



# Варианты диабетической автономной полинейропатии: возможные пути коррекции

А.В. Зиллов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** анализ распространенности диабетической полинейропатии (ДПН) с фокусом на автономной нейропатии.

**Основные положения.** ДПН является одним из наиболее частых поздних осложнений сахарного диабета (СД), она многогранна по своим клиническим проявлениям. Основные исследования по ДПН сосредоточены на изучении, профилактике и лечении болевого синдрома в рамках сенсорных и сенсорно-моторных нарушений, профилактике язвобразования и диабетической остеоартропатии. Вместе с тем различные формы диабетической автономной нейропатии (ДАН) либо до конца не изучены, либо не всегда входят в круг интересов клиницистов. Однако принципы профилактики и патогенетического воздействия при ДАН сходны с принципами, применяемыми в терапии других форм диабетической нейропатии. Нами описаны основные патогенетические звенья в развитии повреждения нервных волокон, клинические формы автономной нейропатии. Представлены основные исследования по применению  $\alpha$ -липоевой кислоты при СД.

**Заключение.** Препараты на основе  $\alpha$ -липоевой кислоты эффективно замедляют прогрессирование различных форм ДАН. Дозозависимое действие препаратов данной группы, адекватная длительность использования (не менее 3 месяцев в рамках курсового лечения), улучшение гликемического контроля у пациентов с СД — залог профилактики формирования и прогрессирования ДАН.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, диабетическая автономная полинейропатия,  $\alpha$ -липоевая кислота.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Зилова А.В. Варианты диабетической автономной полинейропатии: возможные пути коррекции. Доктор.Ру. 2021; 20(2): 60–66. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-60-66



## Autonomic Diabetic Polyneuropathy Variants: Possible Correction

A.V. Zilov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 8 Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow, Russian Federation 119991

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To analyse the incidence of polyneuropathy in diabetic patients focusing on autonomic neuropathy.

**Key Points.** Polyneuropathy is one of the most common delayed complications of diabetes mellitus (DM); the condition has numerous clinical aspects. Major polyneuropathy studies focus on assessment, prevention and management of pain caused by sensory and sensory-and-motor defects, prevention of ulceration and Charcot foot. At the same time, various autonomic neuropathy variants in diabetic patients have either been studied not thoroughly enough, or are outside of clinical interest. Still, prevention and pathogenic effect from autonomic neuropathy are similar to those used in other types of diabetic neuropathy. We describe major pathogenic links in nerve fibre damaging and clinical forms of autonomic neuropathy. Major studies of the use of  $\alpha$ -lipoic acid in DM are presented.

**Conclusion.**  $\alpha$ -lipoic acid medications are efficient in slowing down various forms of autonomic neuropathy. Dose-dependent action of these medications, adequate therapy duration (at least 3 months as a course of medication), improved glycaemic control in patients with DM are essential for autonomic neuropathy prevention and slowing down.

**Keywords:** diabetes mellitus; diabetic polyneuropathy; diabetic autonomic polyneuropathy;  $\alpha$ -lipoic acid.

**Conflict of interest:** The author declares that he does not have any conflict of interests.

**For citation:** Zilov A.V. Autonomic Diabetic Polyneuropathy Variants: Possible Correction. Doctor.Ru. 2021; 20(2): 60–66. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-60-66

Диабетическая полинейропатия (ДПН) — одно из наиболее распространенных осложнений СД. Термином «полинейропатия» описывают клинические состояния, обусловленные дистрофически-дегенеративными изменениями в строении и соответствующими нарушениями функции периферических соматических (чувствительных и двигательных) и вегетативных нейронов и возникающие чаще всего на фоне различных соматических заболеваний. Клинические проявления широко варьируют, и больной может наблюдаться у врачей разных специальностей — дерматологов, урологов, кардиологов, подиатров.

По мере углубления знаний о ДПН совершенствовались определение данного проявления СД при тесном сотрудничестве эндокринологов и невропатологов. Диагноз полинейропатии не может быть установлен без предварительного тщательного клинического обследования, при этом отсутствие симптомов не говорит об отсутствии полинейропатии, поскольку часто встречается бессимптомная полинейропатия. Диагноз ДПН правомочен при как минимум двух отклонениях (наличии симптомов, нарушении чувствительности, нервной проводимости; изменениях в количественных сенсорных или автономных тестах) [1].

Зиллов Алексей Вадимович — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии № 1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. <https://orcid.org/0000-0003-3494-8011>. E-mail: avzilov@hotmail.com

Исследования последних лет показывают, что факторами риска развития ДПН являются выраженность нарушений углеводного обмена, длительность СД, более старший возраст больных, полиморфизм генов ферментов антиоксидантной системы. Большие расхождения в распространенности ДПН (от 12% до 90%) объясняются различиями в методах ее выявления из-за отсутствия единых диагностических критериев [2]. В то же время четко установлено, что ДПН чаще наблюдается при СД 1 типа, и это позволяет считать данное заболевание самостоятельным фактором риска ДПН [3].

Мультивариантный анализ выявил следующие факторы риска: большая длительность СД, более высокий уровень гликированного гемоглобина, снижение содержания ЛПВП, курение, злоупотребление алкоголем, наличие выраженной нефропатии и пролиферативной ретинопатии. Различий по показателю роста и половой принадлежности не было.

### ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Патогенез ДПН сложен и является результатом взаимодействия многочисленных метаболических, средовых и генетических факторов. В настоящее время модель развития ДПН представляет собой многостадийный мультипатогенетический процесс [4]. Однако наиболее распространены следующие теории патогенеза поражения нервов при СД: теории полиол-сорбитолового шунта, недостаточности миоинозитола, эндоневральной микроангиопатии, оксидативного стресса и прямого глюкозотоксического действия.

Но основной установленный патогенетический фактор ДПН — гипергликемия. Как правило, выраженность полинейропатии нарастает с увеличением степени и длительности гипергликемии. Гипергликемия может приводить к повреждению нервной ткани за счет различных механизмов. Увеличение уровня глюкозы в крови, недостаток инсулина, С-пептида и вызванные этим нарушения метаболизма становятся пусковым механизмом патологического каскада. В основе патогенеза лежат нарушение метаболизма сорбитола, линоленовой кислоты и простагландинов, а также интраневрального кровообращения; хроническая ишемия нерва, развитие окислительного стресса, дисрегуляция продукции факторов роста, снижение активности нейрональной изоформы NO-синтазы, формирование конечных продуктов гликирования, активация протеинкиназы С и ядерного фактора транскрипции.

### ВАРИАНТЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Выделяют разные варианты ДПН, которые отличаются по клиническим проявлениям, патогенезу, гистологическим изменениям, течению, реакции на лечение, прогнозу [5, 6]. ДПН занимает первое место в структуре неврологических осложнений СД. Около 70% поражений периферической нервной системы приходится при этом заболевании на дистальную симметричную полинейропатию.

Существуют различные клинические классификации ДПН, например: 1) возвратная полинейропатия (гипергликемическая полинейропатия); 2) полинейропатия (дистальная сенсорная полинейропатия, автономная нейропатия); 3) очаговая полинейропатия (амиотрофия, краниальные мононейропатии, компрессионные нейропатии, торакоабдоминальная нейропатия, мононейропатии конечностей); 4) смешанные формы [7, 8]. В клинической практике мы встречаем и редкие формы. В частности, речь идет о фокальных нейропатиях.

Фокальные нейропатии представляют собой мононейропатии и тоннельные синдромы. Они возникают преимущественно

у лиц пожилого возраста, имеют быстрое и острое начало, сопровождаются выраженным болевым симптомом, боль самостоятельно проходит в течение 6–8 недель. Основной причиной развития данной нейропатии является инфаркт нервных пучков, связанных с тромботической обструкцией соответствующего интраневрального нерва [9]. Тоннельные нейропатии при СД включают поражения срединного, локтевого, лучевого, бедренного, перонеального, медиального и срединного подошвенного нервов. Развиваются они постепенно и имеют прогрессирующий характер [10].

Проксимальная моторная нейропатия относится к диффузным формам, ее называют также диабетической амиотрофией, диабетической нейропатической кахексией, бедренной нейропатией. Проявляется у лиц старческого возраста, характеризуется постепенным прогрессирующим началом с нарастанием болевого симптома в области бедер, ягодиц, сопровождается мышечной слабостью. Больным трудно вставать из положения сидя, при физикальном осмотре или при использовании метода вызванной перкуссии отмечаются спонтанные подергивания мышц бедер. Причиной проксимальной нейропатии становятся аутоиммунные нарушения, возрастает титр антител к нервным клеткам, развиваются воспалительные васкулиты, демиелинизирующая полинейропатия воспалительного характера [11].

Вышеуказанные формы, в первую очередь периферическую сенсорную или сенсорно-моторную форму ДПН, описывают достаточно регулярно, на сегодняшний день разработаны схемы симптоматической терапии (в первую очередь, борьбы с болью), по-прежнему широко обсуждается возможность патогенетического влияния, в том числе с использованием препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты (АЛК). Мы же сфокусируем внимание на проблеме автономной нейропатии и ее патогенетического лечения.

### АВТОНОМНАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Диабетическая автономная нейропатия (ДАН) является одним из самых серьезных и частых осложнений СД. Вовлечение в патологический процесс вегетативной нервной системы при СД происходит в 20–40% случаев. Соматическая нейропатия может встречаться без поражения автономных волокон, но не наоборот [12]. При обследовании 1171 пациента (647 с СД 1 типа, 524 с СД 2 типа) из диабетологических центров Германии, Австрии и Швейцарии аномальные показатели 2 и более из 6 тестов были у 25,3% больных СД 1 типа и у 34,3% с СД 2 типа, 3 и более из 6 — у 16,8% пациентов с СД 1 типа и у 22,1% с СД 2 типа. В результате распространенность ДАН у больных СД 1 типа составила 16,7% [13].

При проведении пробы с глубоким дыханием у подростков с ДПН отмечается снижение вариабельности сердечного ритма в сравнении с таковой в группе СД без ДПН и у здоровых лиц [14]. Исследователи обнаружили значимое уменьшение показателей вариабельности сердечного ритма у подростков с выраженной диабетической нефропатией по сравнению с параметрами пациентов с СД без нефропатии и участников контрольной группы [15].

Авторы из Польши также выявили снижение частотных показателей вариабельности сердечного ритма у молодых пациентов с СД по сравнению с таковыми у здоровых людей, однако показатели пробы Вальсальвы и с глубоким дыханием, хотя и различались между группами, оставались в пределах нормы [16].

Среди больных СД 1 типа, имеющих клинические симптомы поражения вегетативной нервной системы, изменения

выявлялись в 52–85% случаев в зависимости от метода исследования [17].

ДАН может носить и изолированный характер, а в значительном числе случаев предшествует развитию других сосудистых осложнений. Клиническая картина весьма вариабельна и зависит от того, какая висцеральная система вовлечена в патологический процесс, какой отдел вегетативной нервной системы преимущественно поражен.

ДАН проявляется тахикардией покоя, ортостатической гипотензией, явлениями гастропареза и дисфункцией различных отделов ЖКТ, эректильной дисфункцией (ЭД) и атонией мочевого пузыря, нарушением функции потоотделения, регуляции нервно-сосудистого тонуса; а также труднокомпенсируемым течением диабета, нарушением распознавания гипогликемических состояний.

Клинические симптомы вегетативной нейропатии служат неблагоприятным прогностическим признаком. Около 50% таких больных погибают через 2,5 года с момента появления клинической картины автономной нейропатии [18]. Но, несмотря на это, ДАН остается одним из плохо и несвоевременно распознаваемых и наименее изученных осложнений СД. Поражение органов и систем носит системный характер, поскольку автономная нервная система представлена повсеместно парасимпатическими и симпатическими отделами. Многие органы имеют двойную иннервацию. Наиболее значительные изменения связаны с поражением парасимпатического отдела нервной системы из-за блуждающего нерва как наиболее протяженного во всей автономной нервной системе и представляющего около 75% от всей парасимпатической активности нервной системы [19].

Основные функции вегетативной нервной системы рассматриваются в двух аспектах. Первый поддерживает постоянство внутренней среды организма (гомеостаз), второй — обеспечение вегетативной нервной системы различными формами деятельности. При этом вегетативный тонус и вегетативная реактивность дают представления о гомеостатических возможностях организма, а вегетативное обеспечение деятельности — об адаптивных механизмах [20].

Патогенез ДАН включает метаболический инсульт нервного волокна, снижение интраневрального кровообращения, аутоиммунные нарушения, недостаточность образования и выделения нейrogормональных факторов роста. В результате гипергликемии и избыточной продукции сорбитола происходят изменение соотношения NAD/NADH, угнетение продукции нейронального оксида азота, снижение интраневрального кровообращения [21]. Активация протеинкиназы С способствует уменьшению нейронального кровотока, что сопровождается хронической ишемией нерва [22].

Избыточная продукция оксида азота приводит к образованию пероксинитрита, индукции образования свободных радикалов и к повреждению нервных и эндотелиальных клеток [23]. Симпатические нервные волокна, воздействуя на периферический кровоток, регулируют артериальный тонус [24].

У больных с ДАН происходит аутосимпатэктомию, вызывающая потерю вазомоторного тонуса, увеличивающая кровоток и приводящая к раскрытию артериовенозных шунтов. В результате повышается давление в капиллярах и возникает нейропатический отек [12].

Большинство исследователей признают определенную последовательность в развитии поражения различных отделов вегетативной нервной системы. Сначала повреждается парасимпатическая иннервация сердца, что выражается в неадекватной реакции сердечной деятельности на сти-

муляцию. Основные характерные жалобы: головокружение, утомляемость, слабость, учащенное сердцебиение, боль в области шеи.

Часто первым ранним признаком ДАН является тахикардия покоя. ЧСС может не изменяться в ответ на нагрузки и не реагировать на введение атропина. Это нашло отражение в распространенном термине «фиксированный пульс». Развитие тахикардии покоя связывают с поражением в первую очередь блуждающего нерва с относительным преобладанием тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы. Увеличение в некоторых случаях ЧСС до 130 уд/мин рассматривается как следствие ранних стадий изолированного парасимпатического поражения [25, 26].

Позже появляются изменения симпатических нервных волокон сердца и сосудов, вследствие чего нарушается регуляция АД, меняются уровень активности симпатoadrenalовой системы, функция адренорецепторов [27].

Ортостатическая гипотензия определяется как падение АД (систолического > 20 мм рт. ст., диастолического > 10 мм рт. ст.) при изменении положения тела с горизонтального или сидячего в вертикальное в результате нарушения регуляции симпатической вазомоторной реакции со стороны паренхиматозных органов и сосудистой системы кожи.

У больных отсутствует компенсаторное повышение уровня норэпинефрина в ответ на изменение положения тела, ЧСС и сердечный выброс не увеличиваются в ответ на физическую нагрузку [28].

Клинические проявления ортостатической гипотензии могут иметь разную степень тяжести. В легких случаях вскоре после вставания появляются признаки предобморочного состояния (липотимии) — ощущение дурноты, головокружение, потемнение в глазах, шум в ушах, неприятные ощущения в области эпигастрия, отмечаются бледность кожных покровов, кратковременная постуральная неустойчивость. Длительность липотимии — 3–4 с. В более тяжелых случаях вслед за липотимией происходит обморок. Его длительность составляет 8–10 с. Во время обморока наблюдаются диффузная мышечная слабость, расширение зрачков, отведение глазных яблок кверху, нитевидный пульс, низкое АД (60–50/40–30 мм рт. ст. и ниже). При длительности обморока > 10 с возможно появление судорог, гиперсаливации, упускания мочи, крайне редко может иметь место прикус языка. Возможен летальный исход [29].

В проспективных исследованиях показано, что ОП инфаркта миокарда у больных СД и ДАН составляет соответственно 2,2 и 3,4 по сравнению с таковым в общей популяции пациентов без ДАН [30]. Следовательно, ДАН рассматривается как независимый фактор риска неблагоприятного прогноза.

Среди возможных причин высокой летальности больных с ДАН — кардиореспираторные нарушения, в частности снижение компенсаторных возможностей респираторных реакций в ответ на состояние гипоксии [31]. Некоторые исследования посвящены риску смерти у лиц с ДАН [32, 33].

При гастроинтестинальной форме ДАН имеют место:

- энтеропатия пищевода — нарушение перистальтики и атония пищевода сфинктера;
- диабетический гастропарез — необструктивное нарушение пропульсивной деятельности желудка, бради-/тахигастрия, пилороспазм;
- диабетическая диарея — нарушение перистальтики тонкого кишечника с развитием синдрома дисбактериоза или повышенной перистальтической активности, атония желчного пузыря.

В основном данный вариант ДАН развивается за счет поражения парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, представленной блуждающим нервом. При использовании радиоизотопной методики, дающей количественную характеристику нарушения перистальтики, выявляется задержка опорожнения желудка у 50% пациентов с длительным стажем болезни [34]. Диарея проявляется у 20% больных СД с ДАН [35]. Дисбактериоз (причина диареи) развивается в результате нарушения перистальтики тонкого кишечника, имеется интермиттирующее сочетание констипационного синдрома и диареи.

Диабетическая цистопатия — нейрогенное поражение мочевого пузыря, встречается у 37–50% пациентов с СД [36]. Поражение афферентных волокон снижает чувствительность мочевого пузыря. Заинтересованность парасимпатической иннервации приводит к уменьшению тонуса и слабости детрузора. Нарушение симпатических путей вызывает сфинктерные расстройства.

Эти изменения проявляются у больного клинической картиной атонии мочевого пузыря: натуживанием при мочеиспускании, большими перерывами между актами мочеиспускания, чувством неполного опорожнения мочевого пузыря. Может развиваться острая задержка мочи, часто сопровождающаяся восходящей инфекцией мочевых путей. Неполное опорожнение мочевого пузыря приводит к увеличению остаточного количества мочи, расширению мочеточников и гидронефрозу.

При данной патологии мочевого пузыря у пациентов высокий риск инфекции мочевыводящих путей, приводящий к пиелонефриту, способствует и прогрессированию диабетической нефропатии.

ЭД является одной из основных причин нарушений половой функции у мужчин, страдающих СД [37, 38]. Так, в одном из исследований нейрогенные нарушения половой функции выявлялись у 61,2% мужчин с СД [39]. A. Veves и соавт., обследовавшие значительное число больных с ЭД, показали, что у 27% из них нейропатия была единственной причиной нарушений половой функции, а у 38% сопутствовала васкулопатии [40]. Поскольку у мальчиков с СД достаточно высока распространенность задержки полового и физического развития, возникающая на фоне неудовлетворительной компенсации углеводного обмена в пубертатный период, нередки случаи, когда пациент с СД приходит к началу половой жизни уже с ЭД, что, естественно, крайне негативно отражается на его психическом состоянии. Частота развития ЭД находится в прямой зависимости не только от возраста больного, но и от длительности СД [41].

Одним из серьезных последствий ДАН у больных СД (особенно с длительным течением) является отсутствие ответной реакции на гипогликемию, при которой исчезают вегетативные симптомы, предупреждающие о гипогликемии. У таких больных необходима большая осторожность при проведении интенсивной терапии инсулином из-за опасности тяжелых гипогликемий, так как существуют и сопутствующие расстройства контррегуляции глюкозы.

Нарушение распознавания гипогликемии, как правило, имеет место при наличии проявлений ДАН, что стало основой для предположения об их взаимосвязи. Нарушение распознавания гипогликемии и неадекватная контррегуляция происходят вне зависимости от наличия и степени тяжести ДАН. Это связано с нарушением секреции катехоламинов, в первую очередь адреналина, вследствие ДАН и реакции на выброс адреналина в ответ на гипогликемию, т. е. отсутствием симпатoadrenalного ответа на гипогликемию. Показано прогрес-

сивное снижение продукции эпинефрина в ответ на гипогликемию у больных СД с индуцированной гипогликемией [42].

Непосредственно гипогликемическая реакция сопровождается отсутствием ответной симптоматической реакции, своеговременного выброса в кровь контринсулярных гормонов (глюкагона), что повышает риск гипогликемической комы.

Не исключено, что пациенты с проявлениями ДАН имеют высокий риск развития тяжелых гипогликемий, связанных с нарушением способности распознавания низкого уровня гликемии и контррегуляторного ответа [22].

## ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Достижение нормогликемии является основным направлением в профилактике любой формы ДПН. Так, в ходе исследования DCCT продемонстрировано значительное снижение частоты полинейропатии (на 64%), выявления нарушений проводимости по нервным волокнам (на 44%) и развития автономной дисфункции (на 53%) на фоне интенсивной инсулинотерапии через 5 лет наблюдения [43]. Следует помнить про наличие некоего «гликемического порога», преодоление которого запускает каскад патологических реакций и ведет к развитию и прогрессированию ДПН.

Важна не только степень гипергликемии, но и ее длительность. Поддержание нормогликемии в течение длительного времени у больных с выраженными проявлениями ДПН замедляет прогрессирование повреждения периферических нервов, что чрезвычайно ценно, но не способствует быстрой ликвидации проявлений ДПН.

Принципы терапии ДПН можно сформулировать следующим образом: 1) каузальное лечение, т. е. достижение больными СД состояния, максимально приближенного к нормогликемии; 2) патогенетическое лечение ДПН, основанное на современных представлениях о механизмах ее формирования; 3) симптоматическое лечение, например применение ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа при лечении нарушений эрекции; 4) профилактика поздних осложнений и исключение по возможности факторов риска их развития [44].

Среди исследований средств патогенетического лечения ДПН, в том числе и автономной формы, больше всего работ по изучению АЛК (тиоктовой кислоты). АЛК является соединением, играющим ключевую роль в системе антиоксидантной защиты. Липоевая кислота наряду с патогенетическим действием обладает достаточно выраженным симптоматическим эффектом, что также очень важно, поскольку отпадает необходимость одновременного назначения препаратов, действие которых направлено на устранение неврологической симптоматики.

АЛК — мощный липофильный антиоксидант, что определяет возможность ее терапевтического использования [45]. АЛК представляет собой рацемическую смесь R(+) и S(-) изомеров, плохо растворяющихся в воде и хорошо — в липофильных растворителях, что позволяет ей проникать через билипидный слой мембран в цитоплазму клеток. Вводимая в организм АЛК восстанавливается до дигидролипоевой кислоты, которая и обеспечивает основные терапевтические эффекты за счет своего антиоксидантного действия — уменьшения содержания свободных радикалов, в т. ч. супероксида.

Представляет интерес обзор рандомизированных клинических исследований, посвященных эффективности АЛК при ДПН. В исследовании ALADIN (AlphaLipoic Acid in Diabetes Neuropathy) изучались эффективность и безопасность 3-недельных внутривенных инфузий АЛК у 328 пациентов

с СД 2 типа [46]. При этом больные были рандомизированы на 4 группы согласно вводимой дозе препарата (1200 мг/сут, 600 мг/сут, 100 мг/сут) или плацебо. Динамику неврологических симптомов (боли, жжения, парестезий, онемения) оценивали по Общей шкале неврологических симптомов (Total Symptoms Score, TSS) исходно, на 2-й, 5-й, 8-й, 12-й, 15-й и 19-й день лечения. В исследовании применяли Гамбургский опросник по болевому синдрому (Hamburg Pain Adjective List), а также Шкалу неврологических расстройств (Neuropathy Disability Score, NDS) до начала исследования и на 19-й день.

Согласно протоколу, 260 пациентов с СД полностью завершили курс лечения и обследования (n = 65, 1200 мг/сут; n = 63, 600 мг/сут; n = 66, 100 мг/сут; n = 66, плацебо). Существенных различий между группами в уровне гликированного гемоглобина не было. В то же время отмечено снижение числа баллов по TSS: в группе 1200 мг — на 58,6%, в группе 600 мг — на 63,5%, в группе 100 мг — на 43,2%, в группе плацебо — на 38,4% (для сравнения АЛК 1200 мг и плацебо  $p = 0,003$ , для сравнения АЛК 600 мг и плацебо  $p < 0,001$ ).

Ответная реакция на лечение, оцениваемая как улучшение показателей TSS не менее чем на 30%, наблюдалась у 70,8% больных в группе 1200 мг, у 82,5% в группе 600 мг, у 65,2% в группе 100 мг, у 57,6% в группе плацебо (для сравнения АЛК 600 мг и плацебо  $p = 0,002$ ).

Частота побочных эффектов составила в группе АЛК 1200 мг 32,6%, АЛК 600 мг — 18,2%, АЛК 100 мг — 13,6%, в группе плацебо — 20,7%.

Данное исследование показало, что кратковременная (в течение 3 недель) внутривенная инфузионная терапия 600 мг АЛК позволила более значительно, чем плацебо и 100 мг АЛК, снизить интенсивность неврологической симптоматики. А применение дозы препарата 1200 мг сопровождается более высокой частотой побочных эффектов.

В то же время возник ряд вопросов, связанных с долгосрочностью действия препарата. Не были проведены электрофизиологические исследования, которые позволили бы объективно оценить состояние периферической нервной системы. Исследователи объясняют это краткосрочностью проводимого лечения, отсутствием корреляции между интенсивностью болевых ощущений и данных о скорости распространения возбуждения по нерву [47].

Эффективность и безопасность АЛК оценивалась в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie). В нем принимали участие пациенты с СД 2 типа и проявлениями кардиоваскулярной формы автономной нейропатии [48]. Больные были рандомизированы на две группы: 39 человек получали 800 мг/сут АЛК (по 200 мг 4 раза в день), 34 пациента составили группу плацебо. Период наблюдения и лечения — 4 месяца. Среди оцениваемых параметров следует отметить коэффициент вариации, интервал QTc, спектральный (0,050,15 Гц) и высокочастотный (0,150,5 Гц) анализ. Семнадцать больных выбыли из исследования (10 из группы АЛК и 7 из группы плацебо), также 3 пациента выбыли из-за развития побочных явлений (1 из группы АЛК, 2 из группы плацебо).

Основные клинические параметры (уровень гликированного гемоглобина, АД и ЧСС) в группах существенно не различались, и за время наблюдения они значимо не менялись. Получены положительные результаты по коэффициенту вариации и другим параметрам, отражающим автономную функцию сердца, однако не отмечена динамика по интервалу QT на ЭКГ.

Целью другого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования стала оценка эффективности и безопасности длительного (в течение 6 месяцев) лечения больных СД 2 типа с ДПН [48]. В данном исследовании пациентов рандомизировали на следующие группы: группа 1 (n = 67) получала лечение внутривенными инфузиями 600 мг в день АЛК в течение 3 недель, затем 600 мг препарата 3 раза в день внутрь в течение 6 месяцев; группа 2 (n = 174) — 600 мг АЛК в/в в течение 3 недель, затем плацебо в течение 6 месяцев; группа 3 (n = 168) — в/в плацебо в течение 3 недель, затем плацебо внутрь в течение 6 месяцев. Исходно существенных различий в демографических параметрах, а также в уровне гликированного гемоглобина между группами не было.

Результаты данного исследования показали существенную разницу в показателях, характеризующих функцию нерва, в то же время отсутствовали значительные различия, по данным TSS, между всеми тремя группами. Не было также различий между группами в частоте побочных эффектов.

На основании этого исследования можно сделать следующие выводы: длительное применение препарата АЛК сопровождалось снижением выраженности проявлений неврологических нарушений без существенного влияния на симптомы, связанные с ДПН. В ходе исследования показан достаточно высокий уровень безопасности препарата.

В настоящее время в Российской Федерации широко распространены различные препараты АЛК. Одним из таких препаратов является Тиолепта®, выпускаемая как в виде таблетированных форм 300 мг и 600 мг, так и в виде раствора для инфузий. Тиолепта успешно применяется в России более 9 лет, она показала высокую эффективность у пациентов с ДПН [49]. Как и другие формы АЛК, препарат дает упомянутый выше нейротропный эффект (улучшение аксонального транспорта, уменьшение влияния свободных радикалов и т. д.), положительно влияет на энергетический метаболизм, обмен глюкозы и липидов, оказывает цитопротективное действие (стабилизация митохондриальных мембран, увеличение эндоневрального кровотока). После прекращения приема препарата Тиолепта его эффект сохраняется не менее 3 месяцев. Он хорошо переносится и имеет высокую степень безопасности [49].

Курс терапии препаратами АЛК следует начинать с 600 мг в/в капельно в течение 15 дней с дальнейшим переходом на пероральные формы 600 мг 1 раз в день до еды длительностью не менее 1–2 месяцев. Для закрепления эффекта целесообразно неоднократно повторение курсов через 3–6 месяцев.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диабетическая полинейропатия (ДПН) является одним из наиболее частых поздних осложнений СД, она многогранна по своим клиническим проявлениям, затрагивает все без исключения органы и системы человеческого организма. Основные исследования по ДПН сосредоточены на изучении, профилактике и лечении болевого синдрома в рамках сенсорных и сенсорно-моторных нарушений, профилактике язвообразования и диабетической остеоартропатии. Вместе с тем очевидно, что различные формы диабетической автономной нейропатии (ДАН) либо до конца не изучены, либо не всегда входят в круг интересов клиницистов. Хотелось бы отметить, что принципы профилактики и патогенетического воздействия при ДАН сходны с принципами, применяемыми в терапии других форм диабетической нейропатии, а препараты на основе  $\alpha$ -липоевой кислоты эффективно замедляют прогрессирование различных форм ДАН.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) Research Group; Nathan D.M., Genuth S., Lachin J. et al. 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; 329(14): 977–86. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401
2. Дедов И.И., Петеркова В.А., Болотская Л.Л. и др. Осложнения сахарного диабета 1 типа и пути решения проблемы. Сахарный диабет. 1999; 3: 2–6. [Dedov I.I., Peterkova V.A., Bolotskaya L.L. et al. Complications of type 1 diabetes mellitus and remedies. *Diabetes Mellitus.* 1999; 3: 2–6. (in Russian)]
3. Dyck P.J., Litchy W.J., Lehman K.F. et al. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology.* 1995; 45(6): 1115–21. DOI: 10.1212/wnl.45.6.1115
4. Sima A.A.F., Thomas P.K., Ishii D. et al. Diabetic neuropathies. *Diabetologia.* 1997; 40(suppl.): B74–7. DOI: 10.1007/BF03168192
5. Левин О.С. Полинейропатия. Клиническое руководство. М.: МИА; 2006: 161–221. [Levin O.S. Polyneuropathy. *Clinical guidelines.* М.: МИА; 2006: 161–221. (in Russian)]
6. Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M. et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complication Study. *Diabetologia.* 1996; 39(11): 1377–84. DOI: 10.1007/s001250050586
7. Thomas P.K. Nerve biopsy. *Diabet. Med.* 1997; 14(5): 345–6. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199705)14:5<345::AID-DIA381>3.0.CO;2-B
8. Sindrup S.H., Bjerre U., Dejgaard A. et al. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1992; 52(5): 547–52. DOI: 10.1038/clpt.1992.183
9. 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; 43(4): 817–24. DOI: 10.1212/wnl.43.4.817
10. Vinik A.I., Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin. J. Med.* 2001; 68(11): 928–30, 932, 934–44. DOI: 10.3949/ccjm.68.11.928
11. Sandstorm J., Nilsson P., Karlsson K. et al. 10-fold increase in human plasma extracellular superoxide dismutase content caused by a mutation in the heparin-binding domain. *J. Biol. Chem.* 1994; 269(29): 19163–6.
12. Lunetta M., Le Moli R., Grasso G. et al. A simplified diagnostic test for ambulatory screening of peripheral diabetic neuropathy. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1998; 39(3): 165–72. DOI: 10.1016/s0168-8227(98)00005-9
13. O'Hare J.A., Abuaisa F., Geoghegan M. Prevalence and forms of neuropathic morbidity in 800 diabetics. *Ir. J. Med. Sci.* 1994; 163(3): 132–5. DOI: 10.1007/BF02965972
14. Rolfs A., Schuller I., Finckh U. et al. PCR: Clinical diagnosis and research. Berlin — Heidelberg: Springer-Verlag; 1992. XIX, 367 p.
15. Feldman E.L., Stevens M.J., Thomas P.K. et al. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 1994; 17(11): 1281–9. DOI: 10.2337/diacare.17.11.1281
16. Burak W., Grzeszczak W., Bujak-Rosenbeiger E. Diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in young patients with diabetes mellitus type 1. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2000; 103(5–6): 235–9.
17. Королева Е.А., Бондарь И.А., Климонтов В.В. и др. Анализ вариативности сердечного ритма в ранней диагностике и оценке тяжести диабетической автономной нейропатии. В кн.: Материалы Всероссийской конференции «Компенсаторно-приспособительный процесс: фундаментальные и клинические аспекты». Новосибирск; 2002: 146–7. [Koroleva E.A., Bondar I.A., Klimontov V.V. et al. Analysis of heart rate variability in early diagnosis and severity assessment of diabetic autonomic neuropathy. In: *Proceedings of the All-Russia Conference "Compensatory-adaptive process: Fundamental and clinical aspects."* Novosibirsk; 2002: 146–7. (in Russian)]
18. Linn T., Ortac K., Laube H. et al. Intensive therapy in adult insulin-dependent diabetes mellitus is associated with improved insulin sensitivity and reserve: a randomized, controlled, prospective study over 5 years in newly diagnosed patients. *Metabolism.* 1996; 45(12): 1508–13. DOI: 10.1016/s0026-0495(96)90180-8
19. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspect. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2008; 24(suppl.1): S52–7. DOI: 10.1002/dmrr.817
20. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В. и др.; Вейн А.М., ред. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. М.: МИА; 2003. 749 с. [Vein A.M., Voznesenskaya T.G., Vorobieva O.V. et al.; Vein A.M., ed. *Autonomic disturbances: clinical presentation, diagnosis and management.* М.: МИА; 2003. 749 p. (in Russian)]
21. Harris M., Eastman R., Cowie C. Symptom of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes Care.* 1993; 16(11): 1446–52. DOI: 10.2337/diacare.16.11.1446
22. Галстян Г.Р. Диабетическая нейропатия: этиология, патогенез, особенности клинического течения и лечения: Дис. ... докт. мед. наук. М.; 2006: 42–3. [Galstyan G.R. *Diabetic neuropathy: aetiology, pathogenesis, clinical presentation, and management: Doctoral Thesis.* М.; 2006: 42–3. (in Russian)]
23. Jamali R., Mohseni S. Differential neuropathies in hyperglycemic and hypoglycemic diabetic rats. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2006; 65(12): 1118–25. DOI: 10.1097/01.jnen.0000248546.13176.d4
24. Coffman J.D. Total and nutritional blood flow in the finger. *Clin. Sci.* 1972; 42(3): 243–50. DOI: 10.1042/cs0420243
25. Kihara M., Low P.A. Impaired vasoreactivity to nitric oxide in experimental diabetic neuropathy. *Exp Neurol.* 1995; 132(2): 180–5. DOI: 10.1016/0014-4886(95)90023-3
26. Sumner C.J., Sheth S., Griffin J.W. et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology.* 2003; 60(1): 108–11. DOI: 10.1212/wnl.60.1.108
27. Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q. J. Med.* 1980; 49(193): 95–108.
28. Hilz M.J., Axelrod F.B., Hermann K. et al. Normative values of vibratory perception in 530 children, juveniles and adults aged 3–79 years. *J. Neurol. Sci.* 1998; 159(2): 219–25. DOI: 10.1016/s0022-510x(98)00177-4
29. Raccach D., Fabreguettes C., Azulay J.P. et al. Erythrocyte Na(+)-K(+)-ATPase activity, metabolic control, and neuropathy in IDDM patients. *Diabetes Care.* 1996; 19(6): 564–8. DOI: 10.2337/diacare.19.6.564
30. Valk G.D., De Sonnaville J.J., Van Houtum W.H. et al. The assessment of diabetic polyneuropathy in daily practice: reproducibility and validity of Semmes Weinstein monofilaments and clinical neurological examination. *Muscle Nerve.* 1997; 20(1): 116–18. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(199701)20:1<116::aid-mus19>3.0.co;2-2
31. Paisley A.N., Abbott C.A., van Schie C.H.M. et al. A comparison of the Neuropen against standard quantitative sensory threshold measures for assessing peripheral nerve function. *Diabet. Med.* 2002; 19(5): 400–5. DOI: 10.1046/j.1464-5491.2002.00706.x
32. Faulkner M.S., Hathaway D.K., Milstead E.J. et al. Heart rate variability in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Nurs. Res.* 2001; 50(2): 95–104. DOI: 10.1097/00006199-200103000-00005
33. Riihimaa P.H., Suominen K., Tolonen U. et al. Peripheral nerve function is increasingly impaired during puberty in adolescent with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2001; 24(6): 1087–92. DOI: 10.2337/diacare.24.6.1087
34. Lesser H., Sharma U., LaMoreaux L. et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2004; 63(11): 2104–10. DOI: 10.1212/01.wnl.0000145767.36287.a1
35. Vinik A.I., Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med. Clin. N. Am.* 2004; 88(4): 947–99. DOI: 10.1016/j.mcna.2004.04.009
36. Esposito C., Gerlach H., Brett J. et al. Endothelial receptor-mediated binding of glucose modified albumin is associated with increased monolayer permeability and modulation of cell surface coagulant properties. *J. Exp. Med.* 1992; 170(4): 1387–407. DOI: 10.1084/jem.170.4.1387
37. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid:

- the SYDNEY trial. *Diabetes Care*. 2003; 26(3): 770–6. DOI: 10.2337/diacare.26.3.770
38. Orchard T.J., Forrest K.Y., Kuller L.H. et al. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-years incidence data from the Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complication Study. *Diabetes Care*. 2001; 24(6): 1053–9. DOI: 10.2337/diacare.24.6.1053
  39. Yarnitsky D., Sprecher E., Zaslansky R. et al. Heat pain thresholds: normative data and repeatability. *Pain*. 1995; 60(3): 329–32.
  40. Veves A., Backonja M., Malik R.A. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options. *Pain Med*. 2008; 9(6): 660–74. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2007.00347.x
  41. Vinik A., Pittenger G., Anderson A. et al. Topiramate improves C-fiber neuropathy and features of the dysmetabolic syndrome in type 2 diabetes. In: Program and abstracts of the 63rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 13–17, 2003. New Orleans, Louisiana. Abstract A130.
  42. Bottini P., Boschetti E., Pampanelli S. et al. Contribution of autonomic neuropathy to reduced plasma adrenaline responses to hypoglycemia in IDDM: evidence for a nonselective defect. *Diabetes*. 1997; 46(5): 814–23. DOI: 10.2337/diab.46.5.814
  43. Dyck P.J. Severity and staging of diabetic polyneuropathy. In: Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A. et al., eds. *Textbook of diabetic neuropathy*. Stuttgart: Thieme; 2003: 170–5.
  44. Otto M., Bak S., Bach F.W. et al. Pain phenomena and possible mechanism in patients with painful polyneuropathy. *Pain*. 2003; 101(1–2): 187–92. DOI: 10.1016/s0304-3959(02)00313-5
  45. Page M.M., Watkins P.J. Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. *Lancet*. 1978; 1(8054): 14–16. DOI: 10.1016/s0140-6736(78)90360-4
  46. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1999; 107(7): 421–30. DOI: 10.1055/s-0029-1212132
  47. Ziegler D. Diagnosis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet. Med*. 1996; 13(suppl.1): S34–8.
  48. 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; 20(3): 369–73. DOI: 10.2337/diacare.20.3.369
  49. Строчков И.А., Фокина А.С. Тиоленпта уменьшает позитивную нейропатическую симптоматику при диабетической полинейропатии — исследование «Этика». *Медицинский совет*. 2012; 4: 60–5. [Strokov I.A., Fokina A.S. Thiolepta reduces positive neuropathic symptoms in diabetic polyneuropathy: studies of ethics. *Medical Council*. 2012; 4: 60–5. (in Russian)] ■

Поступила / Received: 23.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 21.04.2021

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

АГ	— артериальная гипертензия	НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
АД	— артериальное давление	ОР	— относительный риск
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
АСТ	— аспаратаминотрансфераза	РНК	— рибонуклеиновая кислота
АТФ	— аденозинтрифосфат	СД	— сахарный диабет
в/в	— внутривенно	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
в/м	— внутримышечно	ТЗ	— трийодтиронин
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	Т4	— тироксин
ДИ	— доверительный интервал	ТТГ	— тиреотропный гормон
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ФНО	— фактор некроза опухоли
ИЛ	— интерлейкин	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ИМТ	— индекс массы тела	ЦНС	— центральная нервная система
ИФН	— интерферон	ЧСС	— частота сердечных сокращений
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности	СРБ	— С-реактивный белок
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности	Ig	— иммуноглобулин
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма		