

# Патогенез, диагностика и патогенетическая терапия диабетической полиневропатии

Строков И.А., Оганов В.В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия  
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Увеличение числа и продолжительности жизни больных сахарным диабетом (СД) во всем мире определяет высокое распространение поздних осложнений СД, в том числе диабетической полиневропатии (ДПН) – самой распространенной разновидности полиневропатии. Основной причиной развития клеточной патологии при СД считается оксидативный стресс, что определяет применение для лечения ДПН антиоксидантов. Наиболее эффективным препаратом для уменьшения симптоматики при ДПН является альфа-липоевая кислота (АЛК) – естественный жирорастворимый антиоксидант. Симптом-модифицирующий эффект АЛК доказан в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях. В статье обсуждается возможное болезнь-модифицирующее действие АЛК.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; диабетическая полиневропатия; диагностика; патогенетическая терапия; альфа-липоевая кислота; симптом-модифицирующая терапия; болезнь-модифицирующая терапия.

**Контакты:** Игорь Алексеевич Строков; [strigoral@mail.ru](mailto:strigoral@mail.ru)

**Для ссылки:** Строков ИА, Оганов ВВ. Патогенез, диагностика и патогенетическая терапия диабетической полиневропатии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):99–106. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-99-106

## Pathogenesis, evaluation and pathogenetic therapy of diabetic polyneuropathy

Strokov I.A., Oganov V.V.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow  
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

The increase in the number and life expectancy of patients with diabetes mellitus (DM) worldwide determines the high prevalence of late complications of diabetes, including diabetic polyneuropathy (DPN), the most common type of polyneuropathy. Oxidative stress is considered the main reason for the cellular pathology development in diabetes mellitus, which determines the use of antioxidants for the DPN treatment. Alpha-lipoic acid (ALA), a natural fat-soluble antioxidant, is the most effective drug for reducing DPN symptoms. Furthermore, the symptom-modifying effect of ALA has been shown in numerous randomized controlled trials. The article discusses the possible disease-modifying effect of ALA.

**Keywords:** diabetes mellitus; diabetic polyneuropathy; evaluation; pathogenetic therapy; alpha-lipoic acid; symptom-modifying treatment; disease-modifying treatment.

**Contact:** Igor Alekseyevich Strokov; [strigoral@mail.ru](mailto:strigoral@mail.ru)

**For reference:** Strokov IA, Oganov VV. Pathogenesis, evaluation and pathogenetic therapy of diabetic polyneuropathy. Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(3):99–106. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-99-106

Число больных сахарным диабетом (СД) в мире продолжает увеличиваться. Показателен пример Китая, где зарегистрировано 113 млн больных и еще 388 млн человек имеют предиабет [1]. В США зарегистрировано 30 млн больных СД и 85 млн имеют предиабет. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), в 2017 г. в мире СД страдали 425 млн человек, а к 2045 г. предсказывалось, учитывая большое число людей с предиабетом, увеличение распространенности СД в мире до 628 млн человек [2]. Увеличение числа больных СД и продолжительности их жизни определяет высокое распространение поздних осложнений СД, в том числе диабетической полиневропатии (ДПН), которая является самой распространенной полиневропатией в мире.

При СД возможно развитие широкого спектра неврологических нарушений со стороны периферической нервной системы: полиневропатий с преимущественным поражением тонких волокон (редкий вариант), с преимущественным поражением толстых волокон (крайне редкий вариант) и со смешанным поражением тонких и толстых нервных волокон (самый частый вариант). Помимо этого часто возникают мононевропатии, в том числе черепных нервов, множественные мононевропатии, плексопатии (диабетическая амиотрофия), радикулопатии (торакоабдоминальная невропатия). Самым частым вариантом диабетической невропатии (около 90% больных), имеющим наибольшее медико-социальное и медико-экономическое значение, является дистальная симметричная сенсорно-моторная полинев-

ропатия – ДПН, при которой развивается сочетанное поражение тонких и толстых нервных волокон [3]. ДПН – это доказуемая патология, клинически выраженная или субклиническая, которая выявляется при наличии СД и отсутствии других причин невропатии и проявляется поражением соматического и/или автономного отделов нервной системы [4]. Распространенность ДПН широко варьирует в разных странах и этнических группах (в США и России ДПН имеют 50% больных СД, а в некоторых азиатских странах – только 25%), что может определяться различием обследованных когорт больных и разнообразием используемых критериев диагностики; кроме того, это может быть ассоциировано с полиморфизмом генов ферментов антиоксидантной защиты, что определяет сроки развития ДПН [5, 6].

Таким образом, в популяции от 30 до 50% больных СД имеют ДПН [7, 8]. Патогенез клеточного поражения при СД связан с гипергликемией, поэтому понятны попытки повлиять на появление и прогрессирование осложнений СД с помощью контроля за гликемией. Интенсивная терапия гипергликемии у больных СД 1-го типа достоверно уменьшает развитие сосудистых нарушений и вероятность возникновения ДПН, но не в состоянии полностью исключить ее появление или привести к серьезному регрессу симптоматики [9]. У больных с СД 2-го типа многочисленные исследования не показали достоверного влияния интенсивной терапии СД на уменьшение риска развития и прогрессирования ДПН [10].

#### Патогенез ДПН

Патогенетические механизмы, лежащие в основе формирования ДПН, до конца не изучены, однако благодаря исследованиям Майкла Браунли [11] выделена основная причина развития ДПН – окислительный стресс. Гипергликемия вызывает образование большого количества свободных радикалов в митохондриях, которые разрушают митохондриальную ДНК, что приводит к активизации специальных регенераторных и сигнальных полимераз – PARP, нарушающих метаболизм глюкозы в клеточных структурах и активизирующих основные механизмы нарушения метаболизма и эндотелиального поражения: полиоловый путь, протеинкиназа С, накопление конечных продуктов гликирования [11, 12]. Найдена ассоциация сроков развития ДПН с поли-

морфизмом генов митохондриальной и эндотелиальной супероксиддисмутазы и гена PARP, что согласуется с представлением о ведущей роли митохондриального супероксида в формировании поздних осложнений СД [13, 14]. Важную роль в развитии клеточной патологии, помимо метаболических нарушений, играет патология сосудов микроциркуляторного русла (рис. 1). В результате метаболических нарушений у больных СД возникает эндотелиальная дисфункция, обедняется эндоневральный кровоток, появляется большое число сладжей, снижается число капилляров, резко возрастает перикапиллярный отек за счет экстравазации плазмы, что приводит к ишемии и гипоксии клеточных структур.

Показано, что имеется корреляция между числом сохранных нервных волокон в периферическом нерве у больных СД и степенью поражения эндоневральных сосудов и кровотока в них [15]. Патология эндоневральных сосудов возникает у больных СД раньше, чем поражение периферических нервов [16].

В последние годы внимание уделяется системному воспалению в развитии клеточной патологии при СД, которое может вызывать поражение нервов и микрососудов через активацию ядерного фактора каппа В [17].

#### Диагностика ДПН

Диагностика ДПН основана на симптоматике и неврологическом дефиците, типичном для «зависящей от длины нервов» полиневропатии. Сенсорные феномены, наблюдающиеся у больных СД и ДПН, разнообразны и включают не только самые частые ощущения (боль, жжение, онемение, парестезии), но и зуд, зябкость, болезненное ощущение холода и другие сенсорные феномены, возникающие реже. В неврологическом статусе невролог обнаруживает при ДПН дистальное снижение поверхностной чувствительности (тонкие нервные волокна), снижение или выпадение сухожильных рефлексов на ногах (в первую очередь ахилловы рефлексы), снижение вибрационной и тактильной чувствительности и суставно-мышечного чувства и двигательный дефект (толстые нервные волокна).

ДПН имеет определенный фенотип: позитивная (жалобы больных) и негативная (неврологический дефицит) невропатическая симптоматика всегда дистальна и симметрична; поражаются в первую очередь ноги (стопы), руки (кисти) поражаются значительно позже; в первую очередь страдают тонкие нервные волокна (поверхностная чувствительность – болевая, температурная), затем толстые нервные волокна (тактильная и вибрационная чувствительность), двигательные волокна начинают вовлекаться позже; ДПН всегда развивается постепенно, в течение нескольких лет, но не внезапно, остро. Знание фенотипа ДПН крайне важно, так как его изменения у конкретного больного часто требуют для диагностики привлечения специалиста (невролога) и проведения дополнительных исследований. Известно, что у 10% больных СД имеются не диабетические невропатии, что затрудняет диагностику.

Основным методом объективного тестирования состояния нервных волокон является электронейромиография (ЭНМГ), которая позволяет выявить аксональное поражение, проявляющееся снижением амплитуды двигательного и сенсорного ответов, и демиелинизацию, характеризующуюся снижением скорости распространения возбуждения (СРВ) по периферическому нерву. Проведение

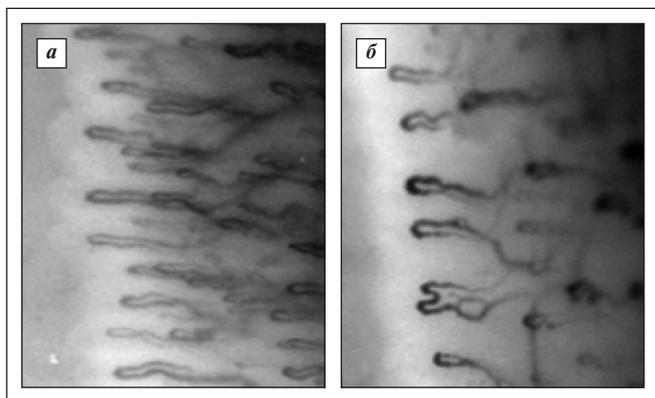


Рис. 1. Плотность капиллярной сети здорового человека (а) и пациента с СД и ДПН (б)

Fig. 1. Capillary network density in a healthy control (a) and in patient with DM and DPN (b)

ЭНМГ подтверждает диагноз ДПН и позволяет выявить полиневропатию на субклинической стадии, когда нет жалоб больных и неврологического дефицита. Недостатком ЭНМГ является то, что с ее помощью возможно тестирование функций только толстых нервных волокон.

Диагностика ДПН может проводиться с помощью специальных шкал, из которых наиболее часто применяется Мичиганский опросник для скрининга невропатии (Michigan Neuropathy Screening Instrument, MNSI) [18] (табл. 1).

Таблица 1. *Мичиганский опросник для скрининга невропатии*  
Table 1. *Michigan neuropathy screening instrument*

Ответьте на вопросы, отметив «да = 1 балл» или «нет = 0 баллов» на основании своих ощущений. Заполняет больной		
1.	Бывает ли у Вас ощущение онемения в ногах и стопах?	Да Нет
2.	Испытывали ли Вы когда-либо жгучую боль в ногах или стопах?	Да Нет
3.	Ваши стопы очень чувствительны к прикосновению?	Да Нет
4.	У Вас были судороги мышц ног или стоп?	Да Нет
5.	Вы отмечали когда-либо ощущение покалывания в ногах или стопах?	Да Нет
6.	Вызывает ли у Вас болезненные ощущения прикосновение постельного белья или одеяла к коже?	Да Нет
7.	Когда Вы входите в ванну или в душ, можете определить, холодная вода или горячая?	Да Нет
8.	Была ли у Вас когда-либо незаживающая рана на коже стоп?	Да Нет
9.	Говорил ли Вам когда-либо лечащий врач, что у Вас диабетическая невропатия?	Да Нет
10.	Ощущаете ли Вы общую слабость большую часть времени?	Да Нет
11.	Усиливаются ли Ваши симптомы в ночное время?	Да Нет
12.	Болят ли у Вас ноги во время ходьбы?	Да Нет
13.	Вы чувствуете свои стопы во время ходьбы?	Да Нет
14.	Кожа Ваших стоп настолько сухая, что появляются трещины?	Да Нет
15.	Были ли у Вас ампутации нижних конечностей?	Да Нет

При сумме  $\geq 7$  баллов велика вероятность ДПН и рекомендуются осмотр и обследование больного.

Осмотр и обследование больного. Проводит врач	Правая стопа		Левая стопа	
	Внешний вид стоп	Нормальный: да (0), нет (1) Если нет, отметьте то, что применимо: Деформации <input type="checkbox"/> Сухая кожа, мозоли <input type="checkbox"/> Инфекции <input type="checkbox"/> Трещины <input type="checkbox"/> Другое <input type="checkbox"/> Укажите.....		Нормальный: да(0), нет(1) Если нет, отметьте то, что применимо: Деформации <input type="checkbox"/> Сухая кожа, мозоли <input type="checkbox"/> Инфекции <input type="checkbox"/> Трещины <input type="checkbox"/> Другое <input type="checkbox"/> Укажите.....
Язвенный дефект	Нет (0) ? Есть (1) <input type="checkbox"/>		Нет (0) ? Есть (1) <input type="checkbox"/>	
Ахиллов рефлекс	Сохранен (0) <input type="checkbox"/> Ослаблен (0,5) (прием Эндерассика) <input type="checkbox"/> Отсутствует (1) <input type="checkbox"/>		Сохранен (0) <input type="checkbox"/> Ослаблен (0,5) (прием Эндерассика) <input type="checkbox"/> Отсутствует (1) <input type="checkbox"/>	
Вибрационная чувствительность (на дорсальной поверхности большого пальца, камертон 128 Гц)	Сохранена (0) <input type="checkbox"/> Ослаблена (0,5) <input type="checkbox"/> Отсутствует (1) <input type="checkbox"/>		Сохранена (0) <input type="checkbox"/> Ослаблена (0,5) <input type="checkbox"/> Отсутствует (1) <input type="checkbox"/>	
Тактильная чувствительность (касание дорсальной стороны большого пальца 10 раз монофиламентом массой 10 г)	Сохранена (>8) (0) <input type="checkbox"/> Ослаблена (1–7) (0,5) <input type="checkbox"/> Отсутствует (0) <input type="checkbox"/>		Сохранена (>8) (0) <input type="checkbox"/> Ослаблена (1–7) (0,5) <input type="checkbox"/> Отсутствует (0) <input type="checkbox"/>	

Максимальный балл по шкале – 10; сумма >2,5 балла подтверждает наличие ДПН

Для количественной оценки выраженности жалоб больных используют шкалу «Общий счет симптомов невропатии» (Total Symptom Score, TSS; табл. 2).

Таблица 2. Шкала TSS  
Table 2. TSS scale

Частота симптома	Интенсивность симптома			
	отсутствие	легкая	средняя	сильная
Редко	0	1,0	2,0	3,0
Часто	0	1,33	2,33	3,33
Постоянно	0	1,66	2,66	3,66

**Примечание.** Оценивают каждый из четырех симптомов: боль, жжение, онемение, парестезии («покалывание иголками», ползание «мурашек») — за последние 24 ч, баллы по каждому симптому суммируют.

Для количественной оценки негативной невропатической симптоматики (неврологический дефицит) используют шкалу «Счет невропатической симптоматики в ногах» (Neuropathy Impairment Score Lower Limbs, NIS LL). При ДПН всегда оценивают неврологический дефицит в ногах, а не в руках.

### Шкала NIS LL

**Мышечная сила:**

1. Сгибание бедра
2. Разгибание бедра
3. Сгибание колена
4. Разгибание колена
5. Сгибание голеностопного сустава
6. Разгибание голеностопного сустава
7. Разгибание пальцев стопы
8. Сгибание пальцев стопы

**Рефлексы:**

9. Коленный
10. Ахиллов

**Чувствительность** (большой палец, терминальная фаланга):

11. Тактильная
12. Болевая
13. Вибрационная
14. Мышечно-суставное чувство

**Общий счет:** правая сторона + левая сторона = сумма.

**Оценка в баллах:**

**Мышечная сила:** 0 — норма, 1 — снижение силы на 25%, 2 — снижение силы на 50%, 3 — снижение силы на 75%, 4 — паралич.  
**Рефлексы:** 0 — норма, 1 — снижение, 2 — отсутствие.  
**Чувствительность:** 0 — норма, 1 — снижение, 2 — отсутствие.

Эти шкалы используются не для диагностики ДПН, а для оценки количественной динамики позитивной и негативной невропатической симптоматики при проведении научных исследований по оценке эффективности препаратов для лечения ДПН.

ДПН имеет определенные стадии, отражающие тяжесть клинического состояния и прогрессирование заболевания. Принципы определения стадий ДПН разработаны P.J. Dusk из клиники Мейо и подтверждены на совещании Торонтской группы ведущих экспертов по ДПН в 2010 г. [4]. При отсутствии жалоб и неврологического дефицита, а также изменений при ЭНМГ-обследовании считается, что ДПН нет (стадия ДПН-0). Наличие субклинической стадии основано на отсутствии у больного типичных жалоб, а также неврологического дефицита, при наличии изменений на электронейромиограмме по крайней мере в двух нервах ног, одним из которых обязательно должен быть чувствительный нерв (*n. suralis*). Субклиническая стадия (ДПН-1) подразделяется на стадии ДПН-1a и ДПН-1b. При стадии ДПН-1a нет жалоб и нет неврологических знаков, но при проведении ЭНМГ выявляются изменения. В случае стадии ДПН-1b может выявляться незначительный неврологический дефицит по шкале NIS LL (снижение рефлексов или дистальное снижение поверхностной чувствительности в ногах). Основой для диагностики субклинической стадии ДПН является отсутствие жалоб больного. К клинически явной стадии (ДПН-2) относят случаи, при которых выявляются изменения на электронейромиограмме, имеются неврологический дефицит по шкале NIS LL и типичные невропатические сенсорные феномены (боль, жжение, онемение, парестезии). Различают стадию ДПН-2a, если нет двигательных нарушений, и стадию ДПН-2b — когда двигательные нарушения присутствуют (больной с затруднением стоит и ходит на пятках или не может это делать). В том случае, если ДПН вызывает нарушение социальной и/или трудовой адаптации, устанавливают стадию ДПН-3. Причиной этого может быть диабетическая стопа, стопа Шарко, выраженный болевой синдром или ортостатическая гипотензия.

По мнению экспертов, наличие типичных жалоб без неврологических знаков свидетельствует о возможной ДПН, сочетание типичных жалоб и неврологических знаков без данных ЭНМГ-обследования — о вероятной ДПН. Диагноз ДПН достоверен только в случае ЭНМГ-подтверждения поражения периферических нервов, что подчеркивает важность проведения ЭНМГ для диагностики ДПН.

### Лечение ДПН

Лечение ДПН может быть патогенетическим и симптоматическим. Симптоматическое лечение используется для уменьшения болевого синдрома, применяются препараты для купирования невропатической боли, т. е. антиконвульсанты, антидепрессанты, местные анестетики, пластырь с высокодозным капсаицином, в редких случаях — опиаты [19]. Симптоматическая терапия является стандартной симптом-модифицирующей и необходима для улучшения качества жизни пациентов с ДПН.

Патогенетическое лечение ДПН определяется представлениями о механизмах возникновения поражения периферических нервов [20]. В качестве патогенетической терапии предложены многие препараты (блокаторы альдозоредуктазы, актовегин, ацетил-L-карнитин, С-пептид, ницерголин, фенофибрат), однако только относительно альфа-липовой (тиоктовой) кислоты (АЛК) эксперты Торонтской группы в обзоре, посвященном модернизации пред-

ставлений о ДПН, написали о патогенетическом лечении, что «АЛК — единственное патогенетическое средство лечения ДПН с доказанной в девяти рандомизированных контролируемых исследованиях эффективностью. Уровень доказательности — класс А» [4].

В обзоре А. Boulton в 2013 г. отмечено, что «антиоксидантная терапия АЛК используется для лечения ДПН более чем 40 лет. Метаанализ на 1258 пациентах показал, что внутривенное введение АЛК в течение 3 нед значительно уменьшает симптомы невропатии и неврологический дефицит, что подтверждено в Кокрейновском обзоре. Показано, что пероральное лечение в течение 5 нед также эффективно» [21].

АЛК является естественным липофильным антиоксидантом. Экспериментальные исследования на животных с СД показали, что она действует на основные механизмы формирования патологии периферических нервов при ДПН. В клинических исследованиях с применением АЛК у больных СД отмечены улучшение состояния системы микроциркуляции, уменьшение оксидативного стресса, нормализация содержания оксида азота и стресс-белков, улучшение эндотелийзависимых реакций сосудистой стенки [22–24].

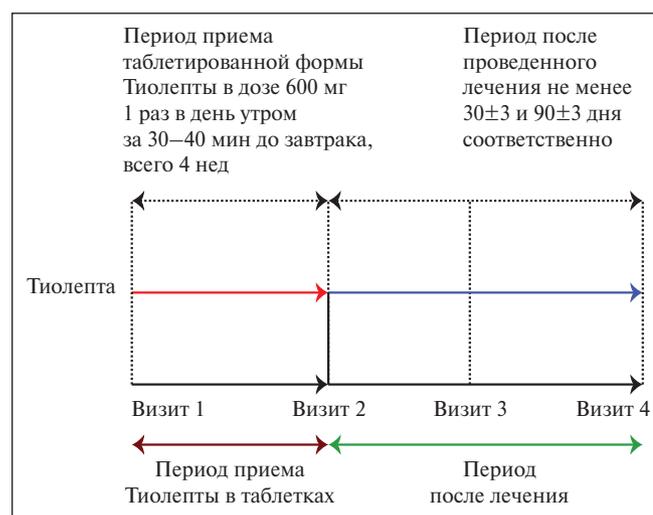
Впервые эффективность внутривенного введения АЛК у больных СД с ДПН доказана в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) [25]. Сопоставляли влияние плацебо (ПЛ), 100, 600 и 1200 мг АЛК на позитивную невропатическую симптоматику (жалобы больных) при инфузиях в течение 3 нед. Основным критерием оценки ДПН служила шкала TSS, которая позволяла оценить интенсивность и частоту в течение последних 24 ч стреляющей боли, жжения, онемения и парестезий. Счет по шкале TSS при использовании АЛК в дозах 600 и 1200 мг достоверно снижался через 3 нед по сравнению с группами получавших 100 мг АЛК или ПЛ ( $p < 0,002$ ). Исследование показало эффективность АЛК и позволило выбрать оптимальную дозу — 600 мг. В Германии и России было проведено несколько РКИ, подтвердивших достоверное уменьшение числа «сенсорных» жалоб у больных по шкале TSS и неврологического дефицита по шкале NIS LL после курса инфузий АЛК. Результаты первого в России РКИ эффективности внутривенного капельного введения АЛК в течение 3 нед опубликованы в 1999 г. Показано, что по сравнению с ПЛ выраженность сенсорной симптоматики уменьшалась значительно более выражено [26]. В метаанализе четырех РКИ, посвященных эффективности инфузий 600 мг АЛК в течение 3 нед, сравнили результаты, полученные у 716 больных ДПН, которым вводили АЛК, и 542 больных, получавших ПЛ [27]. При инфузиях АЛК значительно уменьшались как сенсорные феномены суммарно по шкале TSS в сравнении с ПЛ, так и отдельные симптомы ( $p < 0,05$ ).

Целесообразно начинать лечение ДПН с инфузий 600 мг АЛК (14–15 инфузий). Результаты РКИ ALADIN свидетельствуют о том, что использование большей дозы АЛК при внутривенном введении нецелесообразно, так как результат использования доз 600 и 1200 мг оказался аналогичным. Короткие курсы внутривенного введения АЛК (до 10 инфузий) не позволяют добиться улучшения состояния больных.

Эффективность таблеток АЛК впервые показана в РКИ ORPIL (Oral Pilot Study), в котором использовали

прием в течение 3 нед таблеток АЛК 600 мг 3 раза в день (суммарная дневная доза — 1800 мг) в группе больных СД 2-го типа с ДПН, в сравнении с эффектом ПЛ. Сумма баллов по шкале TSS уменьшалась в группе АЛК ( $p = 0,021$ ), как и сумма баллов по шкале NIS LL, по сравнению с группой ПЛ ( $p = 0,025$ ) [28]. В РКИ SYDNEY 2 (Symptomatic Diabetic Neuropathy study) принимал участие 181 пациент, все больные получали АЛК один раз в день в дозах: 600 мг (45 больных), 1200 мг (47 больных) и 1800 мг (46 больных) — или ПЛ (43 больных) в течение 5 нед [29]. Общая сумма баллов по шкале TSS уменьшилась на 51% в первой группе, на 48% во второй группе и на 52% в третьей группе. В группе ПЛ отмечено снижение суммы баллов на 32%, что значительно меньше ( $p < 0,05$ ) по отношению ко всем группам лечения; таким образом, доза 600 мг АЛК в день оптимальна с точки зрения соотношения риск/улучшение. Можно считать обоснованным предложение по приему, после окончания курса инфузий, в течение 2–3 мес таблеток АЛК в дозе 600 мг в день. Применение больших доз АЛК (1200 и 1800 мг) в таблетках, по результатам РКИ SYDNEY 2, не привело к более значительному эффекту, тогда как число нежелательных эффектов значительно увеличилось.

В России свыше 15 лет используется много препаратов тиоктовой кислоты из Германии. В последние годы на российском рынке лекарственных средств появились отечественные препараты АЛК, одним из которых является препарат Тиолепта фирмы ЗАО «Канонфарма продакшн». Исследование ЭТИКА для оценки клинического эффекта данного препарата начато в 2011 г. при амбулаторном лечении больных СД 1-го и 2-го типа, у которых имелась ДПН. Одной из задач исследования было определение длительности клинического эффекта Тиолепты после курса лечения. Выбор амбулаторного приема таблетированной формы Тиолепты обусловлен тем, что наибольшее число больных с СД 1-го и 2-го типа нуждаются именно в длительном амбулаторном приеме препарата. В исследование включались больные с клинически явной ДПН (стадии 2а, 2б) [30].



**Рис. 2.** Схема лечения и наблюдения за больными в исследовании ЭТИКА  
**Fig. 2.** Flowchart of the ETIKA study

Основным показателем в исследовании ЭТИКА служила шкала TSS. Схема лечения и наблюдения за больными в процессе исследования ЭТИКА приведена на рис. 2. Перед назначением лечения все больные проходили тестирование клинического состояния (визит 1). В дальнейшем больные в течение 4 нед получали препарат Тиолепта в дозе 600 мг ежедневно утром, через 30–40 мин после завтрака.

После лечения (4 нед) проводилось повторное тестирование состояния больных (визит 2). В дальнейшем больные продолжали наблюдаться и проходили тестирование состояния через 30 (визит 3) и 90 (визит 4) дней после окончания лечения. Сопоставление данных, полученных во время визитов 1 и 2, позволило оценить эффективность препарата Тиолепта, а сопоставление данных визита 1 и визитов 3 и 4 позволило оценить продолжительность действия 4-недельного курса лечения.

Исходная сумма баллов по шкале TSS составила  $9,64 \pm 0,74$  балла, это является показателем того, что в исследование включались больные с выраженной позитивной невропатической симптоматикой. Через 4 нед лечения от-

мечается значимое снижение общего счета невропатических симптомов ( $p < 0,001$ ). Для оценки длительности сохранения эффекта 4-недельного лечения препаратом Тиолепта тестирование по шкале TSS проведено через 30 и 90 дней после прекращения лечения. Показано, что прекращение лечения препаратом Тиолепта не сопровождалось возобновлением интенсивности позитивной невропатической симптоматики, и отмечена тенденция к дальнейшему уменьшению выраженности сенсорных феноменов в течение 3 мес после прекращения лечения.

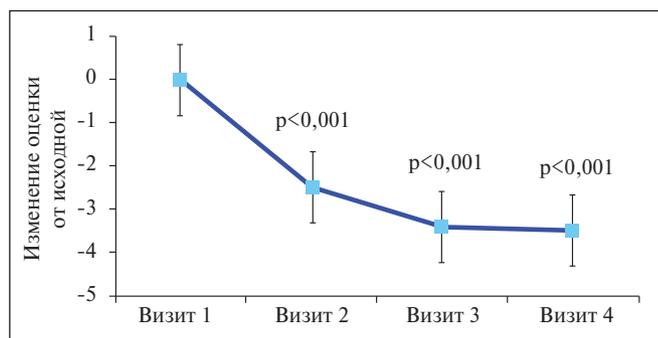
Уменьшение позитивной невропатической симптоматики на фоне лечения Тиолептой подтверждается улучшением сна (рис. 4) у больных на фоне терапии и сохранением этого улучшения после прекращения приема АЛК. Это свидетельствует о том, что 4-недельный курс лечения Тиолептой достоверно эффективен к концу курса лечения и улучшение состояния больных сохраняется в дальнейшем по крайней мере в период до 3 мес.

При анализе динамики отдельных позитивных невропатических симптомов можно отметить, что все основные сенсорные феномены — боль, жжение, онемение и парестезии — достоверно уменьшались на фоне лечения препаратом Тиолепта и это улучшение сохранялось в течение всего периода наблюдения больного. Полученные в исследовании ЭТИКА результаты подтвердили высокую эффективность Тиолепты в уменьшении позитивной неврологической симптоматики, тестируемой с помощью шкалы TSS, у больных с ДПН.

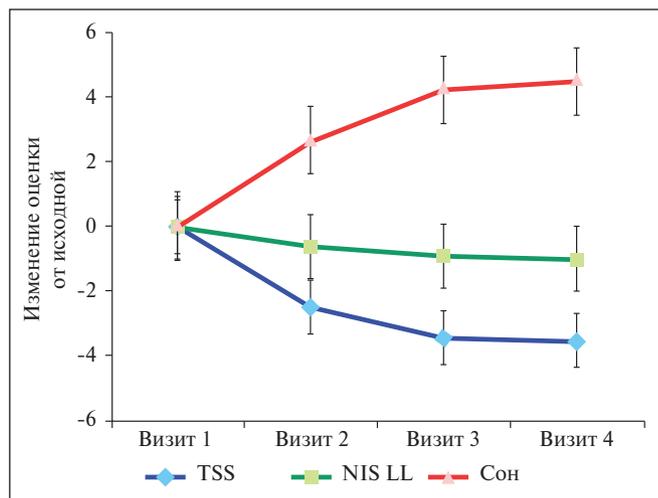
При оценке безопасности приема препарата Тиолепта больные и врачи были единодушны, отметив хорошую переносимость препарата. Только отдельные пациенты (11%) отметили побочные эффекты в виде тошноты и головокружений, которые, однако, не были выражены, регрессировали в течение 3 нед лечения и не заставили ни одного больного прекратить лечение.

В последние годы в ряде публикаций ставится под сомнение болезнь-модифицирующее действие АЛК и препарат рассматривается только как симптом-модифицирующий [31]. Основано такое мнение на результатах исследования NATAN, в котором больные 4 года получали 600 мг АЛК в таблетках, было отмечено уменьшение неврологического дефицита, но не отмечено улучшения показателей ЭНМГ [32]. Неоднократно указывалось, в том числе и нами, что исследование NATAN имеет большое число недостатков (включение преимущественно больных с субклинической стадией ДПН, слишком большое число исследовательских центров, отсутствие ЭНМГ-динамики в группе ПЛ, выбор неадекватной дозы препарата и т. д.).

В исследовании ЭТИКА показано, что лечение ДПН препаратом Тиолепта 600 мг в течение месяца привело к достоверному снижению позитивной невропатической симптоматики на протяжении 3 мес после окончания лечения. Аналогичный эффект был показан при проведении инфузий 600 мг АЛК в исследовании SYDNEY 1: после прекращения лечения достоверное снижение позитивной невропатической симптоматики сохранялось в течение 6 мес. Это указывает не на симптом-модифицирующее, а на болезнь-модифицирующее действие препарата, тем более что при инфузиях ПЛ в исследовании SYDNEY 1 такого эффекта не наблюдалось [33]. Не принимается во внимание исследова-



**Рис. 3.** Динамика изменения суммы баллов по шкале TSS в период исследования, *post-hoc* анализ  
**Fig. 3.** TSS total score changes during follow-up, *post-hoc* analysis



**Рис. 4.** Динамика показателей шкал TSS, NIS LL и анкеты сна, *post-hoc* анализ  
**Fig. 4.** TSS, NIS LL and sleep questionnaire scores changes, *post-hoc* analysis

ние М. Reljanovic и соавт. [34], в котором больные с симптомной ДПН в течение 2 лет принимали 1200 мг АЛК в таблетках и было отмечено достоверное улучшение показателей ЭНМГ.

Безусловно необходимо проведение дополнительных исследований для подтверждения болезнью-модифицирующего действия АЛК, однако ряд уже проведенных

исследований, в том числе исследование ЭТИКА, заставляют думать, что болезнь-модифицирующее действие у АЛК имеется.

Независимо от теоретических споров, практические врачи могут на основании того, что известно в настоящий момент, широко использовать АЛК для лечения ДПН у больных с СД 1-го и 2-го типа.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013. *JAMA*. 2017 Jun 27;317(24):2515-23. doi: 10.1001/jama.2017.7596
- International Diabetes Federation Atlas. 8<sup>th</sup> ed. 2017. Available from: [https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF\\_DA\\_8e-EN-final.pdf](https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf)
- Котов СВ, Калинин АП, Рудакова ИГ. Диабетическая нейропатия. Москва: МИА; 2011. 438 с. [Kotov SV, Kalinin AP, Rudakova IG. *Diabeticheskaya neyropatiya* [Diabetic neuropathy]. Moscow: MIA; 2011. 438 p. (In Russ.)].
- Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2285-93. doi: 10.2337/dc10-1303
- Babizhayev MA, Nosikov VV, Strokov IA, et al. The role of oxidative stress in diabetic neuropathy: generation of free radical species in the glycation reaction and gene polymorphisms encoding antioxidant enzymes to genetic susceptibility to diabetic neuropathy in population of type I diabetic patients. *Cell Biochem Biophys*. 2015 Apr;71(3):1425-43. doi: 10.1007/s12013-014-0365-y
- Strokov IA, Bursa TR, Drepa OI, et al. Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type I diabetes: a population-based case-control study. *Acta Diabetol*. 2003 Dec;40 Suppl 2:S375-9. doi: 10.1007/s00592-003-0123-x
- Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014 Aug;14(8):473. doi: 10.1007/s11910-014-0473-5
- Строков ИА, Мельниченко ГА, Альбекова ЖС и др. Распространенность и факторы риска развития диабетической полинейропатии у стационарных больных сахарным диабетом 1-го типа. *Нервно-мышечные болезни*. 2012;(1):25-31. doi: 10.17650/2222-8721-2012-0-1-25-31 [Strokov IA, Melnichenko GA, Albekova ZHS, et al. The prevalence and risk factors of diabetic polyneuropathy in inpatients with type I diabetes. *Nervno-myshechnyye bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2012;(1):25-31. doi: 10.17650/2222-8721-2012-0-1-25-31 (In Russ.)].
- The DCCT 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
- Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;6(6):CD007543. doi: 10.1002/14651858.CD007543.pub2
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes*. 2005 Jun;54(6):1615-25. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615
- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, et al. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther*. 2008 Oct;120(1):1-34. doi: 10.1016/j.pharmthera.2008.05.005. Epub 2008 Jun 13.
- Зотова ЕВ, Савостьянов КВ, Чистяков ДА и др. Поиск ассоциации полиморфных маркеров генов, кодирующих ферменты антиоксидантной защиты с диабетической полинейропатией у больных сахарным диабетом типа 1. *Молекулярная биология*. 2004;(2):244-9. [Zotova EV, Savost'yanov KV, Chistyakov DA, et al. Association of polymorphic markers of the antioxidant enzyme genes with diabetic polyneuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Molekulyarnaya biologiya*. 2004;(2):244-9 (In Russ.)].
- Зотова ЕВ, Чистяков ДА, Савостьянов КВ и др. Изучение ассоциации полиморфных маркеров Ala(-9) Val гена *SOD2* и Arg213Gly гена *SOD3* с диабетической полинейропатией у больных сахарным диабетом типа 1. *Молекулярная биология*. 2003;(3):345-8. [Zotova EV, Chistyakov DA, Savost'yanov KV, et al. Study of the association of polymorphic markers Ala (-9) Val of the SOD2 gene and Arg213Gly of the SOD3 gene with diabetic polyneuropathy in patients with type I diabetes mellitus. *Molekulyarnaya biologiya*. 2003;(3):345-8 (In Russ.)].
- Malic RA, Tesfaye S, Thompson SD, et al. Microangiopathy in human diabetic neuropathy: relationship between capillary abnormalities and severity of neuropathy. *Diabetologia*. 1993 May;36(5):454-9. doi: 10.1007/BF00402283
- Giannini C, Dyck PJ. Ultrastructural morphometric features in human sural nerve microvessels. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1993 Jul;52(4):361-9. doi: 10.1097/00005072-199307000-00003
- Caneron NE, Cotter MA. Pro-inflammatory mechanisms in diabetic neuropathy: focus on the nuclear factor kappa B pathway. *Curr Drug Targets*. 2008 Jan;9(1):60-7. doi: 10.2174/138945008783431718
- Moghtaderi A, Bakhshpour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006 Jul;108(5):477-81. doi: 10.1016/j.clineuro.2005.08.003. Epub 2005 Sep 16.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0. Epub 2015 Jan 7.
- Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, et al. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol*. 2011 Sep 13;7(10):573-83. doi: 10.1038/nrneuro.2011.137
- Boulton AJ, Kempner P, Ametov A, et al. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 Jul;29(5):327-33. doi: 10.1002/dmrr.2397
- Строков ИА, Манухина ЕБ, Бахтина ЛЮ и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2000;130(10):437-41. [Strokov IA, Manukhina EB, Bakhtina LYU, et al. The function of endogenous protective systems in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and polyneuropathy: effect of antioxidant therapy. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2000;130(10):437-41 (In Russ.)].
- Borcea V, Nourooz-Zadeh J, Wolff SP, et al. Alpha-lipoic acid decreases oxidative stress in patients with diabetes mellitus. *Free Radic Biol Med*. 1999 Jun;26(11-12):1495-500. doi: 10.1016/s0891-5849(99)00011-8
- Haak ES, Usadel KH, Kohleisen M, et al. The effect of  $\alpha$ -lipoic acid on the neurovascular reflex arc in patients with diabetic neuropathy assessed by capillary microscopy. *Microvasc Res*. 1999 Jul;58(1):28-34. doi: 10.1006/mvre.1999.2151

25. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*. 1995 Dec;38(12):1425-33. doi: 10.1007/BF00400603
26. Строчков ИА, Козлова НА, Мозолевикий ЮВ. Эффективность внутривенного введения трометамоловой соли тиоктовой ( $\alpha$ -липоевой) кислоты при диабетической невропатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1999;(6):18-22. [Strokov IA, Kozlova NA, Mozolevskiy YuV. The efficacy of intravenous administration of thioctic ( $\alpha$ -lipoic) acid trometamol salt in diabetic neuropathy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1999;(6):18-22 (In Russ.)].
27. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004 Feb;21(2):114-21. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x
28. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR, et al. Effect of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diab Med*. 1999 Dec;16(12):1040-3. doi: 10.1046/j.1464-5491.1999.00190.x
29. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with  $\alpha$ -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006 Nov;29(11):2365-70. doi: 10.2337/dc06-1216
30. Строчков ИА, Фокина АС, Головачева ВА, Кочетов АГ. Эффективность тиоплепты при диабетической полиневропатии (по данным исследования ЭТИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(5):36-40. [Strokov IA, Fokina AS, Golovacheva VA, Kochetov AG. Efficacy of thiolepta in diabetic polyneuropathy: results of the study ЭТИКА. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(5):36-40 (In Russ.)].
31. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetic Care*. 2017 Jan;40(1):136-54. doi: 10.2337/dc16-2042
32. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with  $\alpha$ -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011 Sep;34(9):2054-60. doi: 10.2337/dc11-0503. Epub 2011 Jul 20.
33. Strokov IA, Novosadova MV, Lavrova IN, et al. The prolonged clinical effect of thioctic acid in symptomatic distal diabetic polyneuropathy. Abstr. of the 14<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the DFSG and NEURODIAB, Regensburg, Germany, September 2–5 2004; 195 p.
34. Reljanovic M, Reichel G, Rett K, et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two-year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Free Rad Res*. 1999 Sep;31(3):171-9. doi: 10.1080/10715769900300721

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

2.03.2021/25.04.2021/28.04.2021

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ЗАО «Канонфарма продакшн». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

This article has been supported by Kanonfarma prodakshn. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Строчков И.А. <https://orcid.org/0000-0001-6950-7166>