

Роль патогенетической терапии при диабетической полиневропатии

Искра Д.А.¹, Ковальчук В.В.², Баранцевич Е.Р.³

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²Центр медицинской реабилитации СПб ГБУЗ «Городская больница №38 им. Н.А. Семашко», Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург
¹Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; ²Россия, 196602, Санкт-Петербург, г. Пушкин, Госпитальная ул., 7/2 литер А; ³Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

В качестве патогенетической терапии диабетической полиневропатии (ДПН) в нашей стране широко используются препараты α -липоевой кислоты.

Цель исследования — сравнение эффективности и безопасности применения пероральных и инъекционных форм препарата α -липоевой кислоты при ДПН.

Пациенты и методы. В исследование было включено 47 больных с верифицированным диагнозом ДПН, которые были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 23 пациента (10 мужчин и 13 женщин, средний возраст — $62,9 \pm 7,5$ года), во 2-ю — 24 пациента (9 мужчин и 15 женщин, средний возраст — $65,5 \pm 7,9$ года). Все пациенты получали Берлитион: 1-я группа — внутривенно по 600 мг в течение 14 дней, затем внутрь по 600 мг еще 16 дней; 2-я группа — внутрь по 600 мг в течение 30 дней. Результаты терапии оценивали с помощью цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ), шкалы оценки невропатической боли DN4 и шкалы неврологических симптомов NSS, данных электронейромиографии (ЭНМГ).

Результаты и обсуждение. Была установлена хорошая переносимость Берлитиона. Ни в одном случае не было выявлено нежелательных реакций и не возникло необходимости в отмене данного препарата. На 21-й день терапии определялись статистически значимые различия по показателям интенсивности боли (ЦРШ) у пациентов 1-й группы ($p < 0,05$), у части из них ($n=8$) определялась положительная динамика клинических показателей в виде уменьшения выраженности гипестезии. В обеих группах была выявлена тенденция к улучшению параметров ЭНМГ в виде некоторого нарастания скорости распространения возбуждения и амплитуды М-ответов, однако эти изменения не достигали уровня статистически значимых. В то же время у 6 из 8 пациентов 1-й группы с положительной динамикой клинических показателей описанные изменения ЭНМГ коррелировали с уменьшением выраженности гипестезии. Достоверных изменений по шкале NSS через 3 нед терапии выявлено не было. К 30-му дню лечения статистически значимые изменения показателей интенсивности боли по сравнению с первоначальными значениями, но без достоверных межгрупповых различий были зафиксированы в обеих группах.

Заключение. Таким образом, Берлитион продемонстрировал свою эффективность в обеих группах пациентов, но в группе ступенчатой терапии положительный эффект наступал на 1 нед раньше. Отмечается целесообразность длительного (>1 мес) применения данного препарата при ДПН.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия; болевой синдром; сахарный диабет; α -липоевая кислота.

Контакты: Виталий Владимирович Ковальчук; vikoval67@mail.ru

Для ссылки: Искра ДА, Ковальчук ВВ, Баранцевич ЕР. Роль патогенетической терапии при диабетической полиневропатии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):44–50. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-44-50

Role of pathogenetic therapy for diabetic polyneuropathy

Iskra D.A.¹, Kovalchuk V.V.², Barantsevich E.R.³

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ²Saint Petersburg Center of Medical Rehabilitation, N.A. Semashko City Hospital Thirty-Eight, Saint Petersburg; ³Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg
¹2, Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia; ²7/2, Gospitalnaya St., liter A, Town of Pushkin, Saint Petersburg 196602, Russia; ³6-8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia

In our country, alpha-lipoic acid is widely used as a pathogenetic therapy for diabetic polyneuropathy (DPN).

Objective: to compare the efficiency and safety of using oral and injectable α -lipoic acid for DPN.

Patients and methods. The investigation enrolled 47 patients with a verified diagnosis of DPN, who were divided into two groups. Group 1 included 23 patients (10 men and 13 women; mean age, 62.9 ± 7.5 years), Group 2 consisted of 24 patients (9 men and 15 women, mean age, 65.5 ± 7.9 years). All the patients used Berlithione: Group 1 received its intravenous doses of 600 mg for 14 days, then oral ones of 600 mg for other 16 days; Group 2 took oral doses of 600 mg for 30 days. The therapy results were assessed using the digital rating scale (DRS), the Douleur Neuropathique 4 (DN4) neuropathic pain rating scale, and the neurological soft signs (NSS), and electroneuromyography (ENMG) data.

Results and discussion. Berlithione was found to have a good tolerability. No adverse reactions were detected in any case; and there was no need to discontinue this drug. On day 21 of therapy, there were statistically significant differences in the indicators of pain intensity on DRS in Group

1 patients ($p < 0.05$), some of them ($n = 8$) had positive clinical changes as a reduction in the severity of hypesthesia. Both groups showed a tendency to improve ENMG parameters as a certain increase in excitation propagation velocity and M-response amplitude; however, these changes did not reach a statistical significance level. At the same time, in 6 out of the 8 patients in Group 1 with positive clinical changes, the described ENMG changes correlated with a reduction in the severity of hypesthesia. There were no significant changes on the NSS scale after 3 weeks of therapy. On day 30 of treatment, both groups were recorded to have statistically significant changes in pain intensity measures versus the baseline values, but no significant inter-group differences.

Conclusion. Thus, Berlithione demonstrated its efficacy in both patient groups, but its positive effect occurred 1 week earlier in the step therapy group. It is noted that it is expedient to use this drug long (> 1 month) for DPN.

Keywords: diabetic polyneuropathy; pain syndrome; diabetes mellitus; α -lipoic acid.

Contact: Vitaly Vladimirovich Kovalchuk; vikoal67@mail.ru

For reference: Iskra DA, Kovalchuk VV, Barantsevich ER. Role of pathogenetic therapy for diabetic polyneuropathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):44–50. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-44-50

Диабетическая полиневропатия (ДПН) входит в состав классической триады поздних осложнений сахарного диабета (СД) наряду с диабетическими ретинопатией и нефропатией, и СД является основной причиной полиневропатии, вызывая 30% всех ее случаев [1].

ДПН выступает в качестве одного из основных факторов риска и патоморфологических причин развития язвенных дефектов стоп. Так, согласно данным разных авторов, от 40 до 70% всех нетравматических ампутаций приходится на пациентов с СД [2].

Симптомы полиневропатии наблюдаются у 50% пациентов с СД, а признаки поражения периферических нервных стволов выявляются с помощью электронейромиографии (ЭНМГ) — у 90% [2, 3].

ДПН представляет собой субклиническое или имеющее клинические признаки поражение периферической нервной системы у пациентов с СД [4]. Это прогрессирующая гибель волокон периферических нервов, проявляющаяся разнообразными нарушениями чувствительности, снижением мышечной силы дистальных отделов нижних конечностей, формированием язв стоп, нарушениями сна, снижением трудоспособности и качества жизни, а также увеличением смертности у больных СД [5].

Среди основных факторов риска развития полиневропатии у пациентов с СД выделяют возраст, повышенный уровень триглицеридов в крови, артериальную гипертензию, курение [6, 7]. В последнее время появились данные о генетической предрасположенности к развитию ДПН, а именно — о генетически детерминированной повышенной активности супероксиддисмутазы и альдозоредуктазы [6, 7].

Существует достаточно большое количество различных теорий развития ДПН, среди которых прежде всего можно выделить метаболическую, сосудистую, наследственную и дизиммунную, однако, безусловно, наиболее важным установленным патогенетическим механизмом развития ДПН является воздействие гипергликемии на нервные стволы [8, 9].

Согласно воззрениям М.А. Pfeiffer и М.Р. Schumer [10], патогенетические механизмы развития ДПН достаточно условно можно разделить на функциональные и анатомические. Функциональные изменения развиваются на ранних стадиях ДПН и представляют собой полностью или частично обратимые нарушения на фоне постоянного контроля уровня глюкозы в крови [7, 11].

Согласно метаболической теории патогенеза невропатии, ведущим фактором поражения нервной ткани при СД является гипергликемия, которая приводит к значительным патологическим изменениям в метаболизме нервных клеток [12]. Как одна из ведущих в патогенезе ДПН рассматривается и сосудистая теория развития ДПН. В рамках данной теории прежде всего выделяют микроангиопатию, которая также развивается вследствие гликирования эндотелиальных клеток, в результате чего поражаются *vasa nervorum* и возникают нарушения эндоневральной циркуляции с последующим формированием перикапиллярного отека [8]. Кроме того, эндоневральная гипоксия, метаболические изменения и нарушение выработки вазоактивных агентов способствуют развитию ишемии нервного ствола, в результате чего в стволах периферических нервов формируются дегенеративные и апоптотические изменения [13].

Помимо этого, как мы уже отметили, в последнее время обсуждаются наследственная и дизиммунная теории развития ДПН [14, 15].

Выделяют следующие клинические формы ДПН: хроническая сенсомоторная полиневропатия (дистальная симметричная полиневропатия), острая сенсорная болевая невропатия, транзиторная гипергликемическая невропатия и некоторые другие формы, на долю которых приходится менее 5% случаев заболевания [12].

Для успеха терапии пациентов с ДПН большое значение имеет своевременность начала лечения, поскольку данное заболевание нередко отличается быстрым и неуклонным прогрессированием. К основным методам терапии ДПН относятся коррекция модифицируемых факторов риска, патогенетическая и симптоматическая терапия.

Значительные возможности контролировать течение СД (инсулинотерапия, использование помп, современные противодиабетические лекарственные средства) способствуют достижению у большинства пациентов целевых значений концентрации глюкозы в крови как натощак, так и после еды, в связи с чем при ведении пациентов с СД на первый план выходят поздние осложнения данного заболевания, в том числе, безусловно, ДПН [5].

Необходимо отметить исключительную важность и актуальность применения патогенетической терапии ДПН, прежде всего, грамотного выбора препаратов патогенетической терапии.

Одним из ведущих патогенетических механизмов развития нарушений при ДПН являются свободнорадикальное окисление, окислительный стресс и, соответственно, гипо-

ксия. Для поиска оптимальных путей терапевтического влияния на данный патогенетический механизм вспомним, что же представляет собой окислительный стресс и почему для пациентов, страдающих ДПН, крайне важно придавать особое значение его коррекции.

Окислительный стресс — это проявление дисбаланса между продукцией свободных радикалов и истощением антиоксидантной системы защиты [14].

Свободные радикалы представляют собой молекулы и/или молекулярные фрагменты, содержащие один или несколько неспаренных электронов, присутствие которых делает данные молекулярные фрагменты высокоактивными. В то же время активные формы кислорода как раз и являются разновидностью свободных радикалов, представляющих собой производные кислорода, которые обладают более высокой реакционной активностью по сравнению с молекулярным кислородом.

Также существенным патогенетическим механизмом развития ангионеврологических и нейрометаболических нарушений при СД (который клиницистами, к сожалению, не всегда учитывается, что, безусловно, снижает эффективность проводимой терапии) является и развивающийся энергодефицит.

Уже на начальном этапе развития ДПН в митохондриях снижается скорость аэробного окисления и окислительного фосфорилирования, что, в свою очередь, способствует снижению количества аденозинтрифосфата (АТФ) и увеличению концентрации аденозиндифосфата и аденозинмонофосфата, что, во-первых, в существенной степени уменьшает функциональные возможности нервных клеток и нервных стволов, а во-вторых, активирует фосфофруктокиназу.

Активация данного фермента способствует выраженной стимуляции реакций анаэробного гликолиза, в связи с чем возрастает степень выраженности гипоксии, а это, в свою очередь, способствует активации стрессовых гормонов, прежде всего катехоламинов, избыточное высвобождение которых способствует усилению активности нервной ткани и возникновению дополнительных потребностей в энергетическом субстрате, что в условиях энергодефицита усугубляет ее поражение. В то же время в условиях нарушенных энергообразующих процессов дисбаланс энергетического метаболизма оказывает еще большее негативное влияние на нервные ткани вплоть до их гибели.

Для выбора оптимального препарата патогенетической терапии пациентов с ДПН и во избежание полипрагмации необходимо и понимание того, что энергодефицит и оксидантный стресс при развитии данного заболевания являются звеньями одной патогенетической цепи, поскольку первичный энергодефицит приводит к неполноценной трансформации метаболитов в циклах анаэробного и аэробного гликолиза.

Учитывая все вышесказанное, становится понятно, что при подборе препаратов патогенетической терапии пациентов с ДПН необходимо делать выбор в пользу тех лекарственных средств, которые воздействуют на основные патогенетические механизмы развившихся и прогрессирующих на фоне СД нейрометаболических и ангионеврологических нарушений и, соответственно, отвечают определенным требованиям, которые мы должны предъявлять к подобному препарату при терапии и профилактике пациентов данной категории.

Одним из наиболее полно отвечающих данным требованиям препаратов, влияющим на все основные звенья патогенеза развития ДПН, является препарат α -липоевой (тиоктовой) кислоты — Берлитион.

α -Липоевая кислота в организме восстанавливается до дигидролипоевой кислоты, обеспечивающей основные терапевтические эффекты Берлитиона, важным преимуществом которого является его мультимодальное действие.

Разнообразные фармакологические эффекты α -липоевой кислоты проявляются прежде всего нейтрализующим влиянием на окислительный стресс, поскольку дигидролипоевая кислота выступает в качестве ловушки для супероксида, который, как мы отмечали, является основным свободным радикалом, а инактивация свободных радикалов способствует уменьшению выраженности окислительного стресса. Кроме того, α -липоевая кислота увеличивает активность ферментов антиоксидантной защиты, прежде всего супероксиддисмутазы, что представляется крайне важным для полноценной реализации ее антиоксидантного действия.

Антиоксидантные свойства α -липоевой кислоты продемонстрированы при проведении ряда рандомизированных контролируемых исследований, а также при выполнении метаанализа (*уровень доказательности А*) [7, 17, 18].

Берлитион оказывает существенное влияние и на энергетический метаболизм нервной ткани, нарушение которого, как мы отмечали, является одним из ведущих патогенетических механизмов развития ДПН. Данное влияние α -липоевой кислоты заключается в улучшении дыхательной функции митохондрий вследствие восстановления энергетических процессов в цикле Кребса и активации механизмов окислительного фосфорилирования аэробного гликолиза, в результате чего повышается синтез таких макроэргических компонентов, как АТФ, креатинфосфат и некоторые другие.

Кроме того, α -липоевая кислота, являясь кофактором энзимного комплекса митохондрий, участвует в окислительном декарбоксилировании α -кетокислот, способствуя утилизации лактата с образованием пирувата и, тем самым, препятствуя ацидозу, что также крайне важно при обеспечении патогенетической терапии пациентов с ДПН [19].

Один из важнейших механизмов действия α -липоевой кислоты при СД и его осложнениях, обеспечивающих его значительную роль в патогенетической терапии пациентов с данной патологией, — благоприятное влияние данного препарата на нормализацию углеводного обмена, что проявляется в активации процессов окисления глюкозы и, напротив, снижении интенсивности глюконеогенеза и кетогенеза, а также в уменьшении гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [20].

Достаточно важным звеном патогенеза развития осложнений при СД, которому, к сожалению, специалисты не всегда уделяют должное внимание, является эндотелиальная дисфункция, ведущая, в свою очередь, к выраженным нарушениям микроциркуляции. В то же время хорошо известно эндотелий-протективное действие α -липоевой кислоты, проявляющееся, прежде всего, в улучшении эндотелий-зависимых реакций сосудистой стенки [21]. Также α -липоевая кислота предупреждает ингибирование NO-

синтетазы и соответственно препятствует ухудшению кровотока по *vasa nervorum*, что предупреждает ишемическое повреждение нервных волокон [12].

Таким образом, учитывая все вышесказанное о нейтрализующем влиянии α -липоевой кислоты на все основные патогенетические механизмы развития ДПН, а также необходимость избегать полипрагмазии, α -липоевую кислоту можно рассматривать как препарат выбора в патогенетической терапии ДПН.

Для изучения влияния α -липоевой кислоты на эффективность терапии пациентов с ДПН нами было проведено исследование, **цель** которого состоит в повышении эффективности терапии и реабилитации данной категории пациентов, а задачей является изучение сравнительной характеристики эффективности и безопасности применения пероральных и инъекционных форм Берлитиона (α -липоевой кислоты) при влиянии на боль при ДПН.

Пациенты и методы. Для исследования было отобрано 47 пациентов с верифицированным диагнозом ДПН.

Критериями включения являлись следующие параметры:

- подтвержденный диагноз СД 2-го типа;
- наличие невропатической боли (>4 баллов по шкале оценки невропатической боли DN4) в нижних конечностях, слабой или умеренной интенсивности (до 3 баллов включительно по цифровой рейтинговой шкале – ЦРШ);
- наличие изменений по данным ЭНМГ: снижение скорости распространения возбуждения (СРВ) по нервам нижних конечностей до 35 м/с и менее, увеличение дистальной латентности, полифазия и нарастание длительности М-ответов, повышение латентности и полифазия F-волн.

Критериями исключения были:

- коморбидная патология, которая клинически могла проявляться осложнениями в виде полиневропатии с болевым синдромом (дефицит витамина B₁₂, парпротеинемия, алкоголизм, заболевание почек, гипотиреоз, облитерирующее поражение периферических артерий);
- применение анальгетиков или препаратов, прием которых может вызывать поражение периферической нервной системы (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП, антиконвульсанты, антидепрессанты, амиодарон, иммуносупрессоры, статины, метронидазол, препараты для химиотерапии).

Алгоритм дифференциальной диагностики обследуемых пациентов включал рутинное общесоматическое обследование: общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, гликемический профиль, определение содержания гликированного гемоглобина, электрокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование щитовидной железы, органов брюшной полости и почек, электрофорез белков сыворотки крови, ревматические пробы, а также, по показаниям, магнитно-резонансную томографию головного и спинного мозга и скинтиграфию костей скелета.

Результаты неврологического обследования, проводимого по классической методике, валидизировались с использованием опросников и шкал: ЦРШ, DN4, шкалы

неврологических симптомов (Neurological Symptoms Score, NSS).

Кроме того, всем пациентам по стандартному протоколу проводилась ЭНМГ, которая включала исследование моторных и сенсорных волокон *nn. tibialis, suralis* с двух сторон. При наличии соответствующих показаний исследовались и другие нервы (*nn. peroneus, femoralis, facialis*), проводились игольчатая электромиография и транскраниальная магнитная стимуляция.

Указанные методы исследования (расширенное обследование) применялись у пациентов, имеющих рассеянную органическую симптоматику, свидетельствующую о поражении центральной нервной системы (асимметрия отдельных миотатических рефлексов, патологические рефлекторные знаки). Данные исследования проводились и для осуществления дифференциальной диагностики с радикулоневропатиями вертеброгенного генеза.

По результатам обследования все пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту и выраженности клинических проявлений (интенсивность боли).

Больным 1-й группы (n=23) назначались внутривенные капельные инфузии Берлитиона по 600 мг на 200 мл физиологического раствора ежедневно в течение 14 дней, после чего данный препарат применялся перорально в утренние часы за полчаса до еды в суточной дозе 600 мг на один прием в течение 16 дней.

Пациенты 2-й группы (n=24) в течение 30 дней получали Берлитион перорально в дозе 600 мг по аналогичной схеме.

Результаты оценивали в трех контрольных точках: на 15, 21, 30-е сутки от начала лечения – путем проведения повторных клинических тестирований и ЭНМГ.

Статистический анализ данных был проведен при помощи программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. В результате проведенного обследования была установлена валидность групп сравнения по полу, возрасту, интенсивности боли (табл. 1).

Обращает на себя внимание тот факт, что у всех обследуемых определялась незначительная или умеренная выраженность клинических нарушений по шкале NSS.

Таблица 1. *Характеристики пациентов*
Table 1. *Characteristics of patients*

Показатель	1-я группа (n=23)	2-я группа (n=24)
Мужчины/женщины, %	43,4/56,6	37,5/62,5
Возраст, годы	62,9±7,5	65,5±7,9
ЦРШ, баллы	2,2±0,5	2,3±0,7
DN4, баллы	7,8±1,8	6,5±2,0
NSS, баллы	4,9±1,1	4,3±1,3
ЭНМГ:		
СРВ (<i>n. tibialis</i>), м/с	32,0±3,1	30,9±4,1
амплитуда М-ответа (<i>n. tibialis</i>), мВ	1,8±1,5	2,1±0,9

В неврологическом статусе обследуемых доминировали сенсорные нарушения. Зона расстройств поверхностной чувствительности по типу «носков» в виде умеренной гипестезии определялась у большей части пациентов (в 1-й группе — у 17, во 2-й группе — у 21) с уровня голеностопных суставов. У остальных больных граница чувствительных расстройств фиксировалась по нижней трети голени. У 20 пациентов 1-й группы и 18 обследуемых 2-й группы определялись расстройства вибрационной чувствительности в пальцах ног. В остальных случаях уровень чувствительных нарушений распространялся до голеностопных суставов. У 7 обследуемых в 1-й группе и у 12 — во 2-й группе выявлялось снижение суставно-мышечного чувства в пальцах нижних конечностей. Подавляющее число пациентов (в 1-й группе — 22, во 2-й — 23) описывали свои болевые ощущения как чувство онемения и/или покалывания, лишь два пациента (по одному в каждой группе) характеризовали свою боль как жгучую.

Двигательные и рефлекторные расстройства определялись крайне редко (исключительно в виде снижения ахилловых рефлексов) — лишь у двух пациентов (8,6%) 1-й группы и у трех пациентов (12,5%) 2-й группы. Нарушения в рефлекторной сфере не коррелировали с выраженностью изменений, выявленных при проведении ЭНМГ. При этом результаты, полученные при проведении данного обследования, свидетельствовали о более значимом снижении СРВ по сравнению с амплитудой дистального М-ответа, что свидетельствует о превалировании демиелинизирующего характера повреждения нервных волокон над аксональным.

При проведении терапии была установлена хорошая переносимость Берлитиона. Ни в одном случае не были выявлены нежелательные реакции и не возникла необходимость в отмене данного препарата.

В то же время через 2 нед от начала лечения не было зафиксировано статистически значимой положительной динамики ни по одному из анализируемых показателей.

При проведении контрольного обследования на 21-й день терапии определялись статистически значимые различия по показателям интенсивности боли (ЦРШ) у пациентов 1-й группы ($p < 0,05$), у части из них ($n=8$) определялась положительная динамика клинических показателей в виде уменьшения выраженности гипестезии.

Таблица 2. Динамика клинико-инструментальных показателей у пациентов

Table 2. Time course of clinical and instrumental changes in patients

Показатель	15-й день		21-й день		30-й день	
	I	II	I	II	I	II
ЦРШ, баллы	2,0±0,7	1,9±1,0	0,9±1,1*	1,9±1,3	0,8±1,1*	0,6±1,7*
NSS, баллы	4,3±1,5	4,5±1,5	4,0±1,7	4,1±1,8	3,9±1,9	3,8±2,0
СРВ, м/с	34,1±3,3	32,9±4,2	35,3±3,7	33,1±3,9	36,0±4,1	34,7±3,8
Амплитуда М-ответа, мВ	1,9±1,7	1,9±1,1	2,1±1,4	1,8±1,5	2,3±1,8	2,0±1,4

Примечание. I — 1-я группа, II — 2-я группа. * — различия статистически значимы по сравнению с первоначальными значениями.

Note. I — Group 1; II — Group 2. * — the differences are statistically significant compared to the baseline values.

Кроме того, в обеих группах была выявлена тенденция к улучшению параметров ЭНМГ в виде некоторого нарастания СРВ и амплитуды М-ответов, однако эти изменения не достигали уровня статистически значимых. В то же время у 6 из 8 пациентов 1-й группы с положительной динамикой клинических показателей описанные изменения ЭНМГ коррелировали с уменьшением выраженности гипестезии. Достоверных изменений по шкале NSS через 3 нед терапии выявлено не было.

К 30-му дню лечения статистически значимые изменения показателей интенсивности боли по сравнению с первоначальными значениями, но без достоверных межгрупповых различий были зафиксированы в обеих группах (табл. 2).

Обращает на себя внимание индивидуальный характер выраженности ответов обследуемых на проводимое лечение. К 30-му дню терапии у 5 (21,7%) больных 1-й группы и 4 (16,7%) пациентов 2-й группы болевые ощущения не фиксировались вовсе. Однако эти изменения корреспондировали исключительно с достоверной положительной динамикой показателей шкалы NSS. У обследуемых обеих групп с менее значимыми изменениями интенсивности боли либо подобные корреляции не выявлялись, либо определялись слабые связи только с изменениями показателей NSS. В то же время у всех пациентов с достоверным снижением интенсивности боли и у части без такого (в 1-й группе — 10 обследуемых, во 2-й группе — 9) определялась положительная динамика клинических показателей в виде умеренного регресса выраженности и зоны распространения негативных чувствительных расстройств (гипестезия). У этих же больных регистрировалась статистически значимая динамика параметров ЭНМГ. При этом ни у одного из обследуемых не было зафиксировано положительной динамики в рефлекторной сфере.

Обсуждение. Выявленные при обследовании пациентов клиничко-инструментальные показатели: характер боли, снижение вибрационной чувствительности, изменение рефлексов, уменьшение СРВ — свидетельствовали о наличии у них ДПН с преимущественным поражением крупных (Aδ) волокон. Можно констатировать, что нерезко выраженный болевой синдром у этих пациентов наблюдается уже при умеренной сопутствующей клинической симптоматике преимущественно в чувствительной сфере. Таким образом, наличие боли само по себе не сви-

детельствует о тяжести поражения нервных стволов. В то же время ее интенсивность и динамика лишь отчасти корреспондируют с изменениями выраженности других чувствительных нарушений. Можно предположить, что в основе возникновения болевого синдрома при ДПН с преимущественным поражением крупных волокон лежат индивидуальные особенности пациентов, определяемые степенью вероятности развития ноцицептивных перестроек функционирования периферических нервов, и прежде всего — их сенситизации. Анатомической основой развития боли и других клинических наруше-

ний при ДПН с преимущественным поражением крупных волокон является смешанное поражение, в основном по типу миелінопатии.

В то же время у пациентов с ДПН при проведении ЭНМГ могут выявляться признаки, соответствующие как аксонопатии (снижение амплитуды М-ответа), так и демиелинизации (легкое или умеренное снижение СРВ по нервам, увеличение дистальной латенции, изменение F-волн). Возможно снижение СРВ по моторным и сенсорным нервам уже на ранней стадии развития невропатии, однако затем в течение длительного времени скорость проведения остается стабильной, тогда как признаки аксонопатии неуклонно нарастают. Также необходимо принимать в расчет, что умеренное снижение СРВ по двигательным волокнам может отражать не столько демиелинизацию, сколько поражение крупных аксонов [22].

Последний тезис является крайне интересным в свете обсуждения высказанного ранее предположения об индивидуальных особенностях при перестройке функционирования крупных нервных волокон у пациентов с болью. Можно предположить, что умеренное снижение СРВ служит не отражением анатомического дефекта аксонов, а проявлением в них патофизиологических изменений, связанных с сенситизацией. В пользу этого тезиса также косвенно свидетельствует отсутствие корреляции между результатами ЭНМГ (СРВ по моторным проводникам) и клиническими изменениями в двигательной сфере. Очевидно, что при аксонопатии двигательные нарушения были бы выражены значительно ярче. И хотя в результате обследования не было обнаружено корреляций между динамикой интенсивности боли и СРВ, изменения параметров ЭНМГ возникали через короткий, явно недостаточный для восстановления структурного дефекта, промежуток времени и коррелировали с выраженностью гипестезии.

Согласно результатам представленного исследования, Берлитион продемонстрировал свою эффективность при терапии пациентов с ДПН. Эффективность ступенчатой терапии и эффективность пероральной формы данного пре-

парата сопоставимы, однако в первом случае эффект наступает несколько раньше.

Как показали результаты исследования, для повышения эффективности патогенетической терапии с помощью Берлитиона необходимо его длительное (более 1 мес) применение, что согласуется с результатами некоторых других исследований. Так, ряд исследований свидетельствуют об эффективности Берлитиона при применении его в течение 4–6 мес в дозе от 600 до 1800 мг/сут [7, 23].

Однако результаты первого в истории выполненного с соблюдением требований доказательной медицины исследования эффективности применения парентеральной формы α -липоевой кислоты (исследование ALADIN) показали, что статистически значимый эффект наблюдался уже через 3 нед от начала ее применения [24].

Другое известное исследование, Oral Pilot (ORPIL) Study, которое было посвящено анализу эффективности пероральной формы α -липоевой кислоты, также показало статистически значимую эффективность Берлитиона уже через 3 нед после начала терапии [25].

Заключение. Учитывая приведенные данные, можно констатировать, что мнения исследователей единодушно сходятся в признании выраженной эффективности применения Берлитиона при терапии пациентов с ДПН, однако несколько расходятся при определении оптимальных сроков использования данного препарата и наиболее эффективных его дозировок, в связи с чем дальнейшие исследования использования α -липоевой кислоты у пациентов с СД представляются достаточно интересными и весьма полезными с практической точки зрения.

Подводя итог, в очередной раз необходимо подчеркнуть, что патогенетическая терапия ДПН является важнейшим фактором, определяющим эффективность комплексного лечения пациентов, страдающих данным заболеванием, и препаратом выбора патогенетической терапии при ДПН с наиболее доказанными эффективностью и безопасностью является Берлитион (α -липоевая кислота), который целесообразно рекомендовать к широкому использованию как в стационарной, так и в амбулаторной практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Левин ОС. Полинейропатии: Клиническое руководство. Москва: Медицинское информационное агентство; 2011. 496 с. [Levin OS. *Polineyropatii: Klinicheskoye rukovodstvo* [Polyneuropathies: A Clinical Guide]. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2011. 496 p. (In Russ.).]
2. Недосугова ЛВ. Патогенез, клинические проявления, подходы к лечению диабетической полинейропатии. *Медицинский Совет*. 2013;(12):43–9. doi: 10.21518/2079-701X-2013-12-43-49 [Nedosugova LV. Pathogenesis, clinical manifestations and treatment approaches for diabetic polyneuropathy. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2013;(12):43–49. doi: 10.21518/2079-701X-2013-12-43-49 (In Russ.).]
3. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, редакторы. Эндокринология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 1072 с.

- [Dedov II, Mel'nichenko GA, editors. *Endokrinologiya: Natsional'noye rukovodstvo* [Endocrinology: National Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 1072 p. (In Russ.).]
4. Садырин АВ, Карпова МИ, Долганов МВ. Диабетическая полинейропатия: вопросы патогенеза и возможности лечения. *РМЖ*. 2016;(1):47–50. [Sadyrin AV, Karpova MI, Dolganov MV. Alpha lipoic acid is the main pharmacological treatment of diabetic polyneuropathy in a hospital and a polyclinic. *RMZh*. 2016;(1):47–50 (In Russ.).]
5. Строков ИА, Фокина АС. Альфа-липоевая кислота — основное фармакологическое лечение диабетической полиневропатии в стационаре и поликлинике. *Медицинский Совет*. 2016;(17):28–33. doi: 10.21518/2079-701X-2016-17-28-33

- [Strokov IA, Phokina AS. α -Lipoic acid as the main pharmacological drug for in- and outpatient treatment of diabetic polyneuropathy. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2016;(17):28–33. doi: 10.21518/2079-701X-2016-17-28-33 (In Russ.).]
6. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med*. 1995 Apr 15;122(8):561–8. doi: 10.7326/0003-4819-122-8-199504150-00001
7. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type II diabetes (UK PDS 33). *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837–53.

8. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001 Dec 13;414(6865):813-20. doi: 10.1038/414813a
9. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes*. 2005 Jun;54(6):1615-25. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615
10. Pfeifer MA, Schumer MP. Clinical trials of diabetic neuropathy: Past, present and future. *Diabetes*. 1995 Dec;44(12):1355-61. doi: 10.2337/diab.44.12.1355
11. DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group). 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 Sep 30;329(14):977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401
12. Нестерова МВ, Галкин ВВ. Диабетическая полиневропатия: патогенез, классификация, клиническая картина и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(2):97-105. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2422
[Nesterova MV, Galkin VV. Diabetic polyneuropathy: pathogenesis, classification, clinical presentation, and treatment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(2):97-105. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2422 (In Russ.)].
13. Прихожан ВМ. Поражение нервной системы при сахарном диабете. Москва: Медицина; 1981. 296 с.
[Prikhozhan VM. *Porazheniye nervnoy sistemy pri sakharnom diabete* [Damage to the nervous system in diabetes mellitus]. Moscow: Meditsina; 1981. 296 p. (In Russ.)].
14. Pittenger GL, Malik RA, Burcus N, et al. Specific fiber deficits in sensorimotor diabetic polyneuropathy correspond to cytotoxicity against neuroblastoma cells of sera from patients with diabetes. *Diabet Care*. 1999;22:1839-44. doi: 10.2337/diacare.22.11.1839
15. Srinivasan S, Stevens MJ, Sheng H, et al. Serum from patients with type 2 diabetes with neuropathy induces complement-independent, calcium-dependent apoptosis in cultured neuronal cells. *J Clin Invest*. 1998;102:1454-62. doi: 10.1172/JCI2793
16. Шулькин АВ, Филимонова АА. Роль свободно-радикального окисления, гипоксии и их коррекции в патогенезе COVID-19. *Терапия*. 2020;(5):187-94.
[Schulkin AV, Filimonova AA. Role of free radical oxidation, hypoxia and their correction in COVID-19 pathogenesis. *Terapiya*. 2020;(5):187-94 (In Russ.)].
17. Калинин АП, Котов СВ, Рудакова ИГ. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях: Руководство для врачей. Москва: МИА; 2009. 488 с.
[Kalinin AP, Kotov SV, Rudakova IG. *Nevrologicheskiye rasstroystva pri endokrinnykh zabolovaniyakh: Rukovodstvo dlya vrachey* [Neurological Disorders in Endocrine Diseases: A Guide for Physicians.]. Moscow: MIA; 2009. 488 p. (In Russ.)].
18. Tesfaye S, Chaturvedi N, Simon EM, et al. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. *New Engl J Med*. 2005 Jan 27;352(4):341-50. doi: 10.1056/NEJMoa032782
19. Reed LJ. Multienzyme complex. *Acc Chem Res*. 1974;7(2):40-6. doi: 10.1021/ar50074a002
20. Маньковский БН. Доказательная медицина в реальной клинической практике: исследование START. *Человек и лекарство (Казахстан)*. 2016;75(14):20-6.
- [Man'kovskiy BN. Evidence-based medicine in real clinical practice: the START study. *Chelovek i lekarstvo (Kazakhstan)*. 2016;75(14):20-6 (In Russ.)].
21. Строков ИА, Манухина ЕБ, Бахтина ЛЮ и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинозависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2000;130(10):437-41.
[Strokov IA, Manukhina YeB, Bakhtina LYu, et al. The state of endogenous protective systems in patients with insulin-dependent diabetes mellitus with polyneuropathy: the effect of antioxidant therapy. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2000;130(10):437-41 (In Russ.)].
22. Левин ОС. Диагностика и лечение диабетической полиневропатии. *Consilium medicum*. 2009;(9):70-6.
[Levin OS. Diagnosis and treatment of diabetic polyneuropathy. *Consilium medicum*. 2009;(9):70-6 (In Russ.)].
23. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of diabetic neuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia*. 1998 Nov;41(11):1263-9. doi: 10.1007/s001250051063
24. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*. 1995 Dec;38(12):1425-33. doi: 10.1007/BF00400603
25. Strokov IA, Bursa TR, Drepa OI, et al. Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Acta Diabetol*. 2003 Dec;40 Suppl 2:S375-9. doi: 10.1007/s00592-003-0123-x

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.12.2020/23.01.2021/26.01.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Искра Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-4947-4779>

Ковальчук В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1004-2162>

Баранцевич Е.Р. <https://orcid.org/0000-0003-3804-3877>