



¹ Городская
клиническая
больница № 51,
Москва

² Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Диабетическая полиневропатия: от теории к практике

В.Б. Сосина¹, В.В. Захаров²

Адрес для переписки: Владимир Владимирович Захаров, zakharovenator@gmail.com

В статье представлены данные о распространенности, патогенезе, клинических особенностях, предикторах одного из наиболее частых осложнений сахарного диабета, приводящего к снижению качества жизни и инвалидизации, – диабетической полиневропатии (ДПН). Приведены рекомендации по профилактике и лечению ДПН в соответствии с результатами клинических исследований. Показана важная роль антиоксидантов, в том числе препаратов альфа-липоевой кислоты, в терапии ДПН.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия, сахарный диабет, альфа-липоевая кислота

Сахарный диабет (СД) становится одной из самых серьезных проблем в сфере здравоохранения в XXI в. Предполагается, что число людей, страдающих СД, к 2030 г. увеличится в полтора раза по сравнению с 2011 г. и достигнет пандемического уровня в 522 млн (9,9% населения планеты) [1].

Диабетическая полиневропатия (ДПН) – наиболее частое осложнение СД, приводящее к формированию диабетической стопы, нарушению ходьбы, падениям. Приблизительно 20–30% пациентов с ДПН страдают от невропатической боли [2]. ДПН значительно снижает качество жизни пациентов с СД и существенно увеличивает стоимость лечения.

Эпидемиология

По данным различных авторов, распространенность ДПН варьирует от 50% при клиническом обследовании до 90–100% при проведении электромиографичес-

кого обследования у пациентов с длительностью сахарного диабета более 20 лет [3, 4]. У 8% пациентов с впервые установленным диагнозом СД уже находят клинические признаки ДПН [5]. У 5% пациентов неврологические нарушения – это первые признаки заболевания и основания для исследования углеводного обмена [6]. Распространенность ДПН у пациентов с СД 1 типа выше (54–59%), чем у пациентов с СД 2 типа (45%) [7].

Патогенез

Патогенез ДПН сложен: периферические нервы при сахарном диабете страдают в результате как дисметаболических, так и сосудистых нарушений (рис. 1). Периферические нейроны потребляют глюкозу инсулинонезависимо посредством пассивной диффузии, что в условиях гипергликемии приводит к чрезмерной активации полиолового пути окисления глюкозы. Поток глю-

козы по полиоловому пути в различных тканях увеличивается на 11–33%. Происходит накопление сорбитола и фруктозы. Следствием избытка сорбитола в клетке становится осмотическое напряжение, что в конечном итоге вызывает повреждение нейрона. Снижается активность ферментов, участвующих в проведении нервного импульса по волокну (Na^+/K^+ -АТФаза). Гипергликемия усиливает процессы неферментативного и ферментативного гликирования структурных белков нервного волокна (миелина и тубулина). В результате образуются конечные продукты гликирования белков, которые нарушают функциональную активность нейрона и стимулируют синтез провоспалительных цитокинов [8–10]. Еще один механизм дегенерации нейрона в условиях гипергликемии – окислительный стресс, который подразумевает снижение уровня антиоксидантов и накопление активных форм кислорода (свободных радикалов).

Переокисное окисление липидов приводит к нарушению структуры мембраны нейрона и в конечном итоге к апоптозу нейронов и глияльных клеток. Окислительный стресс развивается не только в нейронах, но и в сосудах, питающих нейроны (*vasa nervorum* и *vasa vasorum*). Активация перекисного окисления липидов способствует эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь вызывает ишемическое повреждение нейронов (микротромбозы и окклюзии капилляров) и нару-

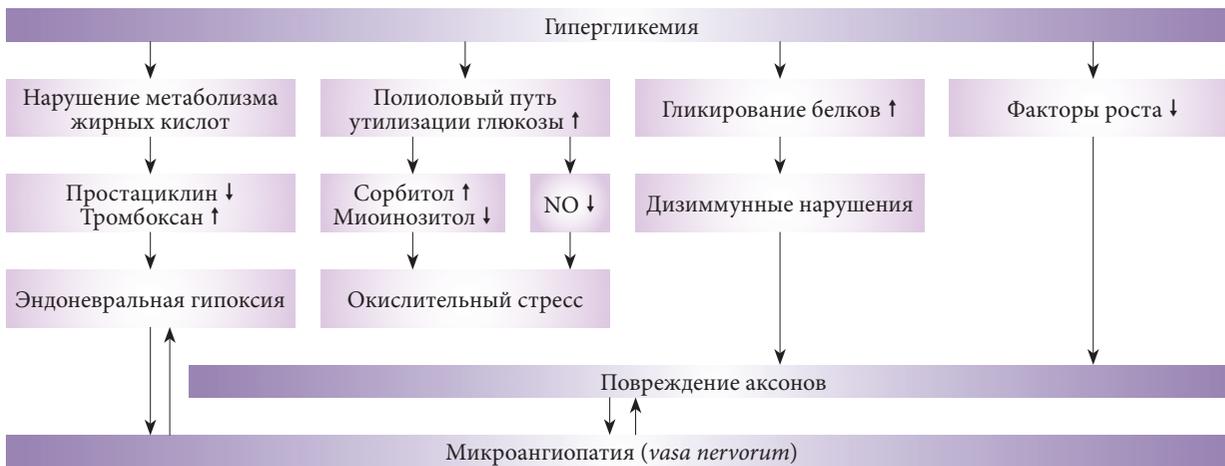


Рис. 1. Патогенез ДПН

шает выработку факторов роста в нервной ткани, снижая тем самым регенеративный потенциал нейрона [11–13]. Следствием активации протеинкиназы С на одной из стадий окислительного стресса становится уменьшение образования оксида азота (NO), что также ведет к эндоневральной гипоксии. Недостаточная активность антиоксидантных ферментов при СД определяется генетическими факторами, что подтверждается изучением полиморфизма генов таких ферментов антиоксидантной системы организма, как каталаза (при диабетической ретинопатии) и супероксиддисмутазы (при диабетической полиневропатии) [11].

В условиях гипергликемии повреждаются не только нейроны и эндотелиальные клетки сосудов, но и глиальные клетки, влияющие на синаптическую связь между нейронами. В результате повреждения клеток глии высвобождаются провоспалительные цитокины: интерлейкин 1-бета, интерлейкин 16, фактор некроза опухоли альфа. Действие этих цитокинов лежит в основе патогенеза аллодинии и гипералгезии.

Хороший метаболический контроль при СД 1 типа позволяет снизить вероятность развития ДПН на 60–70%, при СД 2 типа – всего лишь на 5–7% [14, 15]. Более того, несмотря на хороший метаболический контроль, у 40% пациентов

с СД развивается ДПН. Пациенты с СД с уровнем HbA1C ниже 5,4% также иногда имеют клинические признаки ДПН [16]. Эти данные свидетельствуют об участии других неизученных факторов, повреждающих нейроны, и подтверждают необходимость дальнейшего изучения патогенеза ДПН.

Факторы риска

Выделяют модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития ДПН. Главный модифицируемый фактор риска ДПН – гипергликемия, что было доказано в крупных проспективных исследованиях DCST и UKPDS [17, 18]. К модифицируемым факторам риска ДПН также относятся злоупотребление алкоголем, курение, артериальная гипертензия, повышенный уровень триглицеридов, индекса массы тела. Независимые факторы риска ДПН – пожилой возраст, мужской пол, наследственная отягощенность по полиневропатии, длительное течение сахарного диабета, APOE-генотип, гиперактивность гена альдозоредуктазы. Известно, что к поражению периферических нервов приводит не только плохой метаболический контроль, но и быстрая коррекция гипергликемии. Выделена особая форма – невропатия, индуцированная лечением диабета. Это ятрогенная невропатия тонких волокон, которая клинически про-

является остро развивающейся невропатической болью и/или автономной дисфункцией в течение первых восьми недель агрессивного лечения СД. Под агрессивным лечением понимается снижение уровня HbA1C свыше 2% за три месяца терапии [19]. Иначе данный тип ДПН называют инсулиновым невритом [20]. Многие годы считалось, что инсулиновый неврит – редкая причина острой диабетической невропатии, однако последние публикации говорят об обратном. Согласно исследованиям С.Н. Gibbons и R. Freeman, у 10,9% пациентов с СД обнаруживается индуцированная лечением невропатия [19]. Считается, что данная форма чаще встречается у пациентов с СД 1 типа, хотя бывает и среди пациентов с СД 2 типа, получающих инсулин. Патогенез данного вида периферической невропатии изучен недостаточно. Предполагается, что быстрое снижение уровня глюкозы приводит к гемодинамическим изменениям (артериовенозный сброс), что вызывает эндоневральную гипоксию тонких волокон [21].

Клинические особенности

Симптомы ДПН значительно варьируются. В одних случаях возникает нарушение чувствительности и невропатическая боль, в других – автономная дисфункция, в третьих – мышечная слабость. 90% пациентов с ДПН

Неврология



имеют симметричную дистальную сенсорную полиневропатию (СДСП). СДСП обычно начинается исподволь и медленно прогрессирует. В клинической картине доминируют позитивные и негативные симптомы симметричного поражения чувствительных нервов.

Позитивные симптомы – ощущение жжения, покалывания, режущая, колющая боль, боль по типу прохождения электрического тока, аллодиния (возникновение болевого ощущения в ответ на неболевой стимул, например, при прикосновении одежды). Боль чаще возникает в ночные часы и ослабевает при ходьбе, что отличает ее от боли при поражении сосудов нижних конечностей. Позитивные симптомы чаще связаны с поражением тонких немиелинизированных волокон (типа С), возникают из-за дезингибиции сенсорного ответа поврежденного волокна [22].

К негативным симптомам относятся чувство онемения, ощущение «мертвой» или «уснувшей» стянутой конечности, выпадение сухожильных рефлексов, сенситивная атаксия. Негативные симптомы связаны со снижением скорости или отсутствием проведения импульса по нервному волокну, чаще по толстому миелинизированному волокну (типа А). Пациенты с негативными симптомами относятся к группе риска

по развитию диабетической стопы из-за отсутствия защитной функции болевой и тактильной чувствительности [21, 22].

Чувствительные симптомы обычно вначале появляются в пальцах и постепенно поднимаются в проксимальном направлении, вовлекая стопы, голени и бедра. Это связано с тем, что в первую очередь страдают длинные аксоны. Данный вид невропатии часто называют зависимым от длины [24, 25]. В конечном итоге прогрессирование СДСП приводит к развитию синдрома диабетической стопы с формированием остеоартропатии в виде «сустава Шарко», образованием язвенных дефектов в местах максимального давления в стопе, последующим присоединением вторичной инфекции, развитием гангрены и в финале ампутацией конечности.

Моторные симптомы, такие как мышечная слабость и атрофия, как правило, выражены минимально и чаще возникают при значительной длительности заболевания [26]. Выраженная сенсорная атаксия не характерна для ДПН, поэтому при ее выявлении необходимо исключать другие причины [27].

Более половины пациентов с СДСП не знают о наличии у себя этого осложнения. С одной стороны, если пациент имеет диабетическую нефропатию и ретинопатию, то в большинстве случаев этот пациент страдает и СДСП.

С другой стороны, 25–62% пациентов с идиопатической периферической полиневропатией имеют предиабет. У 11–25% из них отмечается периферическая сенсорная невропатия, а у 13–21% – невропатическая боль [23].

Автономные расстройства часто сочетаются с СДСП. При этом в клинической картине доминируют признаки дисфункции сердечно-сосудистой системы (ортостатическая дисфункция, фиксированный пульс), желудочно-кишечного тракта (запоры, поносы, гастропарез), мочеполовой системы (импотенция, ретроградная эякуляция, нейрогенный мочевой пузырь). Автономная невропатия может приводить к безболевым инфарктам миокарда, злокачественным аритмиям, внезапной смерти. Сердечно-сосудистая форма автономной невропатии в три раза увеличивает смертность пациентов с СД [28]. Денервация надпочечников может быть причиной уменьшения автономной реакции на гипогликемию, что затрудняет ее диагностику и лечение.

В соответствии с часто используемой классификацией Р. Дюк и соавт., выделяют три стадии ДПН: легкую, умеренно выраженную, тяжелую (табл. 1) [29].

К редким формам поражения периферической нервной системы при СД относятся:

- острая диабетическая офтальмопатия: одностороннее поражение III, реже IV и VI пар крахниальных нервов;
- острая полиневропатия конечностей или туловища, включающая болевую торакоабдоминальную невропатию, диабетическую радикулопатию;
- симметричная проксимальная моторная полиневропатия;
- асимметричная проксимальная моторная полиневропатия (диабетическая амиотрофия);
- множественная мононевропатия.

Эти виды невропатий чаще возникают остро или подостро, в дебюте сопровождаются выраженным болевым синдромом. В патогенезе

Таблица 1. Стадии ДПН (по Р. Дюк и соавт., 1993 г.)

Стадия	Описание	Критерии
0 (N0)	ДПН отсутствует	Отсутствуют клинические и параклинические признаки ДПН
1А (N1a)	Асимптомная ДПН	Отсутствуют субъективные и параклинические проявления невропатии
1Б (N1b)	Асимптомная ДПН	Отсутствуют субъективные проявления невропатии, минимальные (параклинические) проявления ДПН, оценка по шкале невропатических нарушений (Neuropathy Impairment Score) ≥ 2
2А (N2a)	Легкая ДПН	Субъективные проявления полиневропатии, минимальные (параклинические) критерии ДПН, снижение силы тыльного сгибания стопы не более чем на 50% с обеих сторон
2Б (N2b)	Умеренно выраженная ДПН	Субъективные проявления полиневропатии, минимальные (параклинические) критерии ДПН, снижение силы тыльного сгибания стопы более чем на 50% с обеих сторон
3 (N3)	Тяжелая (инвалидизирующая) ДПН	Выраженный сенсомоторный дефект, интенсивный болевой синдром, тяжелая вегетативная недостаточность, трофические язвы, диабетическая стопа, остеоартропатия



этих видов невропатий ведущим механизмом являются не столько нарушения метаболизма глюкозы, как при хронических формах, сколько ишемическое повреждение нервов – инфаркты нервов [30].

Отдельно стоит упомянуть разновидность диабетической мононевропатии – туннельную невропатию. Патогенез поражения периферического нерва связан с компрессией его в анатомически узком канале. Почти у трети пациентов с ДПН наблюдаются клинические проявления СДСП и туннельной невропатии срединных нервов на уровне карпальных каналов [23].

СД часто сочетается с дефицитом витамина В₁₂, уреимией, гипотиреозом, алкоголизмом, ревматическими заболеваниями. Эти патологические состояния также могут приводить к полиневропатии. В клинической практике встречаются ятрогенные причины недостатка витамина В₁₂, связанные с терапией метформином [30].

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия несколько чаще встречается у пациентов с СД, чем в популяции. Поэтому ДПН следует диагностировать только в том случае, когда исключены другие заболевания, способные вызывать сходную симптоматику (табл. 2).

Диагностика

Диагностика ДПН базируется в первую очередь на клинических данных, анамнезе, характерных жалобах, полиневропатическом типе чувствительных и двигательных расстройств. Ведущие мировые эксперты по заболеваниям периферической нервной системы Р.В. Дуск и Р.Д. Дуск (1999) выделяют следующие диагностические критерии ДПН [29]:

- сахарный диабет;
- продолжительная хроническая гипергликемия;
- дистальная симметричная сенсомоторная полиневропатия;
- исключение других причин сенсомоторной полиневропатии;

Таблица 2. Клинико-диагностические особенности ДПН, СДСП и хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии

Клинико-диагностический признак	СДСП	Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия у пациентов с СД	Фокальная и мультифокальная полиневропатия
Боль	Часто в дистальных отделах конечностей	Редко	В большинстве случаев
Снижение чувствительности	Снижение болевой и температурной чувствительности в дистальных отделах конечностей	Вариабельно, преимущественно проприоцептивная чувствительность	Вариабельно
Мышечная слабость	Слабо выражена, в дистальных отделах конечностей	Часто выраженная как в проксимальных, так и в дистальных отделах	Часто асимметричная
Сенсорная атаксия	Редко	Часто	Редко
Автономная дисфункция	Обычно	Редко	Редко
Прогрессирование	Годы	Недели или месяцы	Недели или месяцы
Уровень белка в цереброспинальной жидкости	Вариабельно	Повышен	Повышен
Данные электронейромиографии	Признаки аксонопатии (дистально, симметрично)	Признаки аксонопатии и миелінопатии	Признаки аксонопатии, мультифокально
Биопсия сурального нерва	Выраженное аксональное повреждение	Аксональное повреждение и демиелинизация	Вариабельно

- диабетическая ретино- или нефропатия близки по тяжести к полиневропатии.

Для подтверждения диагноза ДПН в некоторых случаях используют электромиографию и исследование соматосенсорных вызванных потенциалов. При электромиографии обнаруживают признаки как аксонопатии (снижение амплитуды М-ответа), так и демиелинизации (легкое или умеренное снижение скорости проведения по нервам, увеличение дистальной латенции, изменение показате-

телей F-волн). В редких случаях для верификации диагноза ДПН используется биопсия сурального нерва. Патоморфологический субстрат ДПН – истончение миелинизированных волокон, диффузные или локальные демиелинизированные участки, дегенерация аксонов, уменьшение просвета *vasa nervorum* и утолщение базальной мембраны капилляров [31]. Все больные СД, независимо от характерных жалоб, должны проходить ежегодный скрининг на полиневропатию (рис. 2):



Рис. 2. Исследование болевой, тактильной, вибрационной чувствительности



- исследование болевой чувствительности;
- исследование тактильной чувствительности с помощью монофиламента;
- исследование вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона.

Для диагностики автономной недостаточности проводятся кардиоваскулярные тесты, отслеживаются изменения пульса при пробе Вальсальвы и глубоко вдохе после вставания из положения лежа, изменение артериального давления в тесте на сжатие рук и ортостатической пробе. Наиболее чувствительный и простой тест – исследование дыхательной аритмии. В процессе регистрации электрокардиограммы больной глубоко вдыхает шесть раз за минуту, при этом продолжительность вдоха и выдоха должна составлять пять секунд. В норме разница между максимальной (вдох) и минимальной (выдох) частотой сердечных сокращений должна быть не менее 10. Этот тест рекомендуется проводить у больных с СД с интервалом в один-два года [30].

Лечение и профилактика

Тщательный контроль гликемии в дебюте СД позволяет отсрочить клиническую манифестацию полиневропатии почти на два года. Уже имеющееся поражение периферических нервов может быть приостановлено и даже подвергнуться обратному развитию при достижении надлежащего метаболического контроля. Однако наиболее нагляден этот эффект при СД 1 типа, в то время как у пациентов с СД 2 типа достижение надлежащего метаболического контроля не всегда приводит к регрессу невропатических расстройств [32].

Немаловажно в лечении и профилактике ДПН контролировать коморбидную патологию, усугубляющую клинические проявления невропатии: артериальную гипертензию, дислипидемию, избыточную массу тела [33].

Эффективность препаратов первой линии в лечении невро-

патической боли при ДПН (трициклических антидепрессантов – амитриптилина, нортриптилина; ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина – дулоксетина, венлафаксина; антиконвульсантов – габапентина, прегабалина) сопоставима [34, 35]. В США одобрены к применению при неврологической боли, связанной с ДПН, только венлафаксин и прегабалин [36].

Последние годы активно изучают средства патогенетической терапии ДПН, такие как ингибиторы альдозоредуктазы, протеинкиназы С, «чистильщики» свободных радикалов [37]. Несмотря на многообещающие доклинические результаты, эффективность ни одного из этих препаратов на сегодняшний день не доказана.

Учитывая важность окислительного стресса в патогенезе ДПН, оправданно использовать в терапии данного осложнения антиоксиданты, например альфа-липоевую (тиоктовую) кислоту (АЛК). АЛК была открыта в 1948 г., в 1951 г. ее выделили из экстрактов говяжьей печени и определили ее структурную формулу. Клинические исследования эффективности АЛК при различных заболеваниях были начаты еще в 1950-х гг. [38]. Антиоксидантный эффект АЛК обусловлен наличием двух тиоловых групп в молекуле, благодаря чему она может связывать свободные радикалы и ионы металлов, входящие в состав ферментов, катализирующих процессы перекисного окисления липидов. АЛК хорошо растворяется как в водной, так и в жировой среде и легко проникает через клеточные мембраны. Противодействуя окислительному стрессу, АЛК улучшает микроциркуляцию в эндонервии, снижает риск ишемического поражения нервной ткани и улучшает функциональную активность нейронов. Кроме антиоксидантного, доказаны и другие метаболические эффекты АЛК: усиление процесса утилизации глюкозы, повышение ак-

тивности цикла Кребса, снижение периферической резистентности к инсулину. Экспериментальные данные позволяют предположить и нейротрофическое действие АЛК, заключающееся в стимуляции продукции фактора роста и регенерации аксонов, нормализации аксонального транспорта [39, 40].

В многочисленных клинических исследованиях были продемонстрированы высокая эффективность и хорошая переносимость АЛК при ДПН. Так, исследование ALADIN показало, что наиболее эффективной и безопасной дозой при инфузионном введении АЛК была доза 600 мг/сут. При увеличении дозы до 1200 мг/сут чаще наблюдались побочные эффекты [41].

В исследовании ALADIN II оценивалась длительная терапия АЛК. Препарат назначался 65 пациентам сначала внутривенно в течение первых пяти дней, а затем перорально по 600 (одна группа) и 1200 мг/сут (другая группа) в течение двух лет. Эффективность терапии оценивали с помощью количественных шкал. Через 24 месяца терапии было получено статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение показателей количественных тестов в обеих контрольных группах по сравнению с группой, получавшей плацебо [42].

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании SYDNEY в 2001 г. приняли участие 120 больных СД 1 и 2 типа из США и России. 60 человек получали плацебо, а 60 – АЛК. Прием АЛК положительно влиял на клинические проявления ДПН, электрофизиологические показатели (данные электронейромиографии) и автономную дисфункцию [43].

В исследовании SYDNEY II была продемонстрирована связь между дозой АЛК и скоростью наступления терапевтического эффекта. При назначении 600 мг/сут улучшение самочувствия отмечалось через три недели лечения, а при

Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

ЭНДОГЕННЫЙ АНТИОКСИДАНТ ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ¹

Теперь 3 формы:

600 мг ампулы



300 мг ампулы



300 мг таблетки



Широкая линейка доз и лекарственных форм¹

- Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии²
- Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹
- Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³

Краткая информация по медицинскому применению лекарственных препаратов Берлитион®300 и Берлитион®600

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота.

Показания: диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия.

Противопоказания: повышенная чувствительность к тиоктовой (α -липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы).

Способ применения и дозы. В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300-600 мг. Перед применением содержимое ампулы разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2-4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300-600 мг в сутки. Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение препара-

та. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются врачом.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях – анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания.

Условия хранения: при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте.

Не замораживать.

Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Литература:

1. Инструкции по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.
2. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285-2293.
3. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis // Diabetic Medicine, 2004, Vol.21, P.114-121

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»
123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10
БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.



использовании более высоких доз (1200 и 1800 мг/сут) – в более короткие сроки [44, 45].

В исследовании DEKAN было установлено, что на фоне четырехмесячного приема АЛК 800 мг/сут перорально у пациентов с СД 2 типа отмечалось ослабление проявлений автономной дисфункции [46].

На основе результатов клинических исследований рекомендуется следующая схема терапии ДПН препаратом АЛК: начальная инфузионная терапия 300–600 мг/сут в/в капельно в течение двух – че-

тырех недель с последующим переходом на пероральный прием 600 мг/сут в течение трех-четырёх месяцев [31].

Заключение

ДПН – одно из наиболее распространенных осложнений СД, которое встречается более чем у 50% пациентов. Риск развития ДПН пропорционален степени и длительности гипергликемии. Кроме тщательного метаболического контроля не существует доказанных методов профилактики данной патологии. Важно

как можно раньше выявить ДПН. Симптоматическое лечение проводится при болевых формах невропатии и заключается в использовании антиконвульсантов и антидепрессантов. Патогенетическая терапия подразумевает использование АЛК. Многочисленные данные, полученные в ходе многоцентровых рандомизированных исследований, свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности применения препаратов АЛК, что делает их незаменимыми в лечении ДПН. *

Литература

- Whiting D.R., Guariguata L., Weil C., Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011. Vol. 94. № 3. P. 311–321.
- Tesfaye S., Vileikyte L., Rayman G. et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011. Vol. 27. № 7. P. 629–638.
- Dyck P.J., Karnes J.L., O'Brien P.C. et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity // *Neurology*. 1992. Vol. 42. № 6. P. 1164–1170.
- Dyck P.J., Litchy W.J., Lehman N.A. et al. Variables influencing neuropathic endpoints. The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects // *Neurology*. 1995. Vol. 45. № 6. P. 1115–1121.
- Edwards J.L., Vincent A.M., Cheng H.T., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: mechanisms to management // *Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 120. № 1. P. 1–34.
- Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина, 2000.
- Zilliox L., Russell J.W. Treatment of diabetic sensory polyneuropathy // *Curr. Treat. Options. Neurol.* 2011. Vol. 13. № 2. P. 143–159.
- Cameron N.E., Eaton S.E., Cotter M.A., Tesfaye S. et al. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy // *Diabetologia*. 2001. Vol. 44. № 11. P. 1973–1988.
- Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H. et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011. Vol. 27. № 7. P. 620–628.
- Sugimoto K., Yasujima M., Yagihashi S. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy // *Curr. Pharm. Des.* 2008. Vol. 14. № 10. P. 953–961.
- Gianni C., Dyck P.J. Pathologic alterations in human diabetic polyneuropathy // *Diabetic neuropathy* / ed. by P.J. Dyck, P.K. Thomas. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999. P. 279–295.
- Singh R., Kishore L., Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions // *Pharmacol. Res.* 2014. Vol. 80. P. 21–35.
- Зенков Н.К., Панкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: биохимические и патофизиологические аспекты. М., 2001.
- Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 2. P. 129–139.
- Ismail-Beigi F., Craven T., Banerji M.A. et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial // *Lancet*. 2010. Vol. 376. № 9739. P. 419–430.
- Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M. et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study // *Diabetologia*. 1996. Vol. 39. № 11. P. 1377–1384.
- Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group // *BMJ*. 1998. Vol. 317. № 7160. P. 703–713.
- Nathan D.M., Genuth S., Lachin J. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.
- Gibbons C.H., Freeman R. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy // *Ann. Neurol.* 2010. Vol. 67. № 4. P. 534–541.
- Ellenberg M. Diabetic neuropathic cachexia // *Diabetes*. 1974. Vol. 23. № 5. P. 418–423.
- Tesfaye S., Malik R., Harris N. et al. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis) // *Diabetologia*. 1996. Vol. 39. № 3. P. 329–335.
- Boulton A. Management of diabetic peripheral neuropathy // *Clin. Diabetes*. 2005. Vol. 23. № 1. P. 9–15.
- Burns T., Mauermann M.L. The evaluation of polynuropathies // *Neurology*. 2011. Vol. 76. № 7. Suppl. 2. P. S6–13.
- Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnosis criteria, estimation



- of severity, and treatment // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. № 10. P. 2285–2293.
25. DiPreta J.A. Outpatient assessment and management of the diabetic foot // *Med. Clin. North Am.* 2014. Vol. 98. № 2. P. 353–373.
 26. England J.D., Gronseth G.S., Franklin G. et al. Distal symmetric polyneuropathy. A definition for clinical research. Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation // *Neurology*. 2005. Vol. 64. № 2. P. 199–207.
 27. Vinik A., Nevoret M., Casellini C., Parson H. Diabetic neuropathy // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2013. Vol. 42. № 4. P. 747–787.
 28. Deli G., Bosnyak E., Pusch G. et al. Diabetic neuropathies: diagnosis and management // *Euroendocrinology*. 2013. Vol. 98. № 4. P. 267–280.
 29. Левин О.С. Принципы диагностики и лечения диабетической полиневропатии // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2011. № 2. С. 58–66.
 30. Beulens J.W., Hart H.E., Kuijs R. et al. Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin // *Acta Diabetol.* 2015. Vol. 52. № 1. P. 47–53.
 31. Malik R.A., Tesfaye S., Thompson S.D. et al. Endoneurial localisation of microvascular damage in human diabetic neuropathy // *Diabetologia*. 1993. Vol. 36. № 5. P. 454–459.
 32. Недосугова Л.В. Патогенез, клинические проявления, подходы к лечению диабетической полинейропатии // Медицинский совет. 2013. № 12. С. 43–49.
 33. Callaghan B.C., Cheng H.T., Stables C.L. et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments // *Lancet Neurol.* 2012. Vol. 11. № 6. P. 521–534.
 34. Данилов А.Б. Фармакотерапия болевого синдрома при диабетической полиневропатии // *Consilium Medicum*. 2006. Т. 8. № 9. С. 85–89.
 35. Callaghan B.C., Feldman E.L. Painful diabetic neuropathy: many similarly effective therapies with widely dissimilar costs // *Ann. Intern. Med.* 2014. Vol. 161. № 9. P. 674–675.
 36. Tesfaye S., Vileikyte L., Rayman G. et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011. Vol. 27. № 7. P. 629–638.
 37. Singh R., Kishore L., Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions // *Pharmacol. Res.* 2014. Vol. 80. P. 21–35.
 38. Строков И.А., Строков К.И., Албекова Ж.С. Взгляд невролога и эндокринолога на вопросы лечения диабетической полиневропатии // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2011. № 4. С. 34–41.
 39. Аметов А.С., Строков И.А., Самигуллин Р. Антиоксидантная терапия диабетической полиневропатии // *РМЖ*. 2005. Т. 13. № 6. С. 339–343.
 40. Балаболкин М.И., Креминская В.М., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами альфа-липовой кислоты // *Проблемы эндокринологии*. 2005. Т. 51. № 3. С. 22–32.
 41. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia*. 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.
 42. Reljanovic M., Reichel G., Rett K. et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy* // *Free Radic. Res.* 1999. Vol. 31. № 3. P. 171–179.
 43. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 3. P. 770–776.
 44. 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. № 11. P. 2365–2370.
 45. Аметов А.С., Строков И.А., Баринов А.Н. и др. Альфа-липовая кислота в лечении симптомной диабетической полиневропатии: Symptomatic Diabetic Neuropathy (SYDNEY) Trial // *Фарматека*. 2004. № 11. С. 69–73.
 46. Ziegler D., Schatz H., Conrad F. et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study) *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie* // *Diabetes Care*. 1997. Vol. 20. № 3. P. 369–373.

Неврология

Diabetic Polyneuropathy: from Theory to Practice

V.B. Sosina¹, V.V. Zakharov²

¹ City Clinical Hospital № 51, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Vladimir Vladimirovich Zakharov, zakharovenator@gmail.com

Diabetic neuropathy (DN) is a most common long-term complication of diabetes, which leads to poor quality of life and disability. This article presents literature data on the prevalence, pathogenesis, clinical features and predictors of DN. The recommendations for the prevention and treatment of DN are presented in accordance with the results of clinical studies in this area. The important role of antioxidants, including alpha-lipoic acid in the treatment of DN is shown.

Key words: diabetic neuropathy, diabetes mellitus, alpha-lipoic acid