

# Неврологические проявления сахарного диабета

С.П. Маркин

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко

**Резюме.** В статье рассмотрены различные формы поражения нервной системы у больных сахарным диабетом. Описаны основные клинические проявления данной патологии. Представлены современные методы лечения.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, нервная система, адаптол, нейромидин.

В настоящее время Всемирная организация здравоохранения определяет ситуацию с сахарным диабетом, как эпидемию неинфекционного заболевания. Сахарный диабет является одной из десяти главных причин смертности. При этом в 80% случаев смертность обусловлена сердечно-сосудистыми заболеваниями (в первую очередь, инфарктом миокарда и мозговым инсультом), в то время как от самого сахарного диабета (диабетических ком) умирает не более 1% больных. Инвалидизация вследствие сахарного диабета составляет 2,6% в структуре общей инвалидности.

Сахарный диабет как хроническое заболевание влияет на «качество жизни» больных (ограничение в питании, необходимость лечиться, наличие осложнений). При этом главным фактором, определяющим «качество жизни» пациента, является степень поражения нервной системы (развитие диабетической нейропатии), которая в большей степени оказывает негативное влияние на его здоровье. Диабетическая нейропатия – комплекс патологических изменений со стороны различных отделов и структур нервной системы, развивающийся в результате метаболических нарушений, характерных для больных сахарным диабетом. Она развивается вследствие распространенного поражения нейронов и их отростков, как в периферической, так и в центральной нервной системе [6].

Развитие диабетической нейропатии может предшествовать клинической манифестации основного заболевания. При длительности заболевания более 5-7 лет различные проявления диабетической нейропатии обнаруживаются практически у каждого пациента (даже, несмотря на полноценность гипогликемической терапии). В связи с этим, некоторые авторы рассматрива-

ют нейропатию не как осложнение, а как неврологическое проявление сахарного диабета. В патогенезе диабетической нейропатии наиболее важную роль играют микроангиопатия (функциональные и/или структурные изменения капилляров, отвечающих за микроциркуляцию в нервных волокнах) и метаболические нарушения (активация полиолового шунта, снижение уровня миоинозита с последующим уменьшением синтеза фосфоинозита, неферментативное и ферментативное гликозилирование миелина и тубулина, усиление оксидантного стресса и выработка аутоиммунных комплексов).

Среди центральной диабетической нейропатии внимание заслуживает диабетическая энцефалопатия. Термин «диабетическая энцефалопатия» предложил R. de Jong в 1950 году. По данным литературы, частота данной патологии колеблется от 2,5 до 78% (такие расхождения в частоте обнаружения обусловлены неоднородными контингентами обследованных больных и методами диагностики болезни) [2]. Диабетическую энцефалопатию различают по степени проявления, темпам их развития (течению) и особенностям патогенеза.

Основными клиническими проявлениями диабетической энцефалопатии являются неврозоподобные состояния, нарушение когнитивных функций и органическая неврологическая симптоматика. По данным Е.В. Елфимова (2006), неврозоподобные расстройства обнаружены у 33,4% больных сахарным диабетом. Развитие неврозоподобных расстройств, в первую очередь, связано с этапами нестойкой (нестабильной) адаптации пациентов вследствие заболевания сахарным диабетом. Так, на момент первичного осмотра расстройства адаптации выявляются у 26,1% больных сахарным диабетом.

© С.П. Маркин

В настоящее время выделяют 4 этапа психологического кризиса: первый связан с развитием сахарного диабета, второй – с развитием осложнений, третий – с назначением инсулинотерапии и четвертый – со стационарным лечением. Признаками риска развития психических расстройств у больных сахарным диабетом являются:

- акцентуация личности;
- психогенная природа сахарного диабета;
- неблагоприятная микросоциальная среда;
- неудовлетворительная компенсация сахарного диабета;
- длительность болезни более 10 лет;
- наличие инвалидизирующих осложнений.

М. Bleuler (1948) объединил психические нарушения, перекрывающиеся с эндокринной патологией, понятием «эндокринный психосиндром». Неврозоподобные состояния проявляются астеническим, обсессивно-фобическим и истерическим синдромами. Их клиническая картина отличается значительным полиморфизмом, при динамическом наблюдении возможна сменяемость одних синдромов другими.

Наиболее часто встречается астенический синдром (41,7%), который проявляется в виде снижения памяти, внимания, аппетита и нарушения сна. При этом расстройства сна проявляются в виде дневной сонливости и нарушений ночного сна. В свою очередь нарушения сна могут вызывать гипергликемию, тем самым негативно влияя на течение основного заболевания. Согласно исследованиям, проведенным учеными университета Чикаго, через три дня искусственного нарушения сна у добровольцев способность регулирования уровня сахара в крови снижается на 25%.

Достаточно часто астенический синдром сочетается с другими нарушениями. Так, если астении сопутствует резкое снижение настроения, то говорят об астено-депрессивном синдроме (25,6%). В ряде случаев развивается астено-ипохондрический синдром (11,9%), при котором у больных появляется чрезмерная озабоченность своим здоровьем, повышенная фиксация внимания на болезненных ощущениях. Часто отмечают извращенные, болезненные ощущения в области внутренних органов – сенестопатии.

Обсессивно-фобический синдром (9,5%) характеризуется возникновением у больных навязчивых мыслей (обсессий) и страхов (фобий) развития осложнений сахарного диабета. Так, у недавно заболевших преобладает навязчивый страх гипогликемической реакции, а у длительно болеющих – боязнь ампутации ног, инфаркта

миокарда, инсульта и других болезней.

При истерическом синдроме (11,3%) больные склонны к демонстративности, бурным реакциям. Выделяется выраженная диссоциация между обилием жалоб и скудными объективными данными. Возможны пароксизмальные расстройства сознания, напоминающие гипогликемическое состояние. Выраженность неврозоподобных состояний тесно связана с течением болезни. Однако тяжелые нарушения психической деятельности при сахарном диабете наблюдаются редко.

Для лечения неврозоподобных расстройств у больных сахарным диабетом в последнее время широко используются «атипичные» транквилизаторы, оказывающие анксиолитическое действие без побочных эффектов, присущих бензодиазепиновым транквилизаторам (вялость, сонливость, снижение когнитивных функций, синдром отмены). Кроме того, препараты данного ряда также повышают адаптивные возможности пациентов, сниженные в процессе болезни.

В этом плане препаратом выбора является адаптол. Адаптол действует на активность структур, входящих в лимбико-ретикулярный комплекс, в частности на эмоциогенные зоны гипоталамуса, а также оказывает действие на все 4 основные нейромедиаторные системы – ГАМК-, холин-, серотонин- и адренергическую, способствуя их сбалансированности и интеграции, но не оказывает периферического адрено-блокирующего действия. Снотворным эффектом адаптол не обладает, но усиливает действие снотворных средств и нормализует течение сна при его нарушениях.

С целью оценки эффективности применения препарата адаптол у пациентов с сахарным диабетом нами (С.П. Маркин с соавт., 2011) проведено собственное исследование. В исследовании приняли участие 19 больных сахарным диабетом в возрасте  $57,4 \pm 4,7$  года (длительность заболевания 5-10 лет), страдающих тревожными расстройствами различной степени выраженности. На момент осмотра пациенты жаловались на ощущение напряженности и скованности, неспособность расслабиться, ухудшение памяти, трудности засыпания и нарушения ночного сна. Всем больным был назначен препарат адаптол по 500 мг 2 раза в день на протяжении 4 недель.

До и после лечения степень выраженности тревоги оценивалась по шкале Спилбергера, количественная оценка сна проводилась с использованием стандартной анкеты субъективной оценки сна (разработанная в сомнологическом центре МЗ РФ) и «качество жизни» – с помощью

визуальной аналоговой шкалы субъективной оценки состояния здоровья.

Как показали результаты тестирования, по шкале Спилбергера степень выраженности тревоги составила: реактивная тревога  $44,8 \pm 1,7$  баллов, личностная тревога  $47,4 \pm 1,6$  баллов. Одновременно отмечались выраженные расстройства сна. Так, согласно анкете субъективной характеристики сна, общий балл составил  $16,1 \pm 0,6$ . При этом «качество жизни» оценивалось в  $6,8 \pm 1,1$  баллов.

После проведенного лечения отмечалось достоверное уменьшение степени выраженности симптомов тревожных расстройств, что подтверждалось улучшением показателей результатов оценки по шкале Спилбергера (снижение реактивной и личностной тревоги соответственно до  $26,4 \pm 3,6$  ( $p < 0,01$ ) и  $27,8 \pm 4,0$  ( $p < 0,05$ ) баллов), нормализацией функции сна (общий балл по шкале субъективной характеристики сна составил  $21,6 \pm 0,4$  ( $p < 0,001$ )), и соответственно повышением «качества жизни» пациентов ( $2,9 \pm 0,8$  ( $p < 0,01$ )).

На начальных этапах диабетической энцефалопатии выявляются микросимптомы рассеянного органического поражения мозга, свидетельствующие о диффузном поражении головного мозга. По мере прогрессирования заболевания возможно развитие грубой органической симптоматики, указывающей на наличие очага поражения головного мозга. На течение заболевания наибольшее влияние оказывают гипогликемические эпизоды (в результате неадекватной коррекции гипергликемии).

По данным литературы, «в чистом виде» диабетическая энцефалопатия встречается лишь у больных сахарным диабетом 1 типа (в  $80,7\%$  случаев), поскольку ее развитие обусловлено преимущественно неэффективным метаболическим контролем. Смешанная энцефалопатия диагностируется у  $82,7\%$  больных сахарным диабетом 2 типа, в связи с преобладающим патогенетическим влиянием дисгемических факторов (гиперлипидемии и артериальной гипертензии).

Сдвиги липидного обмена при сахарном диабете (особенно 2 типа) настолько характерны, что получили название «диабетической дислипидемии», которая развивается в  $69\%$  случаев. Вследствие этого, по данным ряда исследователей, у больных сахарным диабетом отмечается раннее (на 10-15 лет раньше) развитие атеросклероза. При этом достаточно часто наблюдается нестабильность атеросклеротических бляшек (так называемая болезнь «взрывающихся бляшек»).

Что касается артериальной гипертензии, то

она встречается в 1,5-2 раза чаще по сравнению с лицами без нарушения углеводного обмена. По данным литературы, около  $80\%$  больных сахарным диабетом страдают артериальной гипертензией, которая является причиной смерти более чем у  $50\%$  пациентов. Так, доказано, что повышение систолического артериального давления на каждые 10 мм. рт.ст. сопряжено с увеличением смертности на  $15\%$ . Основной причиной развития ( $80\%$ ) артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 1 типа является диабетическая нефропатия. При этом наиболее часто она встречается спустя 15-20 лет от начала заболевания. При сахарном диабете 2 типа в  $70-80\%$  случаев выявляется эссенциальная гипертензия, которая нередко предшествует развитию самого сахарного диабета [9].

Сахарный диабет является одним из главных факторов риска возникновения деменции, которая развивается при данной патологии в  $8,9\%$  случаев. Шведские специалисты установили, что у людей, страдающих сахарным диабетом, значительно выше риск возникновения деменции (особенно сильно риск возрастает, если первые признаки диабета появились в среднем возрасте). Так, заболевание сахарным диабетом до наступления 65 лет соответствует повышенному (почти  $125\%$  вероятности) риску возникновения деменции. При этом доказано, что сахарный диабет особенно усиливает риск развития деменции у носителей аллеля APOE-4 (в 4,6 раза в отношении болезни Альцгеймера).

При лечении деменции альцгеймеровского типа широко используются антихолинэстеразные препараты, в частности нейромидин. Терапевтический эффект нейромидина обусловлен активацией структурных образований ЦНС. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном С.И. Гавриловой (2003), показана статистически значимая положительная динамика при высоких ( $80$  мг в день) дозах нейромидина у больных с болезнью Альцгеймера при длительности курса лечения 70 дней. По данным наших исследований (С.П. Маркин с соавт., 2010), эффективность терапии нейромидином возрастает при одновременном его назначении с препаратами нейротрофического ряда.

На данный момент остается открытым вопрос о включении мозговых инсультов, развившихся на фоне сахарного диабета, в классификацию диабетической нейропатии. Тем не менее, некоторые неврологи рассматривают инсульт как проявление центральной диабетической нейропатии. Другие же считают ОНМК как клинический

синдром макроангиопатии, который развивается при длительности нарушений углеводного обмена более 5-7 лет [7]. Так, А.С. Ефимов (2008) считает «... начинается диабет, как болезнь обмена, а заканчивается, как сосудистая патология».

Однако канадские исследователи по архивным данным собрали группу приблизительно 12 200 взрослых старше 30 лет, которым недавно был поставлен диагноз сахарного диабета 2 типа. В течение ближайших 5 лет 9,1% пациентов было госпитализировано с разными типами инсульта. Авторы пишут, что результаты их исследования «рассеивают мнение о том, что макрососудистые последствия сахарного диабета наступают только в долгосрочной перспективе» [10]. Так, по данным литературы, инсульт при сахарном диабете в возрасте до 40 лет встречается в 3-4 раза чаще, а после 40 лет только в 1,5-2 раза чаще, чем у лиц, не страдающих сахарным диабетом.

Особенности ОНМК у больных сахарным диабетом:

- чаще встречаются ишемические инсульты (в 65% случаев развивается атеротромботический подтип), летальность составляет 40,3-59,3%;

- по данным МРТ помимо очаговых изменений, соответствующих локализации инсульта, в 46% случаев обнаруживаются признаки лейкоареоза в перивентрикулярной зоне, отражающие степень поражения мелких сосудов головного мозга;

- часто развиваются на фоне повышенного АД;

- формируются обширные очаги поражения;

- нередко сопровождаются расстройствами сознания, явлениями декомпенсации углеводного обмена, цереброкардиальным синдромом, стойкими пневмониями;

- неврологические симптомы исчезают медленно;

- утраченные функции, как правило, восстанавливаются частично [4].

Более чем в 80% случаев при инсульте вследствие сахарного диабета встречаются двигательные расстройства. Восстановление движений наиболее оптимально проводить при сочетании методов кинезо-, эрготерапии с повторными курсами антихолинэстеразных препаратов, влияющих на процессы нейропластичности. В нашем исследовании (С.П. Маркин с соавт., 2011) приняли участие 27 больных, перенесших ишемический инсульт (давностью 2-3 недели) на фоне сахарного диабета. Средний возраст пациентов составил 59,7 лет. Степень нарушения двигательных функций оценивалась в соответствии с индексом мобильности Ривермид, «качество

жизни» – по шкале общего психологического благополучия. Так, до лечения индекс мобильности составил  $7,1 \pm 1,4$  баллов, что соответствовало  $63,4 \pm 4,7$  баллов по шкале «качества жизни».

В последующем все пациенты были разделены на две группы: основную (14 человек) и контрольную (13 пациентов). Больные основной группы на фоне основных методов лечения (кинезо-, эрготерапия, массаж) получали препарат нейромидин по ступенчатой схеме: первые 10 дней в виде внутримышечных инъекций 1 мл 0,5% раствора, далее на протяжении последующих 4 недель в виде таблеток по 20 мг 3 раза в день. Пациенты же контрольной группы получали лишь основные методы лечения.

Как показали результаты исследования, включение нейромидина в комплексное восстановительное лечение больных, перенесших инсульт на фоне сахарного диабета, способствует улучшению двигательных функций (индекс мобильности Ривермид составил  $12,6 \pm 1,3$  баллов ( $p < 0,01$ )) с одновременным улучшением «качества жизни» ( $89,5 \pm 4,6$  баллов по шкале общего психологического благополучия ( $p < 0,001$ )). В контрольной же группе также отмечалась положительная динамика, но в меньшей степени, чем в основной группе ( $10,8 \pm 1,2$  ( $p < 0,05$ ) и  $77,4 \pm 4,4$  ( $p < 0,05$ ) баллов соответственно по шкале Ривермид и индекса общего психологического благополучия).

Среди периферической диабетической нейропатии первое место (70%) занимает дистальная симметричная сенсомоторная нейропатия (диабетическая полинейропатия). Диабетическая полинейропатия встречается в среднем в 40-60% случаев (и имеет тенденцию роста в зависимости от длительности сахарного диабета). Вероятность развития диабетической полинейропатии при сахарном диабете 1 и 2 типа примерно равна. Однако у больных сахарным диабетом 1 типа проявления полинейропатии наиболее быстро нарастают в первые 2-3 года заболевания, после чего скорость прогрессирования замедляется. При сахарном диабете 2 типа тенденция к прогрессированию проявляется в течение всего заболевания.

Клиническая картина диабетической полинейропатии зависит от стадии заболевания. Так, на субклинической стадии отсутствуют жалобы больного, нет изменений при проведении простых клинических исследований. В основном диагноз ставится на основании данных, полученных при электромиографии (определяется уменьшение скорости распространения возбуждения по нервам).

На начальных стадиях заболевания доминируют симптомы раздражения чувствительных волокон (дизестезии, парестезии, гипестезии, чувство «жжения» стоп («burning feet»), недомогание типа «беспокойных ног» («restless legs»), боли в конечностях различной степени выраженности (нередко усиливаются в ночное время, вызывая нарушение сна, часто сочетаются с возникновением болезненных тонических судорог в икроножных мышцах («crampi»)), постепенно нарастающие нарушения вибрационной, температурной, болевой и тактильной чувствительности) (это так называемые «позитивные симптомы», свидетельствующие о начальной стадии диабетической полинейропатии и возможности оказания эффективной помощи пациентам). По данным большинства авторов при диабетической полинейропатии в 18-20% случаев встречается нейропатическая боль.

Вторая стадия диабетической полинейропатии характеризуется преобладанием симптомов выпадения различных видов чувствительности. При этом количество жалоб, активно предъявляемых пациентом, парадоксально снижается. Больше всего таких больных беспокоит чувство онемения, наиболее сильно выраженного в дистальных отделах конечностей (синдром «ватных ног»). При прогрессивной потере функций периферических нервных волокон развивается слабость мышц стопы (парезы стоп выявляются в 2-4% случаев) («негативные симптомы»).

Для третьей стадии заболевания характерны осложнения (в первую очередь, развитие синдрома диабетической стопы) [5]. Несмотря на то, что распространенность синдрома диабетической стопы среди больных сахарным диабетом составляет в среднем 4-10%, на его долю приходится 40-60% всех ампутаций нижних конечностей нетравматического характера.

Для исследования диабетической полинейропатии используют следующие методики:

- оценка тактильной чувствительности (при помощи 10 г (5.07 Semmes-Weinstein) монофиламента);

- оценка порога болевой чувствительности (с помощью неврологической ручки (Neuropen) или зубчатого колеса (Pin-wheel));

- оценка температурной чувствительности (при помощи специального прибора – термического наконечника Thip-term);

- оценка порога вибрационной чувствительности (с помощью градуированного неврологического камертона (tuning fork), вибрирующего с частотой 128 Гц, или биотезиометра).

И.А. Строков и А.Н. Баринов (2001) разработали алгоритм лечения диабетической полинейропатии, который включает:

- этиотропную терапию (компенсация сахарного диабета);

- патогенетическую терапию (коррекция оксидантного стресса (препараты альфа-липоевой кислоты) и активация невральная регенерации и реиннервации (нейромидин, витамины группы В));

- симптоматическую терапию (лечение болевого синдрома (антидепрессанты, антиконвульсанты)) [8].

Так, в сравнительном исследовании, проведенном И.А. Строковым с соавт. (2007) на 60 больных с диабетической полинейропатией показано, что нейромидин в дозе 60 мг в день при хорошей переносимости уменьшает сенсорные проявления (парестезии, крампи, стреляющая боль), неврологический дефицит и улучшает функциональное состояние периферических нервов.

Таким образом, поражение нервной системы является ведущей причиной снижения качества жизни больных сахарным диабетом. При этом только комплексный подход к лечению данной патологии может способствовать уменьшению выраженности патологических проявлений со стороны нервной системы и снижению риска инвалидизации.

### Список использованной литературы

1. Балаболкин М.И., Чернышова Т.Е. Диабетическая нейропатия. Учебное пособие. – М., 2003. – 109 с.
2. Дривотинов Б.В., Клебанов М.З. Поражения нервной системы при эндокринных болезнях. – Минск, 1989. – 205 с.
3. Маркин С.П. Поражение нервной системы при сахарном диабете. Методическое пособие. – М., 2008. – 41 с.
4. Маркин С.П. Восстановительное лечение больных, перенесших инсульт. – М., 2009. – 126 с.
5. Маркин С.П. Восстановительное лечение больных с заболеваниями нервной системы. – М., 2010. – 115 с.
6. Редькин Ю.А., Богомолов В.В. Диабетическая нейропатия: диагностика, лечение, профилактика // Качество жизни. Медицина, 2003. – №1. – С. 42-47.
7. Строков И.А., Баринов А.Н., Новосадова М.В. Лечение диабетической полинейропатии // Русский медицинский журнал. – 2001. – №7-8. – С. 314-317.
8. Строков И.А., Зиновьева О.Е., Баринов А.Н. Современная терапия диабетической полинейропатии // Неврологический журнал. – 2007. – Т. 12, №6. – С. 52-55.
9. Шубина А.Т., Карпов Ю.А. Возможности предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа // Русский медицинский журнал. – 2003. – №19. – С. 1097-1101.
10. <http://stroke.ahajournals.org>

Надійшла до редакції 06.03.2015 р.