті наведено відомості про діабетичну аміотрофію або діабетичну попереково-крижову радикулоплексусну нейропатію. Це монофазний синдром дифузного болю та слабкості, який, як правило, викликає асиметрію нижніх кінцівок і часто пов'язаний зі значною втратою ваги. Відновлення є тривалим і непередбачуваним. Це клінічний діагноз, і його дослідження проводяться в основному для виключення інших патологічних процесів. Хоча це захворювання, найімовірніше, спричинено мікрovasкулітом, не існує доказів, що підтверджують доцільність використання внутрішньовенного імуноглобуліну або будь-якої тривалої імуносупресії. Пульсуюча терапія метилпреднізолоном може полегшити біль, якщо його вводити протягом 2-3 місяців після появи симптому.

Ключові слова

Нейропатія, аміотрофія, діабет, Діаліпон.

Історичний погляд. Брунс, німецький невропатолог, перший описав даний синдром у 1890 році; Гарленд ввів термін «діабетична аміотрофія» у 1950-х роках. Він характеризується дифузним болем, слабкістю та арефлексією, які, як правило, вражають нижні кінцівки і є асиметричними. Гарленд заявив, що стан завжди оборотний при повному діабетичному контролі [1]. Зараз ми використовуємо термін «синдром Брунса — Гарленда» поряд із діабетичною попереково-крижовою радикулоплексусною нейропатією (ДПКРН), визначаючи ступінь патологічного ураження.

Хоча цей синдром є досить рідкісним і вражає менше ніж 1% пацієнтів із діабетом (порівняно з дистальною сенсорною нейропатією, яка вражає до половини хворих на діабет) [2], зростаюча поширеність діабету у всьому світі (понад 3,5 мільйона лише у Великобританії) [3] робить ДПКРН доволі частим діагнозом [12].

Патогенез. На жаль, достеменний шлях виникнення ДПКРН дотепер невідомий, але науковці все ж таки схиляються до двох можливих теорій: судинної та метаболічної. Через надмірну кількість глюкози в крові відбувається глікозилювання білків стінки судин, що призводить до ангіопатій, наслідком яких є погіршення кровопостачання, а отже, і живлення корінців, сплетень та самих периферійних нервів, що і є причиною виникнення нейропатій, а зокрема ДПКРН, саме це стверджує

перша теорія. Друга ж вважає, що головною причиною недостатнього живлення є глікозилювання не білків стінки судини, а клітин мікроглії, яка має безпосередній контакт із нервовими волокнами та живить їх. Треба зауважити, що обидві теорії можуть співіснувати та не заперечують одна одну [12].

Клінічний фенотип. ДПКРН, як правило, вражає чоловіків віком за 50 років із цукровим діабетом 2-го типу, але також трапляється в жінок і людей молодого віку [4]. Це захворювання може виникати як ускладнення переддіабетичного стану або може слідувати за жорстким глікемічним контролем у когось із нещодавно діагностованим діабетом [5]. Починається воно з одностороннього болю в стегні або сідниці, який, як правило, поширюється на інші ділянки тієї самої ноги, а потім на протилежну ногу через залучення попереково-крижового сплетення та периферичних нервів [6]. Через кілька тижнів біль починає супроводжуватися слабкістю, а потім м'язовою втомою; втрата ваги також є характерною (табл. 1) [12].

До того моменту, коли пацієнт звертається по медичну допомогу, симптоми та ознаки можуть бути більш симетричними, і необхідним є проведення ретельного збору анамнезу для з'ясування наявності асиметрії на початку.

Які особливості вказують на радикулоплексусну нейропатію? Це слабкість, втрата рефлексів та виявлення того, що ділянка порушення чутливості

є більш широкою, ніж поле іннервації нервового корінця або периферичного нерва. Ураження поперекового сплетення, як правило, викликає слабкість і труднощі при згинанні та приведенні стегна і/або при розгинанні коліна, тоді як ураження попереково-крижового стовбура та верхнього крижового сплетення призводить до «кінської» стопи та труднощів у відведенні стегна і згинанні. Спосіб, який ґрунтується на визначенні форми порушення чутливості, є менш надійним, оскільки важко клінічно розмежувати втрату сенсорної функції дерматома та нервового стовбура. Взагалі зміна чутливості передньої і присередньої ділянок стегна та медіальної частини ноги, як правило, являє собою ураження поперекового сплетення, тоді як порушення чутливості тильної ділянки стопи, задньої частини стегна та промежини свідчить про ураження попереково-крижового стовбура і/або крижового сплетення [12].

У більшості пацієнтів середнього віку МРТ попереково-крижового відділу хребта неминуче демонструє дегенеративні зміни, тому дуже важливо дати правильну відповідь на питання, чи відповідає модель рухового дефіциту змінам на МРТ.

Таблиця 1. Основні клінічні особливості

Симптоми:
<ul style="list-style-type: none"> • Біль є сильним і глибоким, має асиметричний початок із різним поширенням • Слабкість є також асиметричною • Втрата ваги може сягати 20-30 кг
Клінічні ознаки:
<ul style="list-style-type: none"> • Асиметрична м'язова втома та слабкість • Втрата колінного та ахіллового рефлексів • Мінімальна втрата чутливості у випадку, якщо немає дистальної сенсорної нейропатії

Клінічні варіанти та асоціації:

1. *Безболісна діабетична рухова нейропатія* характеризується симетричною слабкістю, яка зачіпає нижні та верхні кінцівки, що може бути помилково діагностовано як хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулоневропатією (ХЗДП). Ураження нервів показує ту саму картину ДПКРН, тому даний випадок вважається безболісною формою ДПКРН [7].
2. *Діабетична шийна радикулоплексусна нейропатія* має багато клінічних та патологічних особливостей ДПКРН, а це свідчить про те, що обидва стани найкраще віднести разом до розділу діабетичних радикулоплексусних нейропатій [8].
3. *Торакоабдомінальна нейропатія* може виникати самостійно або бути пов'язаною з ДПКРН чи загальною діабетичною сенсорною поліневропатією.

Різні діагнози. Виключивши здавлювання нервових корінців, головним завданням є відрізнити дане захворювання від тазової пухлини, особливо при великій втраті ваги та односторонній слабкості.

Треба зауважити, що подібна до ДПКРН картина може розвинути через ускладнення радіотерапії. Множинні мононейропатії через васкуліт є часто болючими, зі слабкістю та втратою чутливості в ділянці, яку іннервує конкретний периферичний нерв. Безболісна прогресуюча асиметрична слабкість у ногах є явним симптомом ХЗДП. У табл. 2 наводяться менш поширені можливі патологічні процеси.

Таблиця 2. Патології, з якими проводять диференційну діагностику попереково-крижової радикулоплексусної нейропатії в пацієнтів із діабетом [12]

Компресія/інфільтрація
<ul style="list-style-type: none"> • Стиснення кореневого нерва, неопластична інвазія/компресія, заочеревинна гематома, артеріальна аневризма (псевдоаневризма), абсцес (наприклад, через туберкульоз чи сальмонелу) або тривалі пологи
Ятрогенні
Променева, післяопераційна та акушерська нейропатія
Васкулітиди/розлади сполучної тканини та саркоїдоз. Інфекція (наприклад, ВІЛ, вірус Епштейна — Барра, цитомегаловірус, вірус Varicella Zoster, хвороба Лайма та сифіліс). Амілоїдоз та карциноматозний менінгіт

Діагностика. Діагноз ДПКРН в основному спирається на клінічні підозри, оскільки не існує єдиного достовірного тесту. Візуалізація (МРТ, КТ) може виключити компресійні ураження, а нейрофізіологічні тести можуть забезпечити підтвердження підозр [9]. Дослідження спинномозкової рідини (СМР) зазвичай не є потрібним, але завдяки ньому можна виявити підвищення рівня білка до 2 г/л (без урахування клітин); олігоклональні смуги є негативними. Як правило, дослідження СМР або біопсія нерва є необхідними лише в тому випадку, якщо вірогідний один з альтернативних діагнозів, наприклад, такий, як карциноматозний менінгіт (табл. 3) [12].

Як нейрофізіологія допомагає при диференціюванні ураження попереково-крижового сплетення від ураження нервових корінців або периферичних нервів? У більшості спинномозкових сегментів спинний кореневий ганглії лежить латерально до міжхребцевих отворів та поза ними (рис.). Знання цього допомагає відрізнити прегангліональний процес (нервовий корінь) від

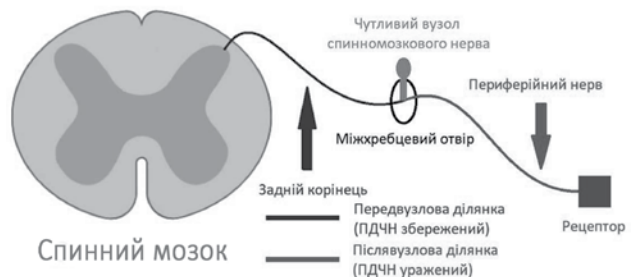


Рис. Будова чутливого вузла спинномозкового нерва. ПДЧН, потенціал дії чутливого нерва [12]

постгангліонарного процесу (сплетення або окремі периферичні нерви). Ключовим моментом є те, що в більшості пацієнтів із попереково-крижовою плексопатією проблема є постгангліонарною, тому амплітуди потенціалів дії сенсорного нерва є малими. Хоча нормальні потенціали дії сенсорного нерва не виключають повністю варіант плексопатії. Дослідження провідності рухового нерва часто показують зменшені амплітуди потенціалу дії пов'язаних м'язів, а також легке уповільнення швидкості провідності відповідно до втрати аксонів [12].

Оскільки зміни провідності нерва при радикулоплексопатії є недостовірними, голкоелектроміографічне дослідження є більш корисним компонентом нейрофізіологічного тестування. Часто виявленими є потенціали фібриляції та велика тривалість і висока амплітуда потенціалів дії рухового нерва, які поширюються від поперекових параспинальних м'язів до дистальних м'язів гомілки та залучають множинні міотони (більше ніж два нервових корінця). Ці зміни денервації параспинальних м'язів свідчать про ураження на рівні корінців нервів (тобто про радикулоплексопатію), оскільки це не відбувається при чистій плексопатії. Обстеження обох нижніх кінцівок часто є необхідним для визначення ступеня ураження.

Таблиця 3. Важливі методи діагностики [12]

Тести крові
• Повний аналіз крові, сечі та електролітів, тести на функціонування печінки, HbA1c, сироватковий кальцій, сироватковий С-реактивний білок, швидкість осідання еритроцитів, антиядерні антитіла в сироватці крові (інші тести залежно від факторів ризику, наприклад ВІЛ)
МРТ попереково-крижового відділу хребта
КТ таза
Нейрофізіологічні тести

Нейропатологія. Хоча ДПКРН зачіпає переважно рухові нерви, є однозначні докази того, що вегетативні та сенсорні нерви також уражені. У хворих на ДПКРН виявляють докази ішемічної травми та мікроваскуліту шкірних нервів.

Ключові моменти:
<ul style="list-style-type: none"> • Підозра на діабетичну попереково-крижову радикулоплексусну нейропатію в діабетичного хворого з асиметричною прогресуючою слабкістю в нижніх кінцівках із болем на самому початку. • Дослідження зосереджені на виключенні інших патологічних процесів, наприклад тазової злоякісної пухлини. • Лікування в основному є підтримуючим, але невеликі дослідження заявляють про непоганий ефект пульсуючої терапії метилпреднізолоном у боротьбі з болем.

Лікування. Виявлення мікроваскуліту та ендоневральної запальної інфільтрації при біопсії нервів не призвело до серйозних змін у веденні хворого, оскільки не було проведено досліджень, щоб відповісти на питання про те, чи має імуносупресія (кортикостероїди, циклофосфамід чи внутрішньовенний імуноглобулін) позитивний вплив. Майже у всіх пацієнтів спостерігається

відновлення функції без медикаментозного лікування, але воно може бути повільним і неповним (табл. 4) [12].

Контроль болю складний і часто потребує опіатів. Фізіотерапія та ортопедична оцінка можуть допомогти в певних, часто більш важких випадках. Контроль діабету має бути оптимальним, але немає доказів того, що пацієнти, які добре контролюються пероральними гіпоглікемічними засобами, повинні перейти на інсулін [16].

Можливе використання кортикостероїдів у лікуванні болю зацікавлює кількома повідомленнями про покращення при прийомі перорального преднізолону та внутрішньовенного метилпреднізолону. Однак не існує контрольованих випробувань, які рекомендували б використовувати кортикостероїди не в особливих випадках.

Останніми роками в лікуванні ДПКРН широко використовуються антиоксиданти. Пріоритетом у цій групі засобів користуються препарати α -ліпоєвої (тіоктової) кислоти (Діаліпон), що мають виражену антиоксидантну дію і посідають одне із центральних місць у метаболічній терапії. Тіоктова кислота через наявність двох тіольних груп має чудові антиоксидантні властивості, також вони дають можливість переходити з окисненої форми у відновлену і навпаки, що, у свою чергу, робить α -ліпоєву кислоту коферментом багатьох оксидоредуктаз, а саме піруват- і α -кетоглутаратдегідрогеназних систем, стимулювання яких є одним із пріоритетних завдань при лікуванні ДПКРН. Лікування тіоктовою кислотою внаслідок її позитивного впливу на основні ланки патогенезу діабетичної радикулоплексусної нейропатії приводить до поліпшення стану судинної стінки та енергетичного метаболізму нервової тканини, збільшення продукції АТФ і трансмембранного транспорту іонів унаслідок активації мітохондріальних окислювальних процесів, що визначає перспективність її використання в лікуванні і профілактиці пізніх ускладнень діабету, зокрема ДПКРН [12]. Одним із провідних препаратів, що містить тіоктову кислоту, є Діаліпон. Головними його перевагами є потужна дія та майже повна відсутність побічних ефектів. Вводити препарат потрібно безпосередньо з флакона (тобто без розчинника) у вигляді внутрішньовенної краплинної інфузії дорослим у дозі 600 мг/добу (вміст 1 флакона) протягом щонайменше 30 хвилин. Курс лікування повинен становити 2-4 тижні. Для подальшої терапії можна використовувати пероральні форми препаратів тіоктової кислоти в дозі 300-600 мг/добу. На нашу думку, є доцільним довготривале використання Діаліпону перорально 300 мг/добу, адже продовжується неадекватний метаболізм нервової тканини на тлі цукрового діабету, тому й використання Діаліпону має бути постійним.

Таблиця 4. Лікування

- Контроль болю: можливе використання опіатів на початку, амітриптиліну 10-75 мг уночі для полегшення болю і безсоння. Регулярний парацетамол/нестероїдні протизапальні засоби. Габапентиніоїди. Розгляньте можливість короткого курсу кортикостероїдів*, якщо біль залишається невпинним.
- Використання препаратів альфа-ліпоевої кислоти (Діаліпон) 600 мг/добу (введення прямо з флакона без розчинника протягом 30 хвилин); тривалість лікування — 2-4 тижні.
- Фізіотерапія.
- Підтримання доброго діабетичного контролю: жодних доказів того, що перехід на інсулін є корисним.

* Пероральний/внутрішньовенний метилпреднізолон 500 мг/добу протягом 2 днів, повторення кожні 2 тижні протягом 2-3 місяців.

Висновки

У нас немає визначених клінічних критеріїв діагностики ДПКРН, яка може бути різною за ступенем важкості. Пацієнти, що потребують невролога, мають тенденцію до більш важкого кінця клінічного спектра. При ДПКРН вражаються нервові корінці, сплетення та периферичні нерви, а саме захворювання патологічно є наслідком ішемічної травми, яка викликана мікроскопічним васкулітом.

Діагноз значною мірою клінічний, і дослідження зосереджені на виключенні інших патологій. Він визнаний ускладненням переддіабетичного стану після жорсткого контролю глікемії в пацієнтів із нещодавно діагностованим діабетом [5] та після баріатричної операції в пацієнтів із діабетом [14]. Ведення пацієнта включає контроль болю та психотерапію разом із підтримкою оптимального діабетичного контролю [12].

На сьогодні не існує доказів, які б підтверджували доцільність використання внутрішньо-

венного імуноглобуліну, переливу плазми чи циклофосфаміду. Що стосується кортикостероїдів, невеликі дослідження дали суперечливі результати [15] з припущенням, що пульсуюча терапія перорального або внутрішньовенного метилпреднізолону може полегшити біль, якщо його вводити протягом 2-3 місяців після появи симптомів [12].

Як щодо кортикостероїдів? Пацієнтам, у яких біль і слабкість стабілізувалися або навіть зменшилися, не рекомендують застосовувати кортикостероїди, оскільки можливе певного ступеня природне відновлення [12]. Ситуація є складнішою в пацієнтів із сильним постійним болем. Необхідно ретельно обговорити з пацієнтом питання щодо можливого використання пульсуючої терапії кортикостероїдами та можливих ускладнень. Схема пульсуючої терапії метилпреднізолоном (500 мг/добу протягом 2 днів, повторення кожні 2 тижні протягом 8-12 тижнів) є прийнятною, але базується на даних із неконтрольованих досліджень [12].

Прогноз. Час курсу лікування цього захворювання є подовженим. Хоча воно починається на одній нозі, зазвичай за кілька тижнів чи місяців поширюється й на іншу ногу. Стан може погіршуватися повільно прогресуючим або ступінчастим способом протягом 18 місяців [13], і в 30% випадків ураження може поширюватися і до верхніх кінцівок [10]. Згодом процес стабілізується, і поступово стан хворого покращується, хоча відновлення може тривати багато місяців [10]. Пацієнтів слід поінформувати, що деякий ступінь постійної слабкості може зберігатися [12].

Список використаної літератури

1. Barohn R.J., Sahenk Z., Warmolts J.R. et al. The Bruns-Garland syndrome (diabetic amyotrophy). Revisited 100 years later // *Arch. Neurol.* — 1991. — Vol. 48. — P. 1130-5.
2. Bhadda S.K., Sahay R.K., Jyotsna V.P. et al. Diabetic neuropathy: current concepts // *J. Indian Academy of Clin. Med.* — 2001. — Vol. 4. — P. 305-18.
3. Bhanushali M.J., Muley S.A. Diabetic and non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy // *Neurol. India.* — 2008. — Vol. 56. — P. 420-5.
4. Chan Y.C., Lo Y.L., Chan E.S. Immunotherapy for diabetic amyotrophy // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2017. — Vol. 7. — P. CD006521.
5. Diabetes Prevalence. — 2016. Режим доступу: <https://www.diabetes.org.uk/professionals/position-statements-reports/statistics/diabetes-prevalence>. — 2016
6. Dyck P.J., Norell J.E., Dyck P.J. Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy // *Neurology.* — 1999. — Vol. 53. — P. 2113-21.
7. Garland H. Diabetic amyotrophy // *Br. Med. J.* — 1955. — Vol. 2. — P. 1287-90.
8. Garces-Sanchez M., Laughlin R.S., Dyck P.J. et al. Painless diabetic motor neuropathy: a variant of diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy? // *Ann. Neurol.* — 2011. — Vol. 69. — P. 1043-54.
9. Killoyle D., Kelkar P., Parry G.J. Pulsed methylprednisolone is a safe and effective treatment for diabetic amyotrophy // *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* — 2003. — Vol. 4. — P. 168-70.
10. Laino C. Diabetic proximal neuropathy: getting at the root of the problem, new insights into diagnosis and treatment // *Neurology today.* — 2004. — Vol. 52. — P. 56-7.
11. Laughlin R.S., Dyck P.J., Dyck P.J. Electrodiagnostic testing in lumbosacral plexopathies // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* — 2013. — Vol. 24. — P. 93-105.
12. Lewelyn D., Lewelyn J.G. Diabetic amyotrophy: a painful radiculoplexus neuropathy // *Pract. Neurol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 164-167.
13. Massie R., Mauermann M.L., Staff N.P. et al. Diabetic cervical radiculoplexus neuropathy: a distinct syndrome expanding the spectrum of diabetic radiculoplexus neuropathies // *Brain.* — 2012. — Vol. 135. — P. 3074-88.
14. O'Connor A., McNamara B., Sweeney B.J. Diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy after bariatric surgery // *Surg. Obes. Relat. Dis.* — 2017. — Vol. 13. — P. e9-11.
15. Pasnoor M., Dimachkie M.M., Barohn R.J. Diabetic neuropathy part 2: proximal and asymmetric phenotypes // *Neurol. Clin.* — 2013. — Vol. 31. — P. 447-62.
16. Said G., Goulon-Goeau C., Lacroix C. et al. Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy // *Ann. Neurol.* — 1994. — Vol. 35. — P. 559-569.

Надійшло до редакції 23.08.2019 р.