

# Ранняя диагностика диабетической полинейропатии и применение альфа-липоевой кислоты для профилактики ее прогрессирования

А. В. Бреговская, д.м.н. А. Ю. Бабенко, профессор Е. В. Гринева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России, Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

Обзор литературы посвящен вопросам ранней диагностики диабетической нейропатии (ДН) и профилактики ее прогрессирования. ДН — одно из самых часто встречаемых осложнений сахарного диабета (СД), является патогенетическим фактором развития синдрома диабетической стопы, а автономная ДН напрямую влияет на продолжительность и качество жизни. В связи с отсутствием в настоящее время объективных неинвазивных методик оценки повреждения малых нервных волокон на ранних стадиях актуален поиск новых диагностических методов, таких как конфокальная микроскопия роговицы, которая позволяет оценить степень повреждения роговичных нервов. На сегодняшний день в основе терапии ДН лежат компенсация СД с минимизацией вариабельности гликемии в течение суток, коррекция других осложнений СД и сопутствующих заболеваний, а также патогенетическая терапия, направленная на снижение темпов прогрессирования поражения нервных волокон. В многочисленных источниках указывается на возможность назначения препаратов альфа-липоевой кислоты (АЛК) как эффективной и безопасной патогенетической терапии в рамках комплексного лечения ДН. Отмечается повышение эффективности АЛК на фоне строгого контроля гликемии, а также оптимального контроля рисков сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая нейропатия, ранняя диагностика, малые нервные волокна, конфокальная микроскопия роговицы, альфа-липоевая кислота.

**Для цитирования:** Бреговская А.В., Бабенко А.Ю., Гринева Е.В. Ранняя диагностика диабетической полинейропатии и применение альфа-липоевой кислоты для профилактики ее прогрессирования // РМЖ. 2018. № 1 (I). С. 41–46.

## ABSTRACT

Early diagnosis of diabetic polyneuropathy and the use of alpha-lipoic acid to prevent its progression

A. V. Bregovskaya, A. Yu. Babenko, E. V. Grineva

National Medical Research Center named after V.A. Almazov, St. Petersburg

The literature review is devoted to the issues of early diagnosis of diabetic neuropathy (DN), as well as the possibilities of preventing its progression. DN is one of the most common complications of diabetes mellitus (DM), and it is a pathogenetic factor in the development of the diabetic foot syndrome, which determines the need not only for its diagnosis at preclinical stages, but also for measures to reduce the progression rate. Due to the lack of objective non-invasive methods for assessing the damage of small nerve fibers in the early stages, it is necessary to look for new diagnostic methods, such as corneal confocal microscopy (CMR), which not only makes it possible to assess the degree of damage to the corneal nerves, but also to provide new information about the possibilities of pathogenetic therapy of DN at pre-clinical stages. Currently, the DN therapy is based on the compensation of DM with the minimization of the variability of glycemia during the day, the correction of other complications of diabetes and concomitant diseases, anticonvulsants, antidepressants and opioid analgesics therapy when developing painful forms of DN, as well as pathogenetic therapy aimed at reducing the of the lesion nerve fibers progression. Numerous sources indicate the prescribing of alpha-lipoic acid (ALA) preparations as an effective and safe pathogenetic therapy within the framework of complex DN treatment. The increase in the efficiency of ALA against the background of strict glycaemic control is shown, as well as optimal control of cardiovascular complication risks.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic neuropathy, early diagnosis, small nerve fibres, corneal confocal microscopy, alpha lipoic acid.

**For citation:** Bregovskaya A.V., Babenko A.Yu., Grineva E.V. Early diagnosis of diabetic polyneuropathy and the use of alpha-lipoic acid to prevent its progression // RMJ. 2018. № 1 (I). P. 41–46.

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, число больных сахарным диабетом (СД) в мире достигло 422 млн человек [1]. С учетом отсутствия действенных превентивных мер перед специалистами стоит важная задача не только адекватной коррекции гликемии, но и предотвращения развития осложнений, а также их

лечения. Наряду с другими осложнениями СД структурные и функциональные изменения нервной системы (НС) играют роль фактора, лимитирующего качество и продолжительность жизни больных СД [2]. Диабетическая нейропатия (ДН) — патогенетически связанное с СД сочетание синдромов поражения НС, классифицируемое в зависимости от преимущественного вовлечения в процесс спинномозго-

вых нервов (дистальная или периферическая ДН) и/или вегетативной НС (висцеральная или автономная ДН) при исключении других причин их поражения [3]. ДН является одним из самых распространенных осложнений СД и диагностируется у примерно 50% пациентов [4]. Кроме того, до 50% не только сенсомоторной, но и автономной ДН может протекать бессимптомно [5]. Основным фактором риска развития ДН является декомпенсация СД. В ходе исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial – исследование по контролю диабета и его осложнений) было продемонстрировано, что достижение компенсации СД с начала заболевания снижает риск развития ДН на 69%, а обеспечение компенсации СД на любом этапе заболевания – на 57% [6]. Исходя из данных многочисленных исследований, можно говорить о наличии признаков ДН уже в дебюте СД у 3,5–6,1% больных, через 5 лет после манифестации заболевания они регистрируются примерно у 12,5–14,5% больных, через 10 лет – у 20–25%, а через 25 лет – у 55–65% [7–13]. С учетом столь высокой распространенности ДН, ее роли в жизненном прогнозе, отсутствия неинвазивной объективной оценки степени развития ДН на ранних стадиях эффективные способы раннего выявления и лечения ДН имеют важное медицинское, социальное и экономическое значение, что относит поиск новых методов своевременной диагностики и лечения ДН к разряду одной из самых актуальных проблем современной эндокринологии [14].

## ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Различные признаки неврологических поражений со значительным постоянством сопутствуют СД. Однако не всегда выявляемые при этом заболевании симптомы поражения того или иного отдела нервной системы связаны с ним патогенетически, а следовательно, не всегда они могут быть отнесены к клинической картине ДН. Таким образом, можно говорить о наличии ДН при исключении всех других возможных причин ее развития: метаболические (гипотиреоз, заболевания почек), системные заболевания (васкулиты, парапротеинемии, амилоидоз), инфекционные (ВИЧ, гепатит В, болезнь Лайма и пр.), алиментарные (В<sub>12</sub>, токоферол, тиамин, пиридоксин), пагубное влияние окружающей среды (органофосфаты, акриламид), лекарства и токсичные вещества (амиодарон, колхицин, алкоголь, платина, ртуть, мышьяк) и др. [5].

В настоящее время основными методами диагностики сенсомоторной ДН являются оценка субъективных клинических симптомов, неврологическое обследование (объективные признаки повреждения периферических нервов – чувствительные, двигательные, вегетативные), количественное сенсорное тестирование, проведение электрофизиологических исследований (электронейромиография). Для объективизации симптомов ДН используют клинические опросники (шкалы), основными из которых являются шкала общего симптоматического счета (Total Symptomatic Score – TSS), шкала нейропатических симптомов (Neuropathy Symptomatic Score – NSS), шкала нейропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score – NDS) [5]. Общим недостатком указанных шкал является не только субъективность ощущений пациентов, но и тот факт, что подобные опросники не учитывают уменьшение субъективных ощущений, которое может свидетельствовать не только об улучшении состояния периферических нервов, но и о гибели нервных волокон, что дает

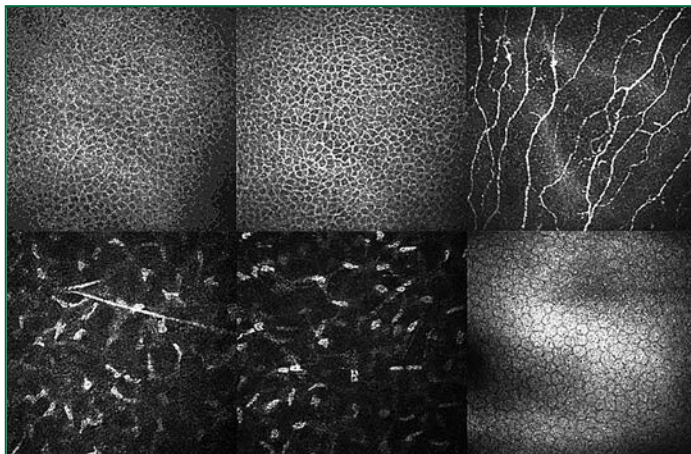
повод говорить о неоднозначности трактовки результатов.

Поражение малых нервных волокон является одним из самых ранних проявлений ДН. В частности, при сенсомоторной форме ДН признаками поражения малых нервных волокон являются боль и парестезии. Вовлечение в патологический процесс крупных нервных волокон может вызывать онемение и снижение чувствительности. Для выявления вышеуказанных симптомов используют следующие тесты: функция малых нервных волокон оценивается с помощью показателей температурной и болевой чувствительности, больших нервных волокон – вибрационной чувствительности, а также путем исследования порога защитной чувствительности с применением 10-граммового монофиламента Semmes – Weinstein [15]. Необходимо учитывать, что восприятие 10 г монофиламента при ДН нарушается достаточно поздно, поэтому этот тест применяется не для обнаружения нейропатии на ранних стадиях, а скорее для выявления больных с высоким риском трофических язв: нечувствительность к прикосновению этого монофиламента считается эквивалентом отсутствия болевой чувствительности [13, 16, 17]. Перечисленные выше тесты позволяют быстро выявить признаки ДН, однако их недостатками также являются субъективность, зависимость от внимания, мотивации пациента, антропометрических переменных (возраст, пол, масса тела, курение, употребление алкоголя), что не позволяет говорить о полной достоверности этих методов [14].

«Золотым стандартом» диагностики ДН является электронейромиография (ЭНМГ). Проведение ЭНМГ в динамике дает возможность объективно оценить не только повреждение двигательных и чувствительных нервных волокон, но и эффект от проводимой терапии и прогнозировать дальнейшее течение заболевания [18]. Также достоверными методами исследования при диагностике ДН являются биопсия икроножного нерва и пункционная биопсия кожи, позволяющие выявить повреждение тонких нервных волокон на ранних этапах развития заболевания. Однако с учетом инвазивности исследования, возможных осложнений процедуры, а также того факта, что данные биопсии нерва патогномоничны лишь при высокоспецифических заболеваниях, таких как саркоидоз, метакроматическая лейкоцисторфия, амилоидоз, лепра, токсические и наследственные нейропатии, а при остальных нервно-мышечных заболеваниях (т. е. в большинстве случаев) изменения при биопсии нерва весьма неспецифичны, ее диагностическая ценность ограничена [16].

Нельзя не отметить, что все тесты, направленные на диагностику ДН, выявляют поражение толстых нервных волокон, тогда как по данным исследований, которые проводились у пациентов, имеющих минимальные проявления нейропатии, именно тонкие нервные волокна первыми подвергались повреждению и, впоследствии, восстановлению в процессе лечения [14]. Поэтому для ранней диагностики ДН важны методы, позволяющие выявить повреждение малых нервных волокон. В роговице плотность нервных окончаний – самая высокая в человеческом организме. Если сравнить ее с их плотностью в коже, то можно отметить, что в 1 мм<sup>2</sup> кожи содержится около 200 нервных окончаний, например, болевых рецепторов, а в роговице их свыше 7000, что говорит о ее высочайшей чувствительности (в 300–600 раз чувствительнее кожи) [14, 19]. При этом для исследования роговицы не требуется забор образцов, она доступна для визуального осмотра.



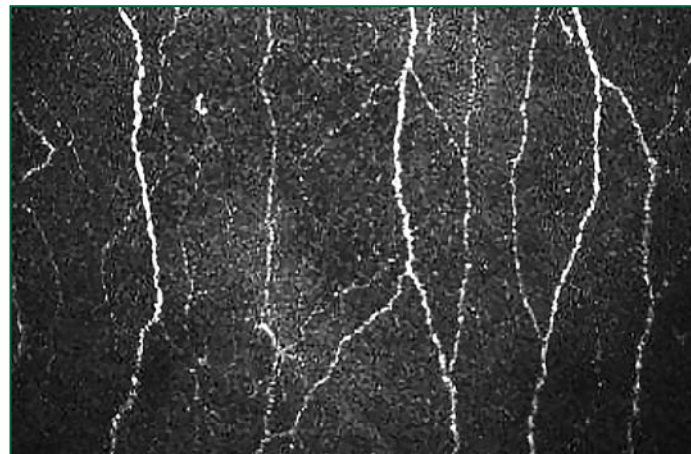


**Рис. 1.** Конфокальная микроскопия роговицы (собственные данные, неопубликованные)

В последние годы все большее распространение получает конфокальная микроскопия роговицы (КМР) как быстрый и неинвазивный метод, позволяющий оценить малые нервные волокна (роговичные нервы), поражение которых коррелирует со стадией и степенью поражения периферических нервов при СД.

КМР — методика, позволяющая изучить роговицу на клеточном уровне, обеспечивая визуализацию, сравнимую с гистологическим исследованием *ex vivo* [20–22]. В результате послойного конфокального лазерного сканирования получается серия срезов роговицы, что позволяет четко видеть клеточную структуру роговицы, ее патологические изменения, подсчитывать количество и плотность не только эпителиальных и эндотелиальных клеток, но и роговичных нервов, а также проводить точную пахиметрию и гистологию *in vivo* на различной глубине [23, 24] (рис. 1). В качестве критериев оценки нервных волокон используют такие показатели, как плотность, ширина, рефлективность, ориентация, ветвление. В норме можно увидеть длинные, параллельно идущие тяжи или пучки нервов, ход которых прослеживается на всем протяжении поля зрения [25]. Кроме того, выделяют еще один параметр повреждения нервных волокон — извитость нервных волокон, которая прогрессивно нарастает с увеличением тяжести ДН, однако корреляция этого параметра с возрастом, длительностью и степенью компенсации СД отсутствует [14, 26]. Пример подобного субэпителиального нервного сплетения роговицы можно увидеть на рисунке 2.

В связи с актуальностью проблемы поиска доклинических методов диагностики ДН в последние годы было проведено множество исследований по КМР у пациентов с СД. В одной из работ было указано, что у пациента с дистрофией роговицы, возникшей на фоне нарушения ее иннервации по причине наследственной сенсомоторной ДН, биопсия икроножного нерва показала повреждение малых немиелинизированных волокон. Это подтверждает связь между типом нервных волокон и степенью их повреждения в периферических нервах и роговице [14]. Также в исследовании, проводившемся группой ученых из Университета Хельсинки и Амстердама, показана возможность раннего выявления ДН у пациентов с СД 1-го типа с помощью КМР по таким признакам, как снижение плотности нервных волокон, предшествовавшее снижению чувствительности роговицы, истончение не только собственно нервных волокон, но и уменьшение толщины всего суббазального нервного

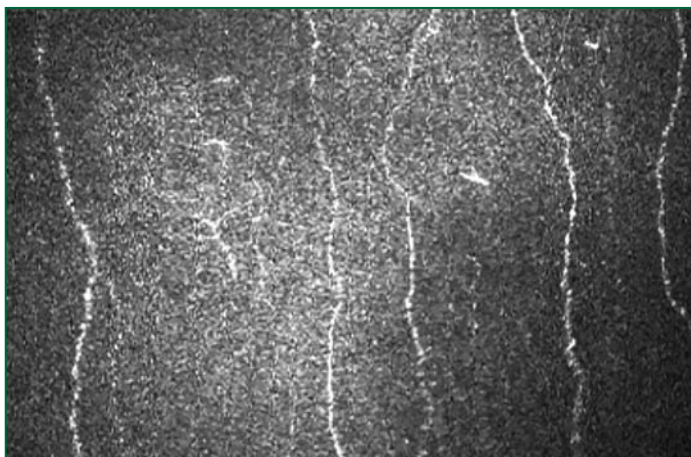


**Рис. 2.** Суббазальное нервное сплетение роговицы (собственные данные, неопубликованные)

сплетения. В свою очередь сокращение нейротрофических стимулов при тяжелой ДН может вызвать истончение поверхностного эпителия, что нередко приводит к возникновению рецидивирующих эрозий роговицы [27].

Аналогичное независимое исследование профессора Университета и Центра эндокринологии в Манчестере R. A. Malik, эксперта в области изучения ДН, выявило прямую зависимость структурных изменений роговичных нервов и тяжести клинических проявлений периферической ДН. По результатам исследования было выявлено уменьшение всех исследуемых параметров по сравнению с контрольной группой (рис. 3). Причем чем тяжелее была дистальная ДН, тем наблюдался более выраженный дефицит количества, толщины, длины, извитости, плотности роговичных нервов. Нельзя не обратить внимание на чувствительность КМР, т. е. возможность обнаружения повреждения нервов субэпителиального сплетения роговицы раньше, чем развивались тяжелые и необратимые симптомы дистальной ДН [28].

Также существует работа, проведенная известными диабетологами A. Boulton и S. Tesfaye, которые сравнили эффективность биопсии кожи и КМР как в выявлении, так и в оценке прогрессирования ДН. В ходе исследования было показано, что при выполнении биопсии кожи выявлялись такие изменения, как уменьшение плотности внутрикожных нервных волокон, плотности и длины их ветвей,



**Рис. 3.** Суббазальное нервное сплетение роговицы у пациента с диабетической нейропатией (собственные данные, неопубликованные)

усугубляющиеся с увеличением тяжести ДН. Результаты КМР показали аналогичные изменения. Учитывая вышеописанное, можно заключить, что оба метода позволяют с точностью оценивать повреждение малых нервных волокон у пациентов с СД, однако неоспоримыми преимуществами КМР являются ее неинвазивность, быстрота и простота выполнения [29]. Еще одним немаловажным параметром данного исследования является возможность его неоднократного повторения, что крайне необходимо не только при проведении научных исследований, но и в клинической практике для оценки динамики морфологических изменений [30].

Ранняя диагностика необходима в случае не только периферической ДН, но и автономной. Тщательный физикальный осмотр пациентов, а также вдумчивый сбор жалоб лежат в основе успешной диагностики автономной ДН. Актуальность своевременного выявления признаков нарушения автономной регуляции подчеркивает тот факт, что улучшение метаболического контроля позволяет замедлить прогрессирование заболевания и даже привести к регрессу его симптомов [31, 32]. Наиболее грозной формой автономной ДН, которой уделяется максимальное внимание, является кардиоваскулярная (КАН). С момента появления первых клинических признаков нарушения автономной иннервации сердца у пациентов с СД ожидаемая смертность в течение 5–6 лет может достигать 56% [33]. Кроме того, диагностику затрудняет бессимптомность течения данной формы ДН на ранних стадиях. В настоящее время в основе диагностики лежат функциональные нагрузочные пробы [31, 34]. Однако отсутствие четкого алгоритма интерпретации этой совокупности функциональных тестов, невозможность однозначной оценки результатов некоторых из них (вследствие их полиэтиологичности) лишают эти рекомендации определенности [35].

В последние годы появляется все больше работ по применению КМР для диагностики повреждения малых нервных волокон у пациентов с автономной ДН [36]. Так, существуют данные о выявлении значительного снижения плотности роговичных нервов, а также увеличения извилистости нервных волокон роговицы у пациентов с автономной ДН. Кроме того, обращают на себя внимание указания корреляции тяжести автономной ДН с повреждением нервов роговицы ( $p < 0,001$ ) [37]. Также группой ученых под руководством R. A. Malik было показано, что повреждение роговичных нервов может наблюдаться на субклинических стадиях автономной ДН, что говорит о КМР как о высокочувствительном и специфическом методе диагностики автономной ДН. Эти данные подтверждаются в исследованиях нервов роговицы у пациентов с кардиоваскулярной автономной ДН, у пациентов с СД 1-го типа [38, 39]. Также выявлена взаимосвязь состояния нервов роговицы с судомоторной функцией у пациентов, страдающих СД 2-го типа [40].

На сегодняшний день также существуют данные о положительной динамике количества нервных волокон на фоне строгого контроля гликемии в течение 24 мес. и в течение 6 мес. после трансплантации поджелудочной железы у пациентов с СД 1-го типа, что позволяет говорить о возможности использования КМР для оценки эффективности различных методов лечения ДН в клинических исследованиях, т. к. КМР является методом быстрым, неинвазивным, легко повторяющимся и позволяющим получить точную количественную оценку нервных волокон [41].

Применение таких новых методов, как КМР, для диагностики ДН может уменьшить необходимость в использовании более инвазивных, дорогостоящих и трудоемких тестов. Несмотря на продолжающийся и по сей день поиск новых маркеров поражения роговицы с расширением диагностических возможностей КМР, исследование нервов роговицы уже внесли значительный вклад в развитие здравоохранения, приближая нас к полному пониманию структуры роговицы, ее патологических состояний и послеоперационных изменений. КМР стала еще одним шагом к детализации, точности обследования, обладающего высокой чувствительностью и легко повторяющегося для оценки изменений в динамике [23, 42].

## ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Абсолютное большинство литературных источников сходятся во мнении о компенсации СД как приоритетном методе лечения и профилактики всех осложнений СД. Исследование DCCT показало положительную динамику неврологического статуса на фоне стабильного гликемического контроля, а на этапе продленного наблюдения пациентов [43], участвовавших в этом исследовании, было показано, что предшествующий продолжительный адекватный гликемический контроль достоверно улучшал отдаленный прогноз, существенно замедляя и профилируя развитие полинейропатии и других поздних осложнений диабета. Стоит обратить внимание на то, что не только достижение целевого уровня гликированного гемоглобина, но и стабилизация гликемии по данным непрерывного суточного мониторинга глюкозы крови имеет профилактическое и лечебное значение, т. к. именно вариабельность гликемии непосредственно коррелирует с оксидативным стрессом и является предиктором осложнений СД [44]. По последним данным, компенсация СД снижает частоту возникновения ДН почти на 78% у пациентов с СД 1-го типа, однако у пациентов с СД 2-го типа эти цифры значительно меньше — 9%. Различие между СД 1-го типа и 2-го типа и подчеркивается тем фактом, что у многих пациентов с СД 2-го типа ДН развивается, несмотря на адекватный контроль гликемии. Кроме того, наличие множественных сопутствующих заболеваний, гипогликемии и увеличения веса могло бы смягчить влияние контроля глюкозы в этих исследованиях и способствовать возникновению противоречивых результатов. Несмотря на это, Американская диабетологическая ассоциация настоятельно рекомендует достижение оптимального контроля уровня глюкозы крови у пациентов с СД 2-го типа, а также коррекцию образа жизни не только у лиц, уже страдающих СД, но и при наличии предиабета или метаболического синдрома (класс доказательности В), а также компенсацию и профилактику коморбидной патологии [5].

Еще одним немаловажным аспектом профилактики и лечения осложнений ДН является подиатрический уход, включающий в себя ежедневный осмотр пациентом своих стоп на наличие сухости кожных покровов, трещин, натоптышей, ранних признаков инфекции между пальцами ног и вокруг ногтей. Кроме того, необходим регулярный (минимум 1 раз в год) врачебный осмотр с обучением пациентов правильному уходу за ногами, включая выбор обуви, уход за кожей и ногтями. Подобные меры обязательны для пациентов с сенсорным дефицитом [44].

В повседневной клинической практике адекватная и продолжительная компенсация углеводного обмена до-



стигается у относительно небольшого числа пациентов, что способствует поиску фармакологической коррекции различных звеньев патогенеза и назначению лекарственных препаратов, влияющих на различные звенья патогенеза ДН. В частности, данное утверждение касается болевой формы ДН. В настоящее время нет убедительных доказательств корреляции между возникновением нейропатической боли и степенью гликемического контроля или изменениями образа жизни, поэтому медикаментозная симптоматическая обезболивающая терапия является средством выбора [34]. Препаратами первой линии для купирования нейропатической боли являются прегабалин и дулоксетин (класс доказательности А) [5, 34]. У пациентов с отягощенным социально-экономическим анамнезом, риском межлекарственного взаимодействия или значимой сопутствующей патологией, исключающей прием вышеуказанных препаратов, на старте терапии может использоваться габапентин (класс доказательности В). Трициклические антидепрессанты также могут рассматриваться в качестве средств борьбы с нейропатической болью (класс доказательности В). Применение опиоидных анальгетиков, включая тапентадол или трамадол, нежелательно в качестве препаратов первой и второй линии для лечения болевой формы ДН в связи с рисками развития зависимости (класс доказательности Е) [5].

Важным компонентом в лечении ДН является патогенетическая терапия — терапия препаратами альфа-липоевой кислоты (АЛК). В настоящее время существует достаточное количество доказательств, свидетельствующих о том, что оксидативный стресс, вызванный усиленным образованием свободных радикалов и/или дефектами антиоксидантной защиты, играет одну из ведущих ролей в патогенезе ДН. При экспериментальной ДН активность свободных радикалов кислорода в седалищном нерве увеличивается, а лечение АЛК, мощным липофильным антиоксидантом, приводит к профилактике или улучшению вызванных диабетом нейрососудистых и метаболических нарушений в различных органах систем [45]. Фармакодинамические исследования показали, что АЛК благоприятно влияет на сосудистые поражения при ДН, такие как нарушенная микроциркуляция, высокие показатели окислительного стресса и повышенный уровень маркеров дисфункции сосудов, таких как тромбомодулин, ядерный фактор-каппа и альбуминурия. В настоящее время глобальными исследованиями, являющимися основой доказательной базы эффективности АЛК (проведенными на препарате Тиоктацид), являются семь контролируемых рандомизированных клинических испытаний тиоктовой кислоты у пациентов с ДН: АЛК при ДН (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy — ALADIN I–III), Немецкое исследование о влиянии АЛК на симптомы автономной ДН (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie — DEKAN), исследование об эффективности пероральных форм АЛК (Oral Pilot — ORPIL), изучение динамики симптомов ДН на фоне терапии АЛК (Symptomatic Diabetic Neuropathy — SYDNEY I–II), неврологическая оценка эффективности применения АЛК при ДН при нейропатии (Neurological Assessment of Thioctic Acid in Neuropathy — NATHAN) [46]. В исследовании ALADIN, результаты которого были опубликованы в 1995 г., были включены 328 больных СД 2-го типа с симптомами периферической ДН. Их произвольно разбили на группы, получавшие терапию препаратом Тиоктацид 600 Т в дозе 100, 600 или 1200 мг или плацебо в режиме

ежедневных внутривенных инфузий в течение 3 нед. В результате было отмечено снижение интенсивности и частоты невропатических симптомов по диагностической шкале общей симптоматики (Total Symptom Score — TSS) после завершения курса терапии при приеме доз 600 и 1200 мг/сут ( $p < 0,01$ ), однако выявлен более высокий риск развития побочных эффектов при приеме АЛК в дозе 1200 мг/сут по сравнению с дозой 600 мг/сут — 32,6% против 18,2%. Эти данные подтверждают, что парентеральное введение препаратов АЛК в дозе 600 мг/сут в течение 3 нед. превосходит плацебо в снижении симптомов ДН, не вызывая серьезных побочных реакций [47]. Доза 100 мг внутривенно показала эффективность на уровне плацебо, что нужно учитывать при назначении препаратов АЛК в низких дозах перорально, т. к. АЛК — это вещество с критичной и низкой биодоступностью (примерно 20–30% для обычных форм препаратов АЛК, однако для формы быстрого высвобождения у препарата Тиоктацид БВ — до 85%) [50].

Еще одним интересным исследованием является DEKAN, в котором проводилась оценка эффективности 4-месячного курса перорального приема 800 мг/сут АЛК на кардиоваскулярную автономную ДН. В ходе исследования было показано улучшение показателей вариабельности сердечного ритма в группе приема активного препарата по сравнению с группой плацебо, кроме того, не было отмечено различий между группами в отношении частоты развития побочных эффектов. Таким образом, можно сделать заключение о возможности использования длительных курсов пероральных форм АЛК для облегчения симптомов автономной кардиоваскулярной ДН [48].

Пероральные формы АЛК (Тиоктацид БВ) также использовались в исследовании ORPIL, где было показано улучшение показателей по шкале TSS на фоне приема 600 мг 3 р./сут в течение 3 нед. без значимого различия частоты возникновения побочных эффектов по сравнению с группой контроля [49]. Данное исследование показало эквивалентность дозы 1800 мг *per os* внутривенной инъекции 600 мг, что немаловажно при невозможности проведения инфузионной терапии.

По данным результатов исследований SYDNEY I и II показано, что терапия АЛК в дозировке 600–1800 мг/сут в течение 5 дней в неделю значительно улучшает симптомы ДН (оценка по шкале TSS) по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,05$ ). Отмечается, что предпочтительна доза в 600 мг/сут в связи с повышением рисков развития побочных эффектов при применении АЛК в более высоких дозах, в то время как корреляция доза — эффект отмечено не было [50].

Одним из глобальных исследований в области терапии препаратами АЛК является NATHAN — многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое двухгрупповое, с распределением 1:1, параллельное клиническое исследование с использованием Тиоктацида БВ. В данном исследовании изучались эффективность и безопасность терапии АЛК в течение 4 лет у 460 пациентов с легкой и умеренной ДН. Первичный анализ не показал существенной разницы в динамике проводимости нервов ДН между группой, получавшей препараты АЛК, и группой плацебо ( $p = 0,105$ ). Такие результаты в первую очередь объясняются отсутствием нарастания нервного дефицита в группе, получавшей плацебо (т. е. косвенно свидетельствуют о слишком малом периоде наблюдения). Лучший результат в виде улучшения симптомов и предотвращения прогрессирования ДН после

4-летнего лечения АЛК ( $p < 0,05$ ) наблюдался у пациентов с нормальным ИМТ, артериальным давлением, а также у пациентов, получавших параллельно терапию препаратами групп ингибиторов АПФ. Таким образом, оптимальный контроль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний может способствовать повышению эффективности АЛК у пациентов с более тяжелой стадией заболевания. Кроме того, была отмечена хорошая переносимость, что важно для препарата АЛК, т. к. курсовой прием, как правило, длительный, и подход к выбору препарата должен быть строгим, в т. ч. с позиции безопасности, низкого содержания вспомогательных веществ и наличия доказательной базы [51].

В 2004 г. на основе вышеуказанных исследований был проведен метаанализ, показавший, что лечение АЛК (600 мг/сут в течение 3 нед.) безопасно и значительно улучшает как положительные нейропатические симптомы, так и невропатический дефицит до клинически значимой степени у пациентов с диабетом с симптоматической полинейропатией [52].

Следует иметь в виду, что доказательная база применения АЛК при ДН разработана прежде всего в отношении референтного препарата Тиоктацид в формах для перорального (Тиоктацид БВ) и парентерального (Тиоктацид 600 Т) введения.

В настоящее время существует множество препаратов, содержащих в своем составе АЛК. По данным фармакологического анализа, в настоящее время наибольшая эффективность АЛК при ДН при пероральном приеме достигается при применении формы с быстрым высвобождением, что подтверждено фармакокинетическими исследованиями профиля у референтного (оригинального) препарата [53].

Раствор Тиоктацид 600 Т представляет собой трометамоловую соль тиоктовой кислоты, которая на сегодняшний день признана наиболее щадящей по отношению к стенке сосуда. Кроме того, она единственная прошла все доклинические испытания. Сравнительное изучение трометамоловой и этилендиаминовой солей АЛК, проведенное в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании, показало отличие трометамоловой соли АЛК от этилендиаминовой соли, заключавшееся в лучшей переносимости ( $p = 0,016$ ) [54].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день трудно переоценить социально-экономическую значимость доклинической диагностики, профилактики и лечения ДН. Внедрение КМР как средства оценки малых нервных волокон на ранних стадиях развития ДН в повседневную практику, поиск новых методов обследования лишь подтверждают актуальность данной проблемы. В последние годы все больший упор делается на доказательную медицину. Тем ценнее данные, полученные в отношении препаратов АЛК как средства, эффективного в лечении и профилактике ДН у пациентов с СД и коморбидной патологией и безопасного при долгосрочном применении. Основываясь на данных не только крупных многоцентровых исследований (проведенных на препарате Тиоктацид), но и менее многочисленных испытаний, можно говорить о применении препаратов АЛК как о единственном методе патогенетической терапии с доказанной эффективностью. В настоящее время не существует единого мнения о тактике ведения ДН. Однако, ориентируясь на схемы лечения ДН, применявшиеся в клинических испытаниях, и мнения

экспертов, можно рекомендовать следующую схему терапии препаратом Тиоктацид: не менее 10 внутривенных инфузий трометамоловой соли Тиоктацид 600 Т с дальнейшим переходом на таблетированную форму Тиоктацид БВ по 600 мг 1 р./сут натошак. Следует помнить, что основой успеха терапии является компенсация СД и сопутствующих заболеваний, а также индивидуальный комплексный подход к лечению СД и его осложнений.

## Литература

1. Global report on diabetes, 2016 г. [электронный ресурс]. URL: [www.who.int/diabetes/global-report](http://www.who.int/diabetes/global-report) (дата обращения: 22.01.2018).
2. Антонова К. В. Диабетическая полинейропатия: возможности патогенетического воздействия // Русский медицинский журнал. 2011. Т. 19. № 13 (407). С. 816–820 [Antonova K. V. Diabeticheskaya polineuropatiya: vozmozhnosti patogeneticheskogo vozdeystviya // RMJ. 2011. T. 19. № 13 (407). S. 816–820 (in Russian)].
3. Эндокринология: национальное руководство / под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 1072 с. [Endokrinologiya: natsional'noe rukovodstvo / pod red. Dedova I.I. Mel'nichenko G.A. M.: GEOTAR-Media. 2013. 1072 s. (in Russian)].
4. Tesfaye S., Boulton A. J., Dyck P. J. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments // Diabetes Care. 2010. Vol. 33 (10). P. 2285–2293.
5. Pop-Busui R., Boulton A. J. M., Feldman E. L. et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association // Diabetes Care. 2017. Vol. 40 (1). P. 136–154.
6. Albers J. W., Herman W. H., Pop-Busui R. et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study // Diabetes Care. 2010. Vol. 33 (5). P. 1090–1096.
7. Балаболкин М.И., Чернышова Т.Е., Трусов В.В., Гурьева И.В. Диабетическая автономная нейропатия: диагностика, классификация, прогностическое значение, лечение. Ижевск: Экспертиза, 2001. С. 1–35 [Balabolkin M.I. i dr. Diabeticheskaya avtonomnaya neyropatiya: diagnostika, klassifikatsiya, prognosticheskoye znachenie, lecheniye. Izhevsk: Ekspertiza, 2001. S. 1–35 (in Russian)].
8. Галстян Г.Р., Анциферов М.Б. Лечение дистальной диабетической полинейропатии // Русский медицинский журнал. 2000. Т. 4 (105). С. 201–203 [Galstyan G.R., Antsiferov M. B. Lechenie distal'noy diabeticheskoy polineuropatii // RMJ. 2000. T. 4 (105). S. 201–203 (in Russian)].
9. Жукова Л.А., Лебедев Т.Ю., Туламов А.А. Количественная оценка выраженности нейропатии у больных сахарным диабетом, ее профилактика и лечение. М., 2003. С. 24 [Zhukova L.A., Lebedev T. Yu., Tulamov A. A. Kolichestvennaya otsenka vyrazhennosti neyropatii u bol'nyh sakharnym diabetom, eye profilaktika i lecheniye. M., 2003. S. 24 (in Russian)].
10. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина, 2000. С. 45, 139, 150 [Kotov S.V., Kalinin A. P., Rudakova I. G. Diabeticheskaya neyropatiya. M.: Meditsina, 2000. S. 45, 139, 150 (in Russian)].
11. Городецкий В.В. Лечение диабетической полиневропатии и других дистрофических дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболическими препаратами. Методические рекомендации. М.: Медпрактика-М, 2004. С. 36 [Gorodetskiy V. V. Lecheniye diabeticheskoy polineuropatii i drugikh distroficheskikh degenerativnykh i vospalitelnykh zabolevaniy perifericheskoy nervnoy sistemy metabolicheskimi preparatami. Metodicheskiye rekomendatsii. M.: Medpraktika-M, 2004. S. 36 (in Russian)].
12. Стрোকв И.А., Аметов С.А., Козлова Н.А., Галеев И.В. Клиника диабетической невропатии // Русский медицинский журнал. 1998. Т. 6. № 12. С. 787–801 [Strokov I. A., Ametov S. A., Kozlova N. A., Galeev I. V. Klinika diabeticheskoy neyropatii // Russkiy meditsinskiy zhurnal. 1998. T. 6. № 12. S. 787–801 (in Russian)].
13. Kempner P. Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy / Ed. by P. Kemple. Budapest: Springer. 2002. P. 208 p.
14. Красавина М.И., Астахов Ю.С., Шадрин Ф.Е. Может ли конфокальная микроскопия роговицы оценить повреждение нервных волокон у пациентов с диабетической полинейропатией? // Офтальмологические ведомости. 2012. Т. 5. № 3. С. 61–68 [Krasavina M.I., Astakhov Yu.S., Shadrin F.E. Mozhet li konfokal'naya mikroskopiya rogovitsy otsenit' povrezhdeniye nervnykh volokon u patsiyentov s diabeticheskoy polineyropatiyey? // Oftal'mologicheskkiye vedomosti. 2012. T. 5. № 3. S. 61–68 (in Russian)].
15. Bakris G., Blonde L., Andrew J. M. et al. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes – 2017 // Diabetes Care. Ed. by Matthew C. Riddle. 2017. Vol. 40 (1). P. 93.
16. Бреговский В.Б., Зайцев А.А., Залевская А.Г., Карпов О.И. Поражения нижних конечностей при сахарном диабете. СПб.: ДИЛЯ, 2004. 272 с. [Bregovskiy V.B., Zaytsev A. A., Zalevskaya A. G., Karpov O. I. Porazheniya nizhnikh konechnostey pri sakharnom diabete. SPb.: Dilya, 2004. 272 s. (in Russian)].
17. Dyck P. J. Textbook of Diabetic Neuropathy // Gries F. A. E., Low P. A., Ziegler D., Eds. – Stuttgart: Thieme, 2003. P. 170–175.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>