



ФГБУ «Научный
центр неврологии
РАМН», Москва

Поражение нервной системы при сахарном диабете. Возможности патогенетической коррекции

К.В. Антонова

Адрес для переписки: Ксения Валентиновна Антонова, kseniya.antonova@mail.ru

Сахарный диабет (СД) ассоциируется с высокой частотой поражения как центральной, так и периферической нервной системы. Автор обобщил современные представления о патогенезе диабетической невропатии (ДН) и клинических проявлениях ее наиболее часто встречающихся форм. Профилактика и лечение ДН представляют сложную терапевтическую задачу. В данном обзоре акцент сделан на целесообразности применения антиоксидантов в качестве патогенетической терапии. Показано, что препараты альфа-липоевой кислоты способствуют уменьшению проявлений окислительного стресса при поражении нервной системы у больных СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая невропатия, окислительный стресс, альфа-липоевая кислота

Введение

Сахарный диабет (СД) – первое неинфекционное хроническое заболевание, о котором в резолюции 61-й Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций (ООН) от 20 декабря 2006 г. говорится как о всемирной угрозе [1]. Это связано с беспрецедентным ростом заболеваемости СД, смертность при котором в несколько раз превышает средние показатели по популяции, что приводит к колоссальным экономическим затратам и потерям трудовых ресурсов. Наблюдаемый в последние годы рост заболеваемости СД носит устойчивый характер, опережая самые пессимистичные прогнозы. Так, согласно опубликован-

ной в 2004 г. экспертной оценке, еще недавно называвшейся «неутешительной», число больных СД к 2030 г. должно было составить 366 млн. Однако, по данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF) [2], эта цифра была достигнута уже в 2011 г. Ситуация в нашей стране отвечает мировой тенденции – по числу больных СД Российская Федерация занимает 5-е место в мире.

С каждым годом увеличивается не только число людей, страдающих этим недугом, но и количество связанных с ним смертей. По данным IDF, за 2011 г. в мире умерло 4,6 млн больных СД, половина из них были моложе 60 лет,

в том числе 1,1 млн не достигли возраста 50 лет. В 2012 г. по причинам, связанным с СД, умерло уже 4,8 млн человек. Высокая смертность при СД обусловлена развитием его осложнений. Таким образом, меры, направленные на предотвращение и лечение осложнений СД, в конечном счете нацелены на решение глобальной задачи – сокращение смертности.

Классификация поражений нервной системы при СД

Возможности лечения СД за последние годы существенно расширились благодаря появлению новых классов препаратов, которые позволяют проводить эффективную и безопасную сахароснижающую терапию. Тем не менее во многом по причине отсутствия действенных превентивных мер остро встает проблема не только адекватной коррекции гликемии, но и предотвращения и лечения осложнений СД. Наряду с другими осложнениями СД структурные и функциональные изменения нервной системы играют роль фактора, ограничивающего качество и продолжительность жизни больных СД. В связи с этим тактика лечения поражений нервной системы при СД приобретает все большее значение.

У больных СД страдает не только центральная (ЦНС), но и пери-



ферическая нервная система. Существуют различные классификации поражения нервной системы при СД, основанные на анатомическом и патофизиологическом принципах, клинических характеристиках, на разделении симметричных и асимметричных форм невропатии.

Согласно модифицированной классификации Р. Thomas [3] выделяют следующие варианты невропатии:

- ✓ генерализованные симметричные полиневропатии:
 - сенсомоторная (хроническая);
 - сенсорная (острая);
 - гипергликемическая невропатия;
- ✓ автономная невропатия;
- ✓ фокальные и мультифокальные невропатии:
 - краниальные;
 - пояснично-грудная радикулоневропатия;
 - фокальные тоннельные невропатии;
 - проксимальная моторная невропатия (амиотрофия);
- ✓ хроническая воспалительная демиелинизирующая невропатия. Классификация диабетической невропатии (ДН) И.И. Дедова и соавт. [4] включает:
 - ✓ поражения ЦНС:
 - энцефалопатия;
 - миелопатия;
 - ✓ поражения периферической нервной системы:
 - диабетическая полиневропатия:
 - сенсорная форма (симметричная, несимметричная);
 - моторная форма (симметричная, несимметричная);
 - сенсомоторная форма (симметричная, несимметричная);
 - диабетическая мононевропатия (изолированное поражение проводящих путей черепных или спинномозговых нервов);
 - автономная (вегетативная) невропатия:
 - сердечно-сосудистая форма;
 - гастроинтестинальная форма;
 - урогенитальная форма;
 - бессимптомная гипогликемия;
 - другие формы.

Диабетическая невропатия – наиболее частое осложнение СД, поражающее до 50% больных СД как 1, так и 2 типа. Невропатия характеризуется прогрессивной потерей функции нервных волокон. Диабетическая периферическая невропатия определяется наличием симптомов и/или признаков дисфункции периферических нервов у пациентов с СД при исключении других причин [5]. Диагноз диабетической периферической невропатии может быть установлен только по результатам тщательного обследования пациента. У лиц с СД 1 типа симптомы диабетической периферической невропатии обычно появляются после многих лет заболевания. При СД 2 типа это осложнение может развиваться существенно быстрее – через несколько лет после диагностики СД, а в ряде случаев уже имеется в момент установления диагноза. Автономная невропатия также может возникнуть на этапе предиабета, в этом случае у больных отмечаются расстройства парасимпатической функции [6, 7]. Периферическая невропатия отмечается почти у половины (47%) пациентов с СД [8]. Невропатия выявляется у 7,5% пациентов в момент диагностики СД. Более половины случаев составляет дистальная симметричная полиневропатия, в остальных случаях регистрируются фокальные поражения [9–11].

Опубликованы данные о том, что у мужчин с СД 2 типа ДН может развиваться раньше, чем у женщин [12], а невропатическая боль чаще поражает женщин. Однако не все исследователи находят этому подтверждение [13].

Патогенез ДН

Патологический процесс при ДН неспецифичен. У больных отмечается дегенеративная аксонопатия, которая характеризуется дистальной атрофией и уменьшением крупных и мелких миелинизированных нервных фибрилл с их вторичной дегенерацией, наблюдаются фокальная и сегментарная демиелинизация, дегенерация

миелинизированных и немиелинизированных тонких волокон.

Патогенез ДН многофакторный. В настоящее время обсуждается роль следующих метаболических и сосудистых факторов в развитии этого осложнения СД:

- активизация полиолового пути, что ведет к аккумуляции сорбитола, фруктозы, уменьшению содержания миоинозитола, снижению активности мембранной Na^+/K^+ -АТФазы;
- эндоневральный микроваскулярный дефицит с развитием ишемии и гипоксии, образованием свободных радикалов (окислительный стресс), активизация ядерного фактора каппа В, увеличение активности протеинкиназы С и поли(АДФ-рибоза)-полимеразы;
- нарушения метаболизма омега-6 жирных кислот и простагландинов, что приводит к повреждениям мембранных структур нерва, микроваскулярным и гемореологическим нарушениям;
- дефицит нейротрофических факторов, таких как фактор роста нервов, нейротрофин-3, инсулиноподобный фактор роста, и нарушения аксонального транспорта;
- аккумуляция конечных продуктов избыточного гликирования в протеинах нерва и/или сосудистой стенки;
- иммунологические процессы с нарастанием системного воспаления и образованием аутоантител к волокнам блуждающего нерва (*n. vagus*), симпатическим ганглиям и мозговому веществу надпочечников [14–16].

Наличие невропатии серьезно снижает качество жизни пациентов. Более того, если первые симптомы могут быть весьма неприятны, то последующие осложнения, такие как невропатические язвы, аритмии, кишечная непроходимость, способны привести к ампутациям конечностей и даже к смерти пациентов. В связи с этим очень важно своевременно диагностировать ДН.

эндокринология



Диагностика диабетической периферической невропатии

Диагностика диабетической периферической невропатии включает определение невропатической симптоматики (положительной и отрицательной) при опросе и обследовании больного: оценку различных видов чувствительности (болевого, тактильной, вибрационной, чувства давления, холодовой, тепловой, проприоцепции), ахиллова и коленного рефлексов.

Для диагностики диабетической периферической невропатии применяют электрофизиологические методы исследования. В частности, для оценки состояния крупных миелинизированных нервных волокон проводят стимуляционную электромиографию (ЭМГ). Внедрение ЭМГ в практику врачей-эндокринологов позволило осуществлять дифференциальную диагностику диабетической периферической невропатии и других видов поражения периферических нервов на ранней (доклинической) стадии.

Отметим, что оценка проводящей функции нервов является эффективным неинвазивным методом диагностики диабетической периферической невропатии, используемым в большинстве клинических и эпидемиологических исследований. Такие методы, как биопсия икроножного нерва и биопсия кожи, позволяют оценить морфологическую картину повреждения тканей, что в ряде случаев бывает необходимо.

Конфокальная микроскопия – единственный неинвазивный метод оценки мелких немиелинизированных нервных волокон роговой оболочки и определения степени поражения периферической нервной системы. Этот чувствительный метод исследования позволяет проводить раннюю диагностику поражения мелких волокон. Важно, что корнеальные изменения согласуются с выраженностью поражения нервной системы, позволяют проводить оценку и мониторинг терапевтического воздействия [17].

Дистальная симметричная сенсомоторная полиневропатия

Наиболее распространенным вариантом поражения периферической нервной системы при СД является дистальная симметричная сенсомоторная полиневропатия (ДПН) – хроническое прогрессирующее заболевание, сопровождающееся повышенным риском смерти и снижением качества жизни [18, 19]. Самая распространенная его форма – хроническая сенсомоторная невропатия, для клинической картины данной формы характерна положительная неврологическая симптоматика (жжение, кинжальные боли, покалывания, гипералгезии и аллодинии), возникающая или усиливающаяся в ночное время или в состоянии покоя. Отрицательная симптоматика (онемение, утрата устойчивости при ходьбе) характерна для поздних стадий ДПН. Снижение проприоцептивной чувствительности и сенсорной иннервации мышц стопы в сочетании с повторяющейся малой травматизацией лежит в основе формирования невроостеоартропатии – стопы Шарко.

В результате выраженных нарушений функции нервов – в первую очередь невропатии, а также ишемии – развиваются тяжелые осложнения, в том числе синдром диабетической стопы. При тяжелой невропатии со снижением чувствительности стоп нарушение целостности кожи приводит к образованию язвенных дефектов. Согласно данным эпидемиологических исследований, в структуре всех ампутиаций нижних конечностей нетравматического характера доля больных СД составляет 50–70%. Среди патогенетических механизмов развития синдрома диабетической стопы наиболее значимыми являются дистальная сенсомоторная и автономная невропатия. Снижение чувствительности вследствие сенсорной невропатии, деформация стопы, обусловленная моторной невропатией, сухость кожи и нарушение кровообращения в системе артериовенозных шунтов являются основными со-

ставляющими невропатической формы синдрома диабетической стопы.

Диабетическая автономная невропатия

Поскольку ДН может манифестировать различными нарушениями: сенсорными, моторными или автономными, обследование больных должно быть направлено на выявление как ДПН, так и автономной невропатии (ДАН).

ДАН характеризуется полисимптомностью проявлений, что видно из классификации ее клинических форм по Р. Kempler (таблица) [20], и представляет собой одно из серьезных осложнений, которому зачастую не уделяется должного внимания. Наличие ДАН связано с риском ранней смерти. Физиологическая активность сердечно-сосудистой системы находится под контролем автономной нервной системы. Сердечно-сосудистая форма ДАН существенно увеличивает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний: относительный риск, по данным метаанализа 15 клинических исследований, составил 3,45% (95% доверительный интервал (ДИ) 2,66–4,47; $p < 0,001$) [21]. Сведения о частоте ДАН у больных СД, представленные разными авторами, сильно варьируют, что объясняется различиями между категориями обследованных пациентов и методами диагностики.

Диагностика сердечно-сосудистой формы ДАН проводится с использованием ряда тестов. Удлинение интервала QT связано с тяжестью ДАН и является фактором риска смерти при СД. На фоне ДАН может развиваться нарушение циркадной вариабельности симпатовагальной активности, приводящее к недостаточному ночному снижению артериального давления (АД). Оптимизировать гипотензивную терапию позволяет точное мониторирование АД.

Другим частым симптомом ДАН является эректильная дисфункция – один из факторов риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти. Это расстройство



определяется у 27% мужчин при диагностике СД [22], в связи с чем необходимо своевременное выявление его нейрогенной составляющей.

Гипергликемическая невропатия

Гипергликемическая невропатия характеризуется быстрообратимыми неврологическими нарушениями, состояние больного улучшается на фоне нормализации показателей гликемии.

Фокальные и мультифокальные невропатии

Тоннельные невропатии отмечаются в основном у лиц с СД 2 типа в пожилом и преклонном возрасте, чаще представлены невропатией запястного канала. Краниальные невропатии встречаются редко, в основном у лиц старческого возраста. Диабетическая амиотрофия проявляется одно- или двусторонней тяжелой болевой симптоматикой, сопровождающейся атрофией мышц бедра [23].

Диабетическая люмбосакральная радикулопатия

В отличие от ДПН диабетическая люмбосакральная радикулопатия не связана с длительностью заболевания СД и качеством гликемического контроля. При этой форме ДН в биоптатах обнаруживаются явления микроваскулитита [24], предположительно аутоиммунной этиологии.

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия

Подозрение на хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию может возникнуть при быстро прогрессирующей полиневропатии.

Поражение ЦНС при СД

При СД высока частота поражений не только периферической нервной системы, но и головного мозга. СД является фактором риска острых нарушений мозго-

вого кровообращения (ОНМК). Ежегодно в нашей стране регистрируется более 450 тысяч инсультов, при этом уровень смертности в остром периоде заболевания достигает 35%, а к концу первого года – 50%. В России проживает свыше 1 млн человек, перенесших инсульт, треть из которых составляют лица трудоспособного возраста; к труду возвращается только четверть из них [25]. Инсульт относится к основным причинам смерти больных СД, от ОНМК погибает около 20% лиц с СД [26]. Доказано, что наличие ДАН является независимым фактором риска развития инсульта, это может быть связано с поражением церебральных сосудов и нарушением регуляции церебрального кровотока у пациентов с ДАН [27].

Важным этапом «патобиохимического каскада» при цереброваскулярных заболеваниях является активизация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Известно несколько причин высо-

Таблица. Клиническая классификация диабетической автономной невропатии (ДАН) по P. Kempler [20]

Форма ДАН	Проявления
Сердечно-сосудистая	Тахикардия покоя, фиксированный ригидный сердечный ритм (синдром «денервации» сердца), аритмии, ортостатическая гипотония, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам, снижение толерантности к физической нагрузке, изменения электрокардиограммы (дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца T, псевдокоронарный подъем сегмента ST), остановка кровообращения, дисфункция левого желудочка, отечный синдром, внезапная смерть
Гастроинтестинальная	Вкусовая гиперсаливация, гипо- и атония желудка (гастропарез), атония пищевода, гипомоторика кишечника, функциональный гипоацидоз, рефлюкс-эзофагит, дисфагия, присоединение дисбактериоза («диабетическая энтеропатия»), диарея, атония желчного пузыря и дискинезия желчных путей со склонностью к холелитиазу, реактивный панкреатит, абдоминальный болевой синдром
Урогенитальная	Атония мочеочников и мочевого пузыря, рефлюкс и стаз мочи, склонность к развитию мочевой инфекции, эректильная дисфункция (около 50% больных СД), ретроградная эякуляция и нарушение болевой иннервации яичек, нарушение увлажнения влагалища
Нарушения системы дыхания	Апноэ, гипервентиляционный синдром, нарушение центрального контроля процессов дыхания, снижение выработки сурфактанта
Нарушение функции зрачка	Уменьшение диаметра зрачка, снижение или исчезновение спонтанных осцилляций зрачка, замедление реакции зрачка на свет, нарушение сумеречного зрения
Нарушение функции потовых желез	Дистальный гипо- и ангидроз, гипергидроз при приеме пищи
Нарушение терморегуляции	Субфебрильная температура
Невропатия мозгового слоя надпочечников	Бессимптомная гипогликемия
Другие нарушения функции эндокринной системы	Снижение скорости секреции и повышение порога для секреции контринсулярных гормонов, бессимптомная гипогликемия, нарушение секреции гастроинтестинальных гормонов, снижение реакции эндотелия на гормоны-регуляторы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на ортопробу и изменения артериального давления, нарушение адекватной секреции предсердного натрийуретического фактора
Диабетическая кахексия	Прогрессирующее истощение



кой чувствительности ткани мозга к окислительному стрессу. Составляя всего 2% от общей массы тела, мозг утилизирует 20–25% получаемого организмом кислорода. Превращение в супероксид-анион всего 0,1% этого количества крайне токсично для нейронов. Высокое содержание в мозговой ткани полиненасыщенных жирных кислот, фосфолипидов, являющихся субстратом ПОЛ, способствует большей интенсивности ПОЛ в нервной ткани, чем в любой другой. Кроме того, высокая концентрация ионов металлов с переменной валентностью, необходимых для функционирования ферментов и дофаминовых рецепторов, наряду с экспериментально доказанным низким уровнем активности антиоксидантных факторов в веществе мозга, способствует его ишемии. Согласно морфологическим исследованиям, в основе поражения головного мозга у больных СД 2 типа лежат макро- и микроангиопатии с вовлечением экстракраниальных и церебральных артерий крупного и мелкого калибра и нарушением микроциркуляции. Как известно, для СД характерно поражение мелких сосудов, особенно сетчатки, почек и мозга. Изменения, затрагивающие головной мозг, чаще всего локализуются в таламусе, внутренней капсуле и мосту мозга [28].

Поиск способов коррекции выявленных сосудистых нарушений у пациентов с СД обусловлен той ролью, которую играет окислительный стресс в развитии атеросклероза, острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, а также других осложнений СД. Для замедления прогрессирования сосудистого поражения головного мозга у больных СД 2 типа необходимы меры, направленные на коррекцию нарушений метаболизма (изменения жирового и углеводного обмена), инсулинорезистентности, а также гемореологии и гемостаза. Комплексное воздействие на основные звенья патогенеза позволит улучшить прогноз и качество жизни пациента. Помимо специфической терапии, па-

циентам с цереброваскулярными заболеваниями на фоне СД можно назначать препараты метаболического и антиоксидантного ряда, доказавшие свою эффективность.

Место препаратов альфа-липоевой кислоты в лечении больных СД с ДН

Основным методом профилактики и лечения ДН является достижение и длительное поддержание оптимального гликемического контроля. В клинической практике обеспечить идеальную компенсацию углеводного обмена в течение долгого времени можно лишь у небольшой части пациентов. Результаты проведенных ранее исследований показали, что для замедления прогрессирования ДПН недостаточно интенсификации терапии СД 2 типа или многофакторного воздействия, направленного на уменьшение сердечно-сосудистого риска [29–31]. Вопрос патогенетического лечения ДН остается нерешенным. Симптоматическая терапия, применяемая при ДПН, несомненно, улучшает качество жизни пациента, но не воздействует на патогенетические механизмы развития и прогрессирования этого осложнения. В целом терапия ДПН представляет определенные сложности для практических врачей [32].

Поскольку улучшение компенсации углеводного обмена до целевых значений у больных СД не сопровождается нормализацией окислительного статуса [33], считается целесообразным применение антиоксидантов в комплексном лечении СД [34].

Подход к лечению больных СД с поражением нервной системы должен учитывать коморбидные состояния. Важно не игнорировать такие факторы, как снижение массы тела, прекращение курения, контроль АД и коррекция дислипидемии [35].

Альфа-липоевая, или тиоктовая, кислота (АЛК), бенфотиамин, ацетил-L-карнитин и ряд других препаратов рассматриваются исследователями в качестве агентов, направленных на уменьшение про-

явлений окислительного стресса при поражении нервной системы. АЛК представлена в качестве кофактора в многоферментных комплексах и митохондриальных ферментах, катализирующих окислительное декарбоксилирование пирувата и других альфа-кетокислот. Активная форма тиоктовой кислоты является сильным восстановителем регенерирующих окисленных антиоксидантов, таких как аскорбат, глутатион, кофермент Q₁₀ и витамин E. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют в пользу эффективности АЛК при поражении нервной системы.

АЛК используется для лечения полиневропатии достаточно давно, но серьезный интерес к этому препарату возник в середине 90-х гг. прошлого века после публикации D. Ziegler и соавт. данных исследования ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy – Альфа-липоевая кислота при диабетической невропатии) [36]. Было показано, что АЛК оказывает отчетливый положительный дозозависимый эффект в отношении невропатической симптоматики при ДПН, а также нормализует окислительный статус у больных ДПН, способствует восстановлению баланса в про- и антиоксидантной системе, уменьшает проявления окислительного стресса, улучшает функциональное состояние периферических нервов [37]. АЛК уменьшает окислительный стресс, способна предотвратить образование конечных продуктов гликирования, усиливает выделение фактора роста нервов, увеличивает эндоневральный кровоток, что сопровождается значительным повышением скорости проведения по нервам. Применение АЛК снижает выраженность клинических проявлений ДПН у больных СД 1 типа; по данным ЭМГ, на фоне лечения препаратом улучшается скорость распространения возбуждения (СРВ) по нервам. Отмечается положительное влияние АЛК на вегетативную регуляцию сердечного ритма. АЛК также эффективна в лечении ДН с выраженным болевым



синдромом [38]. В исследовании ALADIN II [39] по данным ЭМГ показано увеличение СРВ по чувствительному нерву (*n. suralis*) у пациентов с СД 1 и 2 типа, принимавших АЛК, по сравнению с группой плацебо.

Данные об эффективности АЛК при ДПН неоднозначны, не все исследования подтверждают ее положительное действие. В исследовании симптоматической диабетической невропатии (SYDNEY) показано, что применение АЛК перорально в течение 5 недель способствовало существенному уменьшению невропатической боли по сравнению с плацебо [40]. В исследовании K.J. Ruhnau и соавт. продемонстрирована эффективность АЛК при трехнедельном приеме [41]. По некоторым данным, применение инъекционных форм АЛК способствует умеренному улучшению неврологических параметров [42].

Эффективность и безопасность АЛК продемонстрированы в проспективном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с параллельными группами NATHAN (Neurological Assessment of Thioctic Acid in Diabetic Neuropathy – Неврологическая оценка эффекта тиоктовой кислоты при диабетической невропатии), в которое было включено 460 пациентов с ДПН. Через 4 года было установлено, что прием 600 мг АЛК хорошо переносится и уменьшает неврологическую симптоматику и дефицит [43]. В ряде исследований доказана эффективность АЛК при лечении ДАН, ее сердечно-сосудистой формы и энтеропатии [44, 45]. В эксперименте показано, что АЛК обладает протективным эффектом в отношении шванновских клеток, уменьшая апоптоз в условиях гипергликемии [46].

Ряд авторов продемонстрировали, что уменьшение проявлений окислительного стресса при применении АЛК является эффективным средством для обеспечения нейропротекции при церебральной ишемии и поражении зрительного нерва [47, 48]. Установлена спо-

собность АЛК уменьшать объем зоны инфаркта и улучшать неврологическое функционирование в эксперименте при транзиторной фокальной ишемии в бассейне средней мозговой артерии [49].

По данным отечественных исследователей, при применении препарата тиоктовой кислоты (Берлитион®) регистрируется активизация процессов ПОЛ, отмечен нейропротективный эффект, связанный с предотвращением повреждающего воздействия свободных радикалов на клеточные мембраны и уменьшением выраженности окислительного стресса, что является патогенетическим обоснованием использования данного средства в качестве антиоксиданта при ишемическом поражении головного мозга [50]. В работе А.Б. Гехт описано исследование, в котором препарат Берлитион® изучался как антиоксидант для адъювантного лечения больных в восстановительном периоде после инсульта. Данной категории пациентов Берлитион® назначали в течение 16 недель перорально по 300 мг 2 раза в день или внутривенно капельно в суточной дозе 600 мг с последующим переходом на пероральный прием. В результате у пациентов, получавших наряду с традиционным лечением инсульта Берлитион®, через 16 недель наблюдения прирост баллов по оценочной шкале B. Lindmark был существенно и достоверно больше, чем в группе плацебо-контроля, причем результат оказался сравнимым в группах перорального и комбинированного применения препарата, что очень важно, так как в клинической практике удобство терапевтического режима имеет большое значение. Фармакоэкономический анализ исследования продемонстрировал, что стоимость одного балла прироста по шкале B. Lindmark была достоверно меньшей в группах пациентов, получавших Берлитион® [51]. Антиоксидантные эффекты АЛК не ограничиваются нервной системой. Известно, что АЛК играет

значимую роль в регуляции метаболических процессов в печени [52]. Как известно, СД зачастую сопутствует неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). А поскольку схемы медикаментозной терапии НАСГ только разрабатываются, больным рекомендованы препараты, обладающие мембраностабилизирующим и антиоксидантным свойством, в том числе и препараты АЛК.

Исходя из экспериментальных данных последнего десятилетия об эффективности АЛК в утилизации гидроксильных радикалов и повышении внутриклеточной концентрации витаминов Е, С, глутатиона, а следовательно, в обеспечении антиоксидантной защиты печени, С.Д. Подымова и соавт. изучали влияние препарата Берлитион® на течение НАСГ, в патогенезе которого нарушение ПОЛ играет важнейшую роль. В результате лечения у большинства больных отмечен положительный клинический эффект, в частности снижение показателей цитолиза и холестаза, уровня холестерина. Показатели трансаминаз на фоне проведенного лечения уменьшились в одинаковых пределах: активность аланинаминотрансферазы – в среднем в 1,68 раза, аспартатаминотрансферазы – в 1,6 раза [53]. Одним из побочных эффектов, наблюдаемых при приеме АЛК, может быть уменьшение уровня глюкозы крови, что способствует снижению потребности в интенсификации гипогликемического вмешательства и позволяет сократить дозу сахароснижающих средств. В ряде случаев целесообразно проведение контроля гликемии на фоне лечения АЛК для оценки необходимости коррекции фоновой терапии.

Сегодня такое показание к применению препаратов АЛК, как ДПН, зарегистрировано в Германии и во многих других европейских государствах [54]. Взрослым при ДПН обычно рекомендуется прием 600 мг АЛК (2 таблетки препарата Берлитион® 300) в сутки. При заболеваниях печени взрослым обычно назначают АЛК в дозе 600–1200 мг в сутки.

Эндокринология



При тяжелых заболеваниях рекомендуется начинать терапию с парентеральных форм препарата. В рекомендациях J. Shaker и M. Stevens [35] по лечению ДПН применение АЛК в дозе 600 мг в день охарактеризовано как оп-

тимальный «баланс между эффективностью и возможными побочными эффектами».

Таким образом, антиоксидант АЛК имеет широкий спектр показаний к применению при различных состояниях, связанных

с СД. Возможности нейро- и гепатопротекции без необходимости интенсификации гипогликемического вмешательства определяют преимущества назначения препаратов АЛК при осложнениях СД и коморбидных состояниях. ☼

Литература

1. Резолюция 61-й сессии Генеральной ассамблеи ООН № A/RES/61/225 от 20 декабря 2006 г.
2. IDF Diabetes Atlas. 5th edition., 2011.
3. *Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al.* Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. № 10. P. 2285–2293.
4. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Сахарный диабет. Руководство для врачей. М., 2003. 456 с.
5. *Boulton A.J., Malik R.A.* Diabetic neuropathy // *Med. Clin. North Am.* 1998. Vol. 82. № 4. P. 909–929.
6. *Wu J.S., Yang Y., Lin T. et al.* Epidemiological evidence of altered cardiac autonomic function in subjects with impaired glucose tolerance but not isolated impaired fasting glucose // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. № 10. P. 3885–3889.
7. *Putz Z., Tabák A.G., Tóth N. et al.* Noninvasive evaluation of neural impairment in subjects with impaired glucose tolerance // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. № 1. P. 181–183.
8. *Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L. et al.* The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study // *Neurology.* 1993. Vol. 43. № 4. P. 817–824.
9. *Perkins B.A., Olaleye D., Bril V.* Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy // *Diabetes Care.* 2002. Vol. 25. № 3. P. 565–569.
10. *Shaw J.E., Zimmet P.Z.* The epidemiology of diabetic neuropathy // *Diabetes Reviews.* 1999. Vol. 7. P. 245–252.
11. *Pirart J.* Diabetes mellitus and its degenerative complication: a prospective study of 4,400 patient observed between 1947 and 1973 // *Diabetes Care.* 1978. Vol. 1. P. 168–188.
12. *Aaberg M.L., Burch D.M., Hud Z.R., Zacharias M.P.* Gender differences in the onset of diabetic neuropathy // *J. Diabetes Complications.* 2008. Vol. 22. № 2. P. 83–87.
13. *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.
14. *Tomlinson D.R., Gardiner N.J.* Glucose neurotoxicity // *Nat. Rev. Neurosci.* 2008. Vol. 9. № 1. P. 36–45.
15. *Cameron N.E., Cotter M.A.* Pro-inflammatory mechanisms in diabetic neuropathy: focus on the nuclear factor kappa B pathway // *Curr. Drug Targets.* 2008. Vol. 9. № 1. P. 60–67.
16. *Ziegler D.* Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy // *Curr. Diabetes Rev.* 2011. Vol. 7. № 3. P. 208–220.
17. *Tavakoli M., Petropoulos I., Malik R.* Assessing corneal nerve structure and function in diabetic neuropathy // *Clin. Exp. Optom.* 2012. Vol. 95. P. 338–347.
18. *Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al.* Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28. № 4. P. 956–962.
19. *Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T. et al.* Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3 // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 31. № 3. P. 464–469.
20. *Kempler P.* Autonomic neuropathy: a marker of cardiovascular risk // *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2003. Vol. 3. № 2. P. 84–90.
21. *Maser R.E., Mitchell B.D., Vinik A.I., Freeman R.* The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. № 6. P. 1895–1901.
22. *Sairam K., Kulinskaya E., Boustead G.B. et al.* Prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in male erectile dysfunction // *BJU Int.* 2001. Vol. 88. № 1. P. 68–71.
23. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М., 2012.
24. *Tracy J.A., Engelstad J.K., Dyck P.J.* Microvasculitis in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy // *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 2009. Vol. 11. № 1. P. 44–48.
25. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика: Руководство для врачей / под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. 2-е изд. М., 2009. 281 с.
26. *Phipps M.S., Jastreboff A.M., Furie K., Kernan W.N.* The diagnosis and management of cerebrovascular disease in diabetes // *Curr. Diab. Rep.* 2012. Vol. 12. № 3. P. 314–323.
27. *Cohen J.A., Estacio R.O., Lundgren R.A. et al.* Diabetic autonomic neuropathy is associated with an increased incidence of strokes // *Auton. Neurosci.* 2003. Vol. 108. № 1–2. P. 73.
28. *Fisher C.M.* Lacunar infarcts. A review // *Cerebrovasc. Dis.* 1991. Vol. 1. № 6. P. 311–320.
29. *Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.
30. *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.
31. *Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O.* Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 6. P. 580–591.
32. *Ziegler D., Luft D.* Clinical trials for drugs against diabetic neuropathy: can we combine scientific needs with clinical practicalities? // *Int. Rev. Neurobiol.* 2002. Vol. 50. P. 431–463.
33. *Антонова К.В., Недосугова Л.В., Балаболкин М.И. и др.* Влияние компенсации углеводного обмена на свободно-



- радикальное окисление липопротеидов низкой плотности и активность ферментативной антиоксидантной защиты при сахарном диабете типа 2 // Проблемы эндокринологии. 2003. Т. 49. № 2. С. 51–54.
34. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г. и др. Антиоксидантная терапия диабета и его поздних осложнений: пособие для врачей. М., 2001. 24 с.
 35. Shakher J., Stevens M.J. Update on the management of diabetic polyneuropathies // Diabetes Metab. Syndr. Obes. 2011. Vol. 4. P. 289–305.
 36. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // Diabetologia. 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.
 37. Горбачева Ф.Е., Зиновьева О.Е., Мохова О.И., Абдулина О.В. Сравнительная оценка эффективности антиоксидантной терапии в лечении диабетической полиневропатии // Неврологический журнал. 2004. Т. 9. № 1. С. 36–39.
 38. Северина Т.И., Тарасов А.В., Трельская Н.Ю. и др. Результаты применения тиоктацида в лечении диабетической нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет. 2000. № 4. С. 33–35.
 39. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. a-Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: Current evidence from clinical trials // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 1999. Vol. 107. P. 421–430.
 40. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alphalipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.
 41. Ruhnau K.J., Meissner H.P., Finn R. et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy // Diabet Med. 1999. Vol. 16. № 12. P. 1040–1043.
 42. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // Diabet. Med. 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
 43. Ziegler D., Low P.A., Boulton A.J. et al. Effect of 4-year antioxidant treatment with alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy: The NATHAN 1 Trial [abstract] // Diabetes. 2007. Vol. 56. Suppl. 1. A2.
 44. Tankova T., Koev D., Dakovska L. Alpha-lipoic acid in the treatment of autonomic diabetic neuropathy (controlled, randomized, open-label study) // Rom. J. Intern. Med. 2004. Vol. 42. № 2. P. 457–464.
 45. 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) // Diabetes Care. 1997. Vol. 20. № 3. P. 369–373.
 46. Sun L.Q., Chen Y.Y., Wang X. et al. The protective effect of alpha lipoic acid on Schwann cells exposed to constant or intermittent high glucose // Biochem. Pharmacol. 2012. Vol. 84. № 7. P. 961–973.
 47. Rocamonde B., Paradells S., Barcia J.M. et al. Neuroprotection of lipoic acid treatment promotes angiogenesis and reduces the glial scar formation after brain injury // Neuroscience. 2012. Vol. 224. P. 102–115.
 48. Liu B., Ma X., Guo D. et al. Neuroprotective effect of alpha-lipoic acid on hydrostatic pressure-induced damage of retinal ganglion cells in vitro // Neurosci Lett. 2012. Vol. 526. № 1. P. 24–28.
 49. Clark W.M., Rinker L.G., Lessov N.S. et al. Efficacy of antioxidant therapies in transient focal ischemia in mice // Stroke. 2001. Vol. 32. P. 1000–1004.
 50. Соловьёва Э.Ю., Миронова О.П., Баранова О.А. и др. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная терапия при ишемии головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии. 2008. Т. 108. № 6. С. 37–42.
 51. Гехт А.Б. Лечение больных инсультом в восстановительном периоде // Consilium Medicum. 2000. Vol. 2. № 12. P. 521–525.
 52. Pessayre D., Mansouri A.M., Fromenty B. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. V. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. 2002. Vol. 282. № 2. P. G193–199.
 53. Подымова С.Д., Давлетшина И.В., Морозова Н.Ю. Применение альфа-липоевой кислоты (Берлитиона) у больных с хроническими заболеваниями печени // Клиническая фармакология и терапия. 2004. Т. 13. № 1. С. 62–64.
 54. Singleton J.R., Smith A.G. The diabetic neuropathies: practical and rational therapy // Semin. Neurol. 2012. Vol. 32. № 3. P. 196–203.

Nervous system involvement in diabetes: pathogenetic treatment

K.V. Antonova

Federal State Budgetary Institution 'Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences', Moscow

Contact person: Kseniya Valentinovna Antonova, kseniya.antonova@mail.ru

Diabetes mellitus is frequently associated with central and periphery nervous system disorders. The author discusses current concepts of pathogenesis of diabetic neuropathy (DN) and clinical manifestations of most common forms of DN. Prevention and treatment of DN may be complicated. Antioxidants are recommended for pathogenetic treatment of DN. Administration of alpha-lipoic acid is associated with decreased oxidative stress in diabetic patients with neuropathy.

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