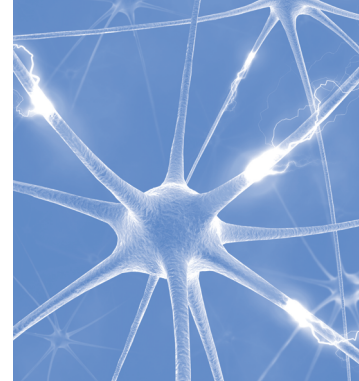


Патогенетическая терапия диабетической полиневропатии



Аметов А.С.¹,
Косян А.А.¹,
Строков И.А.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва Российская Федерация

Цель исследования – оценить эффективность курсовой терапии препаратом альфа-липоевой кислоты (АЛК) диабетической полиневропатии (ДПН) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

Материал и методы. В исследовании принял участие 31 человек в возрасте 51 года – 70 лет с диагнозом СД 2-го типа с дистальной сенсомоторной ДПН. Пациентам была назначена курсовая терапия препаратом АЛК 600 мг внутривенно в течение 10 дней (10 инфузий) с 6-месячным интервалом.

Результаты и обсуждение. На старте исследования наблюдалось снижение уровня антиоксидантных ферментов у 1/4 пациентов. На фоне курсовой терапии ДПН препаратом АЛК отмечалось статистически достоверное уменьшение клинических проявлений ДПН по шкалам TSS и NIS-LL ($p < 0,05$). Также наблюдалось улучшение электрофизиологических показателей сенсорных и моторных нервов нижних конечностей. Применение АЛК способствовало статистически достоверному увеличению уровня антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы ($p < 0,05$).

Заключение. Курсовая терапия ДПН препаратом АЛК способствует увеличению уровня антиоксидантных ферментов, уменьшению клинических проявлений ДПН и нормализации электрофизиологических показателей сенсорных и моторных нервов нижних конечностей.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют отсутствие конфликта интересов.

Для цитирования: Аметов А.С., Косян А.А., Строков И.А. Патогенетическая терапия диабетической полиневропатии // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 2. С. 47–55. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-2-47-55>

Статья поступила в редакцию 10.03.2022. **Принята в печать** 11.05.2022.

Ключевые слова:

диабетическая полиневропатия; патогенетическая терапия диабетической полиневропатии; альфа-липоевая кислота; тиоктацид; антиоксидантные ферменты

Pathogenetic therapy of diabetic polyneuropathy

Ametov A.S.¹, Kosyan A.A.¹,
Strokov I.A.²

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of alpha-lipoic acid (ALA) course therapy for diabetic polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Material and methods. The study involved 31 patients aged 51–70 years with a diagnosis of T2DM with distal sensorimotor diabetic polyneuropathy. The patients were prescribed course therapy with ALA 600 mg intravenously for 10 days (10 infusions) with a 6-month interval.

Results and discussion. At the start of the study, a decrease in the level of antioxidant enzymes was observed in 1/4 of the patients. A statistically significant decrease in the clinical manifestations of diabetic polyneuropathy according to the TSS and NIS-LL scales was observed against the background of course treatment of DPN with ALA ($p < 0.05$). There was also an improvement in electrophysiological parameters of sensory and motor nerves of lower extremities. The use of ALA contributed to a statistically significant increase in level of antioxidant enzyme GPO ($p < 0.05$).

Conclusion. Course treatment of DPN with ALA helps to increase level of antioxidant enzymes, reduce clinical manifestations of DPN and normalize electrophysiological parameters of sensory and motor nerves of lower extremities.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Ametov A.S., Kosyan A.A., Strokov I.A. Pathogenetic therapy of diabetic polyneuropathy. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2022; 11 (2): 47–55. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-2-47-55> (in Russian)

Received 10.03.2022. **Accepted** 11.05.2022.

Keywords:

diabetic polyneuropathy; pathogenetic therapy of diabetic polyneuropathy; alpha-lipoic acid; thioctacid; antioxidant enzymes

Число больных сахарным диабетом (СД) неуклонно растет во всем мире и на сегодняшний день превышает 537 млн [1].

Нарушение углеводного обмена приводит к развитию хронических осложнений СД: диабетическим поражениям почек, сетчатки и периферической нервной системы, которые в настоящее время выходят на первый план в качестве причины инвалидизации и смерти больных СД [2]. Наиболее распространенным осложнением СД считается диабетическая невропатия (ДН) [3, 4].

Поражение периферической нервной системы у больных СД многообразно: генерализованные поражения периферических нервов, мононевропатии, туннельные невропатии, множественные мононевропатии, плексопатии. Генерализованные поражения (полиневропатии) могут быть сенсорно-моторными (самый частый вариант), селективно тонковолокonnными (редкие формы) и селективно толстоволокonnными (крайне редкие формы). Наиболее значимые медико-социальные и медико-экономические проблемы связаны с диабетической дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатией (ДПН), которая представляет собой наиболее часто встречающуюся форму ДН [3–5].

В основе ДПН лежит прогрессирующая гибель нервных волокон. Известно, что причиной развития диабетических

осложнений, в том числе ДПН, является гипергликемия, которая, включая целый каскад патологических механизмов (энергетический дисбаланс клеток, накопление супероксид-анион-радикала, активацию оксидативного стресса, воспаление), приводит к нарушению аксонального транспорта, демиелинизации и разрушению нервов (рис. 1) [6]. В связи с этим важно оценить влияние контроля углеводного обмена на риск развития и прогрессирования ДПН. В одном кохрановском обзоре был сделан вывод о том, что у больных СД 1-го и 2-го типа состояние, близкое к нормогликемии, приводило к тому, что риск развития ДПН достоверно и значительно снижался только при СД1 [7]. Кроме того, исследование ACCORD показало увеличение уровня смертности при интенсивной сахароснижающей терапии у больных СД2-го типа и отсутствие достоверного влияния на риск развития микрососудистых нарушений, что заставило ученых остановить исследование [8].

Конечно, адекватный контроль гликемии крайне важен в профилактике развития диабетических осложнений, но, по всей видимости, сложный генез ДПН при СД 2-го типа ограничивает возможности эффективного лечения и профилактики диабетического поражения периферических нервов средством, влияющим лишь на углеводный обмен [7].

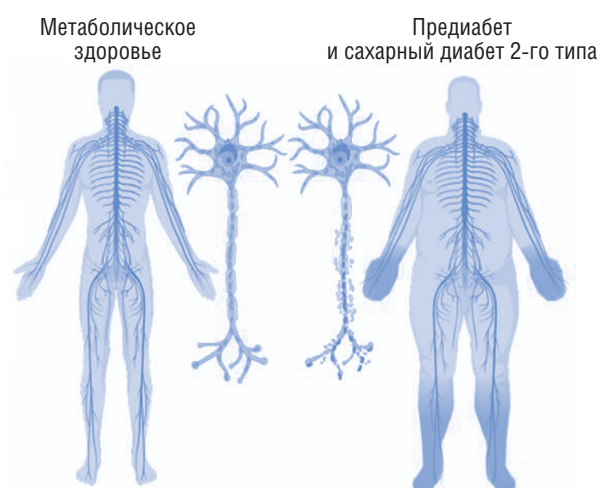


Рис. 1. Патогенез диабетической полиневропатии [6]

Следовательно, кроме антигипергликемических средств, необходимо патогенетическое лечение ДПН препаратами, действующими на основные известные молекулярные и сосудистые механизмы, определяющие гибель волокон периферических нервов [9].

Активация оксидативного стресса, причиной развития которого при СД является образование большого числа свободных радикалов на фоне гипергликемии и недостаточной активности антиоксидантных ферментов, – основная причина клеточной патологии [6]. В связи с этим для патогенетического лечения ДПН в первую очередь используются лекарственные средства, оказывающие антиоксидантный эффект. И наиболее хорошо доказана эффективность лечения ДПН альфа-липовой кислотой (АЛК) [5].

АЛК является мощным естественным липофильным антиоксидантом, что определяет возможность ее терапевтического применения, и представляет собой рацемическую смесь R (+) и S (–) изомеров. При введении АЛК восстанавливается до дигидролипоевой кислоты, которая и обеспечивает основные терапевтические эффекты, в том числе антиоксидантный. Дигидролипоевая кислота не применяется как фармакологический препарат из-за быстрого окисления при хранении.

Эффективность и безопасность АЛК были доказаны многочисленными рандомизированными исследованиями, послужившими основой для того, чтобы в 2021 г. ведущие мировые эксперты по диабетической невропатии рекомендовали данный препарат как средство патогенетической терапии ДПН [5].

В России в аптечной сети имеется много препаратов АЛК, но референтными, первыми разработанными в Германии и зарегистрированными для медицинского применения являются препараты Тиоктацид® 600Т (раствор для внутривенного введения) и Тиоктацид® БВ (в форме таблеток). Следует отметить, что все крупные рандомизированные контролируемые (плацебо–контроль) исследования эффективности АЛК при ДПН были выполнены с использованием именно этих препаратов АЛК.

Наиболее общепринятым алгоритмом терапии ДПН препаратами АЛК, сформированным на основании результатов проведенных клинических исследований, является либо внутривенное введение в дозировке 600 мг в течение 3 нед (14 инфузий) в стационарных условиях [10, 11], либо пероральный прием в дозировке 600 мг 1 раз в день на протяжении 2–3 мес в амбулаторных условиях [12].

Несмотря на то что предложенные терапевтические схемы способствуют уменьшению клинических проявлений ДПН, после отмены АЛК спустя некоторое время эффект ослабевает. Это означает, что на сегодняшний день остается актуальным поиск всевозможных схем, которые бы привели к долгосрочному и безопасному регрессу ДПН.

Цель исследования – оценить эффективность курсовой терапии ДПН препаратом АЛК у пациентов с СД 2-го типа.

Материал и методы

В исследовании принял участие 31 пациент с СД 2-го типа с ДПН.

Критерии включения:

- установленный диагноз СД 2-го типа;

- диабетическая дистальная симметричная сенсомоторная полиневропатия на стадиях N 1b и N 2a (субклиническая и легкая форма ДПН) [15];
- длительность СД 2-го типа более 2 лет;
- возраст 35–75 лет;
- пол мужской и женский;
- гликемия натощак: от 3,9 до 10 ммоль/л;
- гликированный гемоглобин (HbA1c): от 6,5 до 10%.

Критерии не включения:

- сахарный диабет 1-го типа;
- тяжелая патология сердечно-сосудистой системы – инфаркт миокарда в последние 6 мес, нестабильная стенокардия, некомпенсированная сердечная недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертензия [показатели артериального давления (АД) >200/110 мм рт.ст.];
- тяжелая патология желудочно-кишечного тракта;
- тяжелые нарушения функций печени;
- хроническая болезнь почек С3а–С5 стадии [скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин/1,73м²];
- наличие острых осложнений СД;
- прогрессирование ДПН в ходе проведения исследования;
- диагностированная недостаточность витамина В₁₂ в анамнезе;
- отягощенный аллергологический анамнез;
- клинически значимые проявления интеркуррентного заболевания;
- беременность, лактация;
- наличие противопоказаний к исследуемому препарату.

Пациентам (n=31) был назначен препарат АЛК 1 раз в сутки внутривенно в дозе 600 мг на протяжении 10 дней (10 инфузий) с 6-месячным интервалом.

Период клинического наблюдения составил 24 нед.

На старте, а также в конце исследования после сбора анамнестических данных все участники исследования прошли клинико-лабораторное и инструментальное обследование: определение уровня показателей липидного [общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)] и углеводного обмена (гликемия натощак и постпрандиальная, HbA1c); общий анализ крови и мочи; ЭКГ и определение антропометрических показателей (рост, масса тела, индекс массы тела).

Кроме того, оценивали динамику показателей ферментов антиоксидантной системы – супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО) (референсные значения СОД составили 164–240 ед/мл, ГПО – 4171–10881 ед/л) на старте исследования и через 10 дней после начала терапии.

Для оценки функционального состояния периферической нервной системы использовали шкалы TSS (Total Symptoms Score – Общая шкала неврологических симптомов) и NIS-LL (Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs – Шкала невропатических нарушений для нижних конечностей), а также электронейромиографию (ЭНМГ) нервов нижних конечностей. Результаты по шкалам TSS и NIS-LL оценивались на старте терапии, через 10 дней после ее начала и в конце исследования.

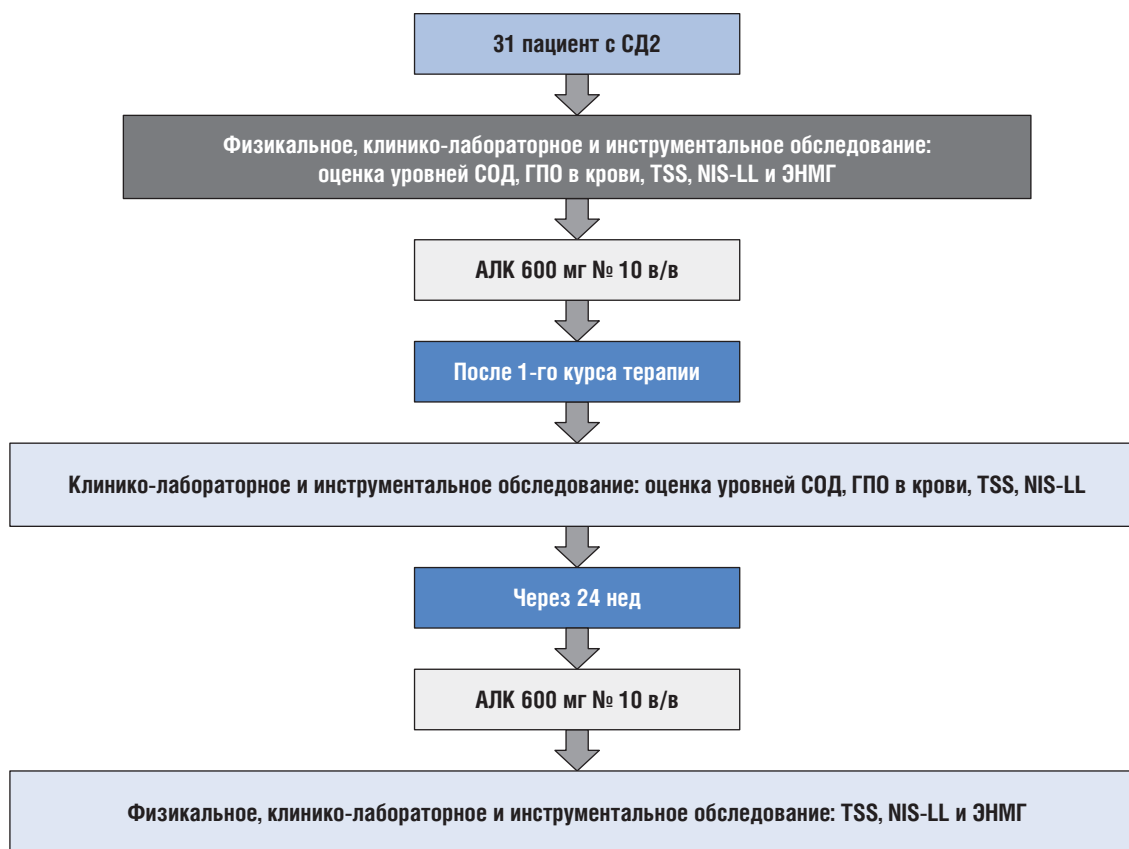


Рис. 2. Дизайн исследования

СД 2-го типа – сахарный диабет 2-го типа; СОД – супероксиддисмутаза; ГПО – глутатионпероксидаза; TSS – Total Symptoms Score; NIS-LL – Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs; ЭНМГ – электронейромиография; АЛК – альфа-липоевая кислота; в/в – внутривенно.

ЭНМГ проводили до и после лечения. С помощью ЭНМГ были обследованы:

- моторные нервы нижних конечностей [**общий малоберцовый нерв** (*nervus fibularis [peroneus] communis*), **большеберцовый нерв** (*nervus tibialis*)] с изучением моторного ответа (**М-ответ**), скорости распространения возбуждения (СРВ) по нерву, резидуальной латентности (РЛ);
- сенсорные нервы нижних конечностей [**икроножный нерв** (*nervus suralis*)] с изучением сенсорного ответа (**С-ответ**) и скорости распространения возбуждения (СРВ) по сенсорному нерву.

Дизайн исследования представлен на рис. 2.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием программ Microsoft Excel 2010, Statistica 13.3 (Stat Soft, США).

Анализ нормальности распределения данных был проведен с помощью тестов нормальности (частотные гистограммы, ящичные диаграммы, нормально-вероятностные графики) и с помощью расчетного метода Шапиро–Уилка.

Результаты статистического анализа приведены в виде медианы и интраквартильного интервала (*Me*; *IQR*), минимальных (*min*) и максимальных (*max*) значений. Достоверность отличий, полученных за период клинического наблюдения, оценивалась с помощью непараметрического статистического *T*-критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Клиническая характеристика пациентов

В исследовании принял участие 31 пациент: 6 (19%) мужчин и 25 (81%) женщин. Возраст пациентов варьировал от 51 года до 70 лет, длительность СД составила от 2 до 25 лет. Индекс массы тела (ИМТ) у пациентов находился в диапазоне от 20,9 до 42,9 кг/м². Медиана уровня HbA1c составила 7,8; 1,8%, глюкозы натощак – 6,5; 2,2 ммоль/л, постпрандиальной глюкозы – 8,1; 2,2 ммоль/л и ИМТ – 34,2; 6,7 кг/м².

Сахароснижающая терапия и показатели углеводного обмена. На старте исследования 1 участник исследования получал препараты инсулина, 2 – препараты сульфонилмочевины (СМ) в комбинации с инсулином, 28 – метформин в качестве монотерапии ($n=4$) либо в комбинации с другими сахароснижающими препаратами ($n=24$).

У большинства пациентов уровни HbA1c оказались близкими к целевым показателям для данной категории [24 (77%) человека имели уровень HbA1c 6,5–8,5%]. Пациентам с уровнем HbA1c выше целевых значений ($n=7$) была проведена коррекция сахароснижающей терапии, к принимаемым препаратам добавлены ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа ($n=5$) и препараты СМ ($n=2$). После чего схему сахароснижающей терапии не меняли, и она оставалась стабильной в течение всего исследования.

Показатели липидного обмена. Как видно из табл. 1, на старте исследования показатели липидного обмена у пациентов были близки к целевому диапазону, что можно объяснить их адекватным контролем с помощью гиполипидемической терапии препаратами из группы статинов.

Таблица 1. Показатели липидного обмена у пациентов (n=31) на старте исследования

Показатель	Me; IQR	Целевые показатели липидного обмена
Уровень общего холестерина, ммоль/л	5,58; 1,9	<4,5
Уровень ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0; 0,4	У мужчин >1,0, у женщин >1,3
Уровень ХС ЛПНП, ммоль/л	2,69; 1,1	<2,5

Здесь и в табл. 2–9: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Показатели антиоксидантных ферментов. На старте исследования у 8 (26%) человек уровни СОД в крови были ниже референсных значений (164–240 ед/мл); у 7 (23%) человек показатели уровня ГПО в крови были ниже референсных значений (4171–10881 ед/л). Медианы уровней СОД и ГПО в начале исследования указаны в табл. 2.

Клиническое проявление ДПН. Исходно показатели неврологической симптоматики по шкале TSS находились в диапазоне 8,0–13,64 балла, а показатели неврологического дефицита по шкале NIS-LL – 10,0–28,0 балла.

Функциональное состояние периферической нервной системы. У большинства пациентов исходно имелись признаки умеренно выраженного поражения двигательных и чувствительных волокон периферических нервов (табл. 3).

Сравнение показателей углеводного и липидного обмена за 24 нед клинического наблюдения. В конце исследования наблюдалось статистически достоверное снижение уровней глюкозы натощак, постпрандиальной глюкозы, а также уровней ХС ЛПНП в крови по критерию Вилкоксона (по сравнению с началом исследования). Также наблюдалось улучшение в отношении уровней HbA1c и ХС ЛПВП, однако данные результаты не были статистически значимыми (табл. 4).

Таким образом адекватный контроль и коррекция метаболических показателей способствовали нормализации углеводного обмена и поддержанию показателей метаболизма липидов в целевом диапазоне (рис. 3).

Динамика уровней антиоксидантных ферментов на фоне терапии. У пациентов после окончания 1-го курса (продолжительность курса 10 дней) терапии препаратом АЛК отмечалось увеличение уровней СОД на 1% и ГПО на 9% исходных значений. В отличие от уровня СОД, увеличение уровня ГПО по сравнению с исходными показателями было статистически значимым (табл. 5).

Таблица 2. Показатели уровней антиоксидантных ферментов у пациентов (n=31) на старте исследования

Показатель	Me; IQR	Референсные значения
СОД, ед/мл	178,9; 49,3	164–240
ГПО, ед/мл	4815,0; 1407,0	4171–10881

На рис. 4 показано сравнение уровней антиоксидантных ферментов до и после 1-го курса терапии.

Динамика показателей шкал TSS и NIS-LL за 24 нед клинического наблюдения. У включенных в исследование пациентов после окончания 1-го курса терапии препаратом АЛК наблюдалось статистически достоверное уменьшение неврологических симптомов по шкале TSS (на 21% ниже по сравнению с исходными значениями) и неврологического дефицита по шкале NIS-LL (на 18% по сравнению с исходными показателями) по критерию Вилкоксона (табл. 6).

У пациентов после окончания 1-го курса терапии минимальные показатели неврологических симптомов по оценке шкалы TSS составили 2 балла, максимальные – 13,32 балла, а минимальные показатели неврологического дефицита по оценке шкалы NIS-LL – 5, максимальные – 24 балла.

Также отмечалось статистически достоверное уменьшение клинических проявлений ДПН при сравнении показателей по шкалам TSS и NIS-LL после 1-го и 2-го курса терапии (табл. 7).

У пациентов сравнение показателей шкал TSS и NIS-LL на старте и в конце исследования выявило статистически достоверное уменьшение клинических проявлений ДПН по критерию Вилкоксона (табл. 8).

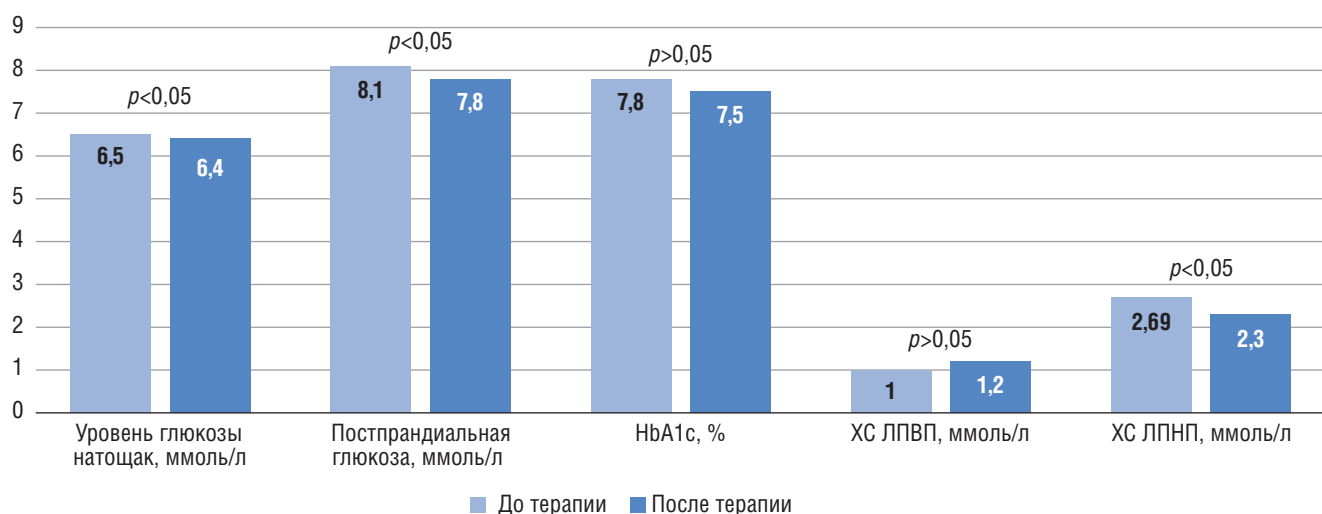
В конце исследования наблюдалось уменьшение показателей неврологических жалоб по оценке шкалы TSS на 32%

Таблица 3. Показатели электронейромиографии у пациентов на старте исследования

Название нерва	Показатель	Min–max	Референсные значения и единицы измерения
Большеберцовый нерв (n. tibialis)	Амплитуда М-ответа, мВ	0,137–6,5	>3,5
	СРВ, м/с	31,3–55,4	>40
	РЛ, мс	0,99–9,1	<3,0
Малоберцовый нерв (n. peroneus)	Амплитуда М-ответа, мВ	0,1–7,73	>3,5
	СРВ, м/с	23,5–72,5	>40
	РЛ, мс	1,0–8,23	<3,0
Икроножный нерв (n. suralis)	Амплитуда S-ответа, мкВ	0,0–8,0	>6,0
	СРВ, м/с	0,0–81,0	>40

Таблица 4. Сравнение уровней углеводного и липидного обмена (Me; IQR)

Показатель	До терапии	После терапии	p
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	6,5; 2,2	6,4; 1,0	0,000014
Постпрандиальная глюкоза, ммоль/л	8,1; 2,2	7,8; 1,3	0,02
HbA1c, %	7,8; 1,8	7,5; 0,9	0,09
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0; 0,4	1,2; 0,3	0,2
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,69; 1,1	2,3; 1,0	0,004

**Рис. 3.** Сравнение уровней углеводного и липидного обмена

HbA1c – гликированный гемоглобин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

по сравнению с исходными значениями. Минимальные показатели неврологических симптомов по оценке шкалы TSS составили 2,33, максимальные – 10,65 балла.

В конце исследования наблюдалось уменьшение показателей неврологического дефицита по оценке шкалы NIS-LL на 33% по сравнению с исходными данными (минимальные значения составили 5, максимальные – 20 баллов).

На рис. 5 показана динамика показателей по оценке шкал TSS и NIS-LL за все время клинического наблюдения.

Таким образом, на фоне терапии препаратом АЛК у пациентов наблюдалось статистически достоверное уменьшение проявления ДН за все время исследования.

Динамика показателей ЭНМГ за 24 нед клинического наблюдения. У пациентов в конце исследования наблюдалось

Таблица 5. Сравнение показателей антиоксидантных ферментов до терапии и после 1-го курса терапии (Me; IQR)

Показатель	До терапии	После 1-го курса терапии	p
СОД, ед/мл	178,9; 49,3	189,0; 33,2	0,7
ГПО, ед/л	4815,0; 1407,0	5207,0; 1880,0	0,0002

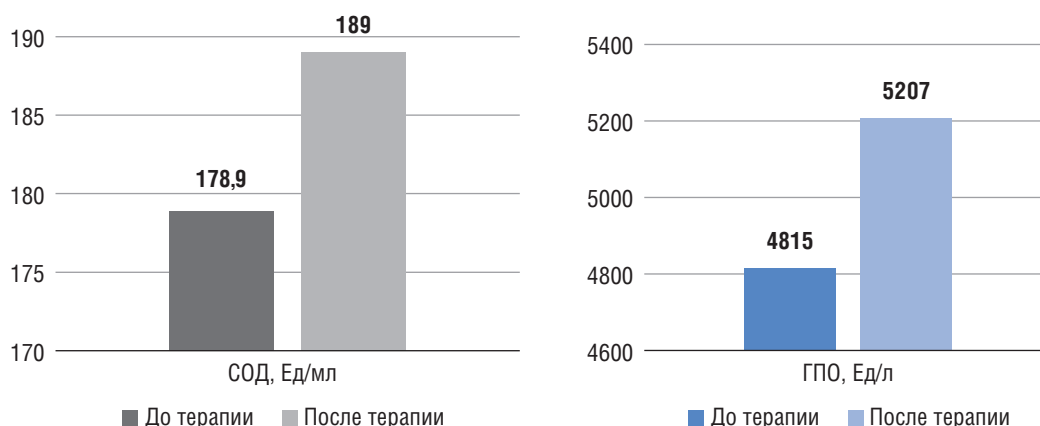
**Рис. 4.** Сравнение показателей уровней супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО) до и после 1-го курса терапии

Таблица 6. Сравнение показателей по оценке шкалы TSS и NIS-LL до и после 1-го курса терапии (Me; IQR)

Показатель	До терапии	После 1-го курса терапии	p
TSS, баллы	11,23; 5,27	8,33; 1,98	0,000044
NIS-LL, баллы	17,0; 4,0	15,0; 7,0	0,000013

Таблица 7. Сравнение показателей по шкалам TSS и NIS-LL после 1-го и 2-го курса комплексной терапии (Me; IQR)

Показатель	После 1-го курса терапии	После 2-го курса терапии	p
TSS, баллы	8,33; 1,98	7,33; 2,34	0,000006
NIS-LL, баллы	15,0; 7,0	12,0; 5,0	0,000133

Таблица 8. Сравнение показателей по шкалам TSS и NIS-LL на старте и в конце исследования (Me; IQR)

Показатель	На старте исследования	В конце исследования	p
TSS, баллы	11,23; 5,27	7,33; 2,34	0,000001
NIS-LL, баллы	17,0; 4,0	12,0; 5,0	0,000003

статистически достоверное улучшение амплитуды М-ответа и СРВ большеберцового нерва, а также СРВ икроножного нерва по сравнению с исходными данными по критерию Вилкоксона (табл. 9).

В конце терапии показатели амплитуды М-ответа *n. peroneus* увеличились на 23,3% исходных значений и находились в диапазоне 0,13–6,7 мВ, а показатели амплитуды S-ответа *n. suralis* увеличились на 37,6% исходных значений и находились в диапазоне 0–13,2 мкВ. В конце терапии только у 4 человек амплитуда S-ответа *n. suralis* имела нулевое значение.

Обобщая вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что терапия диабетической полиневропатии с применением АЛК статистически значимо уменьшает ее клинические проявления и нормализует функцию периферических нервов. Кроме того, она способствует статистически значимому повышению уровня антиоксидантного фермента ГПО.

Обсуждение

Наиболее распространенным осложнением диабета считается диабетическая невропатия, которая приводит к снижению трудоспособности пациентов [13]. Исследования показали, что своевременная патогенетическая терапия может снизить дальнейшее прогрессирование этого осложнения [6].

Для патогенетической терапии ДПН широко используемым антиоксидантным препаратом с доказанной эффективностью является АЛК. Безопасность длительного применения (в дозе 600 мг/сут в течение 4 лет) АЛК в терапии ДПН была доказана по итогам проведения рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [14].

В настоящем исследовании для терапии ДПН был использован препарат АЛК под контролем клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Авторы дали оценку эффективности применения АЛК, взяв за основу данные неврологического обследования (шкалы TSS, NIS-LL и ЭНМГ

сенсорных и моторных нервов нижних конечностей) и показатели антиоксидантной системы (уровни антиоксидантных ферментов СОД и ГПО).

Результаты обследования, полученные по итогам оценки неврологической симптоматики по шкале TSS, невропатических нарушений по шкале NIS-LL и степени поражения двигательных и чувствительных волокон периферических нервов по ЭНМГ показали, что у большинства пациентов на старте исследования имелось умеренное проявление ДН, соответствующее стадиям диабетической нейропатии N 1a и N 2b по классификации Р. Дуск [15]. Результаты исследования показали, что у 1/4 пациентов уровни антиоксидантных ферментов находились ниже референсных значений. Это указывало на истощение антиоксидантной системы в условиях активации оксидативного стресса у пациентов с СД 2-го типа. Полученные авторами данные еще раз доказывают значимость роли активации оксидативного стресса в патогенезе ДН [16].

Коррекция схем сахароснижающей терапии, а также регулярный прием статинов в терапевтических дозах способ-

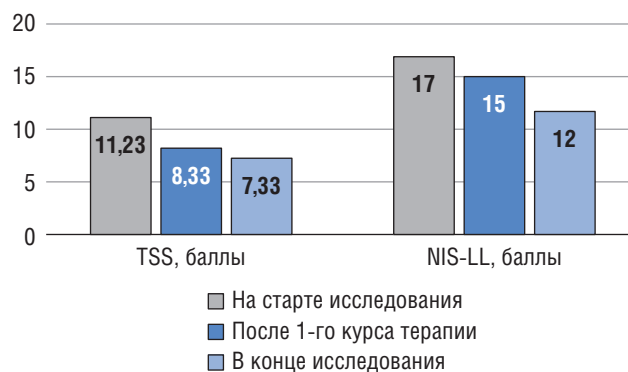


Рис. 5. Сравнение показателей по оценке шкал TSS и NIS-LL за все время исследования ($p < 0,05$)

Таблица 9. Динамика показателей малоберцового, большеберцового и икроножного нерва по данным электронейромиографии (Me; IQR)

Показатель		На старте исследования	В конце исследования	p
Большеберцовый нерв (n. tibialis)	Амплитуда М-ответ, мВ	1,7; 1,8	3,1; 3,7	0,004
	РЛ, мс	3,5; 2,8	3,6; 2,8	0,9
	СРВ, м/с	43,0; 8,4	44,9; 11,1	0,002
Малоберцовый нерв (n. peroneus)	Амплитуда М-ответ, мВ	1,7; 1,3	2,2; 2,4	0,07
	РЛ, мс	3,0; 2,0	3,4; 1,9	0,1
	СРВ, м/с	43,4; 8,4	44,0; 10,0	0,3
Икроножный нерв (n. suralis)	Амплитуда S-ответ, мкВ	1,6; 3,8	2,3; 4,3	0,08
	СРВ, м/с	36,1; 45,4	39,0; 16,0	0,001

ствовали нормализации углеводного обмена и поддержанию липидного метаболизма в пределах целевого диапазона, что является неотъемлемой частью терапии диабетических осложнений, в том числе ДН.

Применение АЛК способствовало статистически достоверному увеличению уровня ГПО. Также курсовой прием АЛК у пациентов способствовал статистически достоверному уменьшению показателей неврологической симптоматики по оценке шкалы TSS и уменьшению показателей неврологического дефицита по оценке шкалы NIS-LL.

Кроме этого, в конце исследования наблюдалась тенденция к улучшению всех электрофизиологических показателей и статистически достоверное улучшение амплитуды М-ответа и СРВ большеберцового нерва, а также СРВ икроножного нерва по сравнению с исходными данными.

Полученные данные дополняют принятый алгоритм терапии ДПН, обосновывая курсовую терапию ДПН препаратом АЛК (10 инфузий 600 мг АЛК, каждые 24 нед).

Следовательно, в арсенале врачей появилось больше схем терапии АЛК при выборе индивидуального подхода к лечению ДПН:

- внутривенное введение в дозе 600 мг в течение 3 нед (14 инфузий) в стационарных условиях;
- пероральный прием в дозе 600 мг 1 раз в день на протяжении 2–3 мес в амбулаторных условиях;
- курсовая терапия в дозе 600 мг 1 раз в день внутривенно на протяжении 10 дней (10 инфузий) каждые 6 мес как в дневном стационаре, так и в стационарных условиях.

Заключение

Курсовая терапия ДПН препаратом АЛК способствует увеличению уровня антиоксидантных ферментов, уменьшению клинических проявлений ДПН и нормализации электрофизиологических показателей сенсорных и моторных нервов нижних конечностей.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аметов Александр Сергеевич (Alexander S. Ametov) – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: alexander.ametov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>

Косян Анята Амаяковна (Anyuta A. Kosyan) – врач-эндокринолог, аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: anyuta.kosyan@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5839-0211>

Строков Игорь Алексеевич (Igor A. Strokov) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: STRIGORAL@MAIL.RU

ЛИТЕРАТУРА

1. International Diabetes Federation. Diabetes atlas IDF. 10th ed. International Diabetes Federation, 2021.

2. Global report on diabetes. Geneva : World Health Organization, 2016.

3. American Diabetes Association; 11. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes-2020 // Diabetes Care. 2020; Vol. 43, Suppl. 1. S. 135–151. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-S 011>

4. Ziegler D., Papanas N., Vinik A.I. et al. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes // Handb. Clin. Neurol. 2014. Vol. 126. P. 3–22. DOI: <https://doi.org/10.1016/B 978-0-444-53480-4.00001-1>

5. Ziegler D., Tesfaye S., Spallone V., Gurieva I. et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations // Diabetes Res.

Clin. Pract. 2022. Vol. 186. P. 109063. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109063>

6. Pop-Busui R., Ang L., Boulton A.J.M. Diagnosis and treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. American Diabetes Association // *Nevro*. 2022. N 1. P. 1–32.
7. Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L. et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. N 6. D 007543.
8. Dluhy R.G., McMahon G.T. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358, N 24. P. 2630–2633.
9. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2000. Т. 130, № 10. С. 437–441.
10. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis // *Diabet. Med.* 2004. N 21. P. 114–121.
11. Строков И.А., Мельниченко Г.А., Альбекова Ж.С. и др. Распространенность и факторы риска развития диабетической полиневропатии у стационарных больных сахарным диабетом 1-го типа // *Нервно-мышечные болезни*. 2012. № 1. С. 25–31.
12. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29, N 11. P. 2365–2370.
13. Hicks C.W., Selvin E. Epidemiology of peripheral neuropathy and lower extremity disease in diabetes // *Curr. Diab. Rep.* 2019. Vol. 19, N 10. P. 86.
14. Ziegler D., Low P.A., Boulton A.J.M. Effect of a 4-year antioxidant treatment with alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy: the NATHAN-1 trial. Abstract 0007-OR, presented at 67th ADA Congress, Chicago, 22–26 June, 2007.
15. Dyck P.J. Detection, characterization and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics // *Muscle Nerve*. 1988. Vol. 11, N 1. P. 21–32.
16. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // *Diabetes*. 2005. Vol. 54, N 6. P. 1615–1625.

REFERENCES

1. International Diabetes Federation. Diabetes atlas IDF. 10th ed. International Diabetes Federation; 2021.
2. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization, 2016.
3. American Diabetes Association; 11. Microvascular complications and foot Care: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020; 43 (Suppl 1): 135–51. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-S 011>
4. Ziegler D., Papanas N., Vinik A.I., et al. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol*. 2014; 126: 3–22. DOI: <https://doi.org/10.1016/B 978-0-444-53480-4.00001-1>
5. Ziegler D., Tesfaye S., Spallone V., Gurieva I., et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations, *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 186:109063. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109063>
6. Pop-Busui R., Ang L., Boulton A.J.M. Diagnosis and Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. American Diabetes Association. *Nevro*. 2022; (1): 1–32.
7. Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L., et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (6): CD 007543.
8. Dluhy R.G., McMahon G.T. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med.* 2008; 358 (24): 2630–3.
9. Strokov I.A., Manukhina E.B., Bakhtina L. Yu. The state of endogenous protective systems in patients with insulin-dependent diabetes mellitus with polyneuropathy: the effect of antioxidant therapy. *Bull experiment biol and medical*. 2000; 130 (10): 437–41. (in Russian)
10. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004; (21): 114–21.
11. Strokov I.A., Melnichenko G.A., Albekova Zh.S. Prevalence and risk factors for the development of diabetic polyneuropathy in hospitalized patients with type 1 diabetes mellitus. *Nervno-myshechnye bolezni [Neuromuscular Diseases]*. 2012; 1: 25–31. (in Russian)
12. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006; 29 (11): 2365–70.
13. Hicks C.W., Selvin E. Epidemiology of peripheral neuropathy and lower extremity disease in diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019; 19 (10): 86.
14. Ziegler D., Low P.A., Boulton A.J.M. Effect of a 4-year antioxidant treatment with alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy: the NATHAN-1 trial. Abstract 0007-OR, presented at 67th ADA Congress, Chicago, 22–26 June, 2007.
15. Dyck P.J. Detection, characterization and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve*. 1988; 11 (1): 21–32.
16. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005; 54 (6): 1615–25/