

Л.В. НЕДОСУГОВА, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Обзор литературы посвящен патогенезу диабетической полинейропатии (ДПН), клиническим характеристикам стадий и вариантов проявлений ДПН. Подчеркивается важность своевременной дифференциальной диагностики нейропатической и ишемической формы диабетической стопы. Особое внимание уделено роли альфа-липоевой кислоты в патогенетической терапии ДПН.

Ключевые слова: диабетическая периферическая полинейропатия, дегенеративная аксонопатия, диабетическая стопа, патогенетическая терапия, альфа-липоевая кислота

Диабетическая полинейропатия (ДПН) – это субклиническое или имеющее клинические признаки поражение периферической нервной системы у больных сахарным диабетом при отсутствии других причин, способных вызвать специфический симптомокомплекс поражения функции периферического нерва [1]. ДПН составляет 30% всех полинейропатий, значительно снижает качество жизни пациентов и является одним из основных факторов риска развития язвенных дефектов стоп у больных сахарным диабетом. От 40 до 70% всех нетравматических ампутаций происходит у больных сахарным диабетом [2, 3]. ДПН являются наиболее частыми осложнениями сахарного диабета, распространенность которых прямо коррелирует с длительностью анамнеза заболевания. По данным различных авторов, выявляемость ДПН зависит от диагностических тестов: показатели варьируют от 50% при клиническом обследовании до 90–100% – при проведении электромиографического обследования [4, 5] у пациентов с длительностью сахарного диабета более 20 лет.

ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА ДПН

К периферической нервной системе относятся черепные и спинномозговые нервы, их чувствительные узлы (ганглии), узлы и нервы автономной нервной системы, рецепторный и эффекторный аппараты (нервно-мышечные и нервно-железистые синапсы). При ДПН в патологический процесс могут вовлекаться все перечисленные структуры.

Периферический нерв – совокупность нервных клеток, окруженных оболочками. Оболочкой нерва являются шванновские клетки (леммоциты), которые отсутствуют при вступлении нерва в спинной мозг или при выходе из него, в области эффекторного терминального синапса или рецепторного окончания. Эти участки периферического нерва являются наиболее уязвимыми, в частности при хронической гипергликемии. Вокруг аксона многократно спирально закручена двоякая мембрана леммоцита (мезаксон). В случае погружения аксона в леммоцит, когда волокно не покрыто миелином, нерв называется немиелинизированным. В пери-

ферической нервной системе миелином покрыты соматические двигательные и чувствительные нервы, а также преганглионарные волокна автономной нервной системы. Наличие миелина обеспечивает электрическую изоляцию аксона и увеличивает скорость проведения импульса по волокну. Кроме того, нервное волокно покрыто соединительнотканной оболочкой – эндоневрием, пучок нервных волокон – периневрием, а целый нерв – эпиневрием. Именно в этих соединительнотканых структурах находятся сосуды (*vasa nervorum*) и нервы (*nervi nervorum*), с которыми связано обеспечение функции периферической нервной системы.

Большинство периферических нервов являются смешанными и содержат двигательные, чувствительные и автономные волокна. Поэтому симптомокомплекс поражения нерва складывается из двигательных, чувствительных и автономных расстройств.

Периферические нервные волокна подразделяют на толстые и тонкие. Диаметр волокна зависит от наличия миелиновой оболочки, образованной концентрически лежащими мембранами леммоцитов. Чем больше диаметр нервного волокна, тем больше его миелинизация, скорость проведения нервного импульса и устойчивость к метаболическим нарушениям. Толстые миелинизированные волокна проводят вибрацию и проприорецепцию, тонкие миелинизированные и немиелинизированные волокна ответственны за проведение чувства боли, прикосновения, температуры. Периферические нервы способны к регенерации благодаря леммоцитам, которые продуцируют нейротропные факторы роста нервов и формируют т. н. пути регенерации нерва из его проксимального отрезка.

Основные типы повреждения периферических нервов (по Р. Kemple, 1997) представлены на *рисунке 1*.

Валлеровская дегенерация – это разрушение осевого цилиндра и распад миелина, связанные с механической травмой, острым ишемическим повреждением нерва, его разрывом и т. п.

При **первичной демиелинизации**, возникающей преимущественно в результате аутоиммунных или метаболических нарушений, погибают леммоциты, оголяя осевой цилиндр. Продолжительное патогенетическое воздействие может приводить к гибели осевого цилиндра. При прекращении патологического воздействия леммоциты регенерируют.

Рисунок 1. Типы поражения шванновских нервов



Первичная аксонопатия возникает вследствие метаболических, токсических, ишемических воздействий, тропных к перикариону, либо при внутриклеточном нарушении метаболизма аксона. Формирование первичной аксонопатии сопровождается нарушением аксонального транспорта.

Патологический процесс при ДПН неспецифичен и относится главным образом к дегенеративной аксонопатии, которая характеризуется дистальной атрофией и уменьшением крупных и мелких миелинизированных нервных фибрилл с вторичной валлеровской дегенерацией и тенденцией к регенерации. Это объясняет, почему наиболее часто встречается повреждение дистальных нервных путей, клинически проявляющееся симптомами симметричной сенсомоторной нейропатии по типу «носков» и «перчаток».

Дополнительную роль в указанных нарушениях играет механизм аксоглиального разъединения. Аксоглиальные соединения – это мостики, соединяющие конечные миелиновые петли с аксолеммой и образованные перекрещенными волокнами. При ДПН происходит накопление натрия в узлах Ранвье за счет снижения активности Na-K-АТФазы, что блокирует деполяризацию нервных волокон, снижает скорость проведения импульса, приводит к формированию локального отека, усиливающего аксоглиальное разъединение и потерю кальциевых каналов. Это является стартовой точкой сегментарной демиелинизации и, как следствие, замедляет проведение нервного импульса.

Ключевую роль в патогенезе ДПН играет хроническая гипергликемия. Исследования DCCT и UKPDS доказали, что именно гипергликемия ответственна за развитие ДПН [6]. В настоящее время общепризнано, что нарушения метаболизма и кровотока в нервном волокне взаимосвязаны и играют важную роль на различных этапах развития ДПН.

Нервная ткань является независимым от инсулина потребителем глюкозы, что в условиях гипергликемии приводит к чрезмерной активации в ней полиолового пути окисления глюкозы. Это сопровождается накоплением сорбитола и фруктозы в нервном волокне, что приводит к развитию гидропексического отека, повышением продукции свободных радикалов за счет нарушения баланса между окисленной

и восстановленной формой никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) и истощением факторов антиоксидантной защиты. В результате активируются процессы перекисного окисления липидов в нервной клетке, что вызывает прогрессирующее снижение функции проведения по нервному волокну и в конечном итоге обуславливает апоптоз нейронов, лейкоцитов и глиальных клеток [7–9]. Развивающийся окислительный стресс за счет активации протеинкиназы С [10] приводит к уменьшению образования оксида азота (NO), снижению кровотока в нерве и эндоневральной гипоксии. На фоне прогрессирования диабетических ангиопатий, затрагивающих vasa nervorum и vasa vasorum, происходит снижение образования нейротропных факторов роста в нерве [11–13]. На рисунке 2 представлены стадии развития полинейропатии, а в схеме 1 – классификация полинейропатий. Автономная полинейропатия, проявляющаяся нарушениями вегетативной нервной системы, встречается достаточно часто, протекает под различными клиническими масками и, безусловно, снижает качество жизни пациентов. В таблице 1 приведены наиболее частые проявления автономной и периферической полинейропатии.

Рисунок 2. Стадии полинейропатии

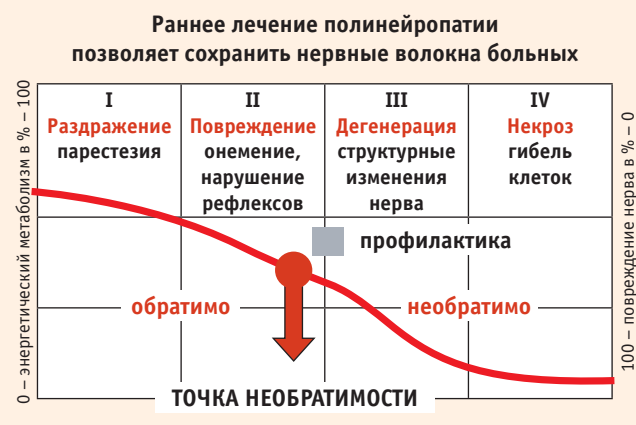


Схема 1. Классификация диабетической нейропатии

I. Субклиническая (бессимптомная):

- электродиагностическое тестирование нерва
- тестирование чувствительности
- вегетативные тесты

II. Клиническая:

1. Диффузная
2. Дистальная симметричная сенсомоторная
3. Автономная
 - сердечно-сосудистой системы
 - желудочно-кишечного тракта
 - урогенитальной системы
 - периферические нарушения

III. Локальные:

- мононейропатии
- множественные мононейропатии
- плексопатии
- радикулопатии

Таблица 1. Клинические проявления диабетической нейропатии

Автономная диабетическая нейропатия	Периферическая диабетическая нейропатия
- Нарушение сердечной деятельности/аритмия, безболевой инфаркт миокарда - Нарушение терморегуляции и потоотделения - Расстройства ЖКТ (дистония пищевода) - Расстройства мочеполовой системы/дистония моч. пузыря - Эректильная дисфункция - Трофические расстройства (отек стоп с образованием язв) - РИСК РАННЕЙ СМЕРТИ	- Мышечная слабость/истощение - Гипорефлексия/до отсутствия рефлексов - Онемение/парестезия (жжение, чувство покалывания) - Боль в стопах и нижней части ног (в состоянии покоя и ночью) СНИЖЕННАЯ ПОДВИЖНОСТЬ

Нарушение чувствительности периферических нервов – наиболее частая форма диабетической нейропатии, характерным признаком которой является болевой синдром, возникающий в симметричных участках конечностей. У лиц, страдающих ДПН, нарушаются все виды чувствительности: болевой, температурной, вибрационной. В связи с этим данный вариант диабетической нейропатии называют также сенсомоторной полинейропатией, клиническая характеристика стадий и вариантов ее проявлений приведена в *таблице 2* [14].

В конечном итоге прогрессирование ДПН приводит к развитию синдрома «диабетической стопы», с характерным формированием остеоартропатии в виде «сустава Шарко», с образованием язвенных дефектов в местах максимального давления в стопе, с последующим присоединением вторич-

ной инфекции, развитием гангрены и, в финале, к ампутации конечности. В связи с этим огромное значение приобретает правильная и своевременная дифференциальная диагностика нейропатической и ишемической формы синдрома диабетической стопы (*табл. 3*), поскольку у пациентов с диабетической полинейропатией снижение кровотока в магистральных артериях может привести к образованию язвенно-некротических изменений стоп еще до развития критической ишемии.

ЛЕЧЕНИЕ

Как указывалось выше, основным патогенетическим механизмом развития ДПН является спровоцированный самоокислением глюкозы окислительный стресс или нарушение процессов равновесия между накоплением свободных радикалов, образующихся при самоокислении глюкозы, и их удалением системой антиоксидантной защиты. По современным представлениям лечение нейропатии должно отвечать следующим требованиям:

- патогенетическая направленность,
- уменьшение неврологической симптоматики,
- улучшение функции нерва.

Всем этим основным требованиям отвечает альфалиповая кислота (АЛК) – естественный метаболит, который принимает участие во многих физиологических процессах, связанных с обменом веществ, и является эффективным средством метаболической фармакотерапии. АЛК обладает широким спектром биологического и фармакологического действия, что обусловлено ее участием в качестве кофермента в реакциях окислительного декарбоксилирования пировиноградной и кетоглутаровой кислот, протекающих в матриксе митохондрий, и способствует ликвидации метаболическо-

Таблица 2. Стадии развития сенсомоторной (периферической) полинейропатии

СТАДИЯ	ХАРАКТЕРИСТИКА
Стадия 0/1 СУБКЛИНИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ	- Симптомов и признаков нет - Субклиническая нейропатия (стадия 1) может быть диагностирована в специализированных нейрофизиологических отделениях - Клинически нельзя провести дифференциальный диагноз между 0 и 1 стадиями
Стадия 2 КЛИНИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ Хроническая болевая форма	- Наличие симптомов (усиливающихся ночью): жжение, острая боль, пронзающая боль - Покалывание ± - Отсутствие или нарушение чувствительности и снижение или отсутствие рефлексов
Острая болевая форма	- Плохой контроль диабета, потеря веса - Диффузная боль (туловище) - Может наблюдаться гиперестезия - Минимальные чувствительные расстройства или вариант нормы при проведении периферического неврологического осмотра
Амиотрофия	- Обычно встречается у пожилых людей с недиагностированным или плохо контролируемым диабетом 2-го типа. Проявляется мышечной слабостью, поражает, как правило, проксимальные мышцы нижних конечностей, начало подострое - Обычно сопровождается болью, особенно по ночам, при минимальных чувствительных расстройствах
Безболевая форма в сочетании с полной/частичной потерей чувствительности	- Отсутствие симптоматики либо онемение стоп, снижение температурной чувствительности, нарушение болевой чувствительности - Признаки сниженной или отсутствующей чувствительности с отсутствием рефлексов
Стадия 3 ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ	- Язвы стоп - Нейроостеоартропатия - Нетравматическая ампутация

Таблица 3. Дифференциальная диагностика нейропатической и ишемической форм синдрома диабетической стопы

НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ	ИШЕМИЧЕСКАЯ
• Сухая кожа, участки гиперкератоза в областях избыточного нагрузочного давления на подошве • Деформация стоп, пальцев, голеностопных суставов – специфична, двусторонние отеки • Пульсация на артериях сохранена с обеих сторон • Безболезненные язвенные дефекты в точках избыточного нагрузочного давления • Характерно отсутствие субъективной симптоматики	• Цвет кожи – бледный или цианотичный, кожа атрофична, часто трещины • Деформация пальцев, стопы не носит специфического характера • Пульсация на артериях стоп снижена или отсутствует • Резко болезненные акральные некрозы • Перемежающаяся хромота

го кетоацидоза. Содействуя образованию коэнзима А (КоА), АЛК обеспечивает перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления. Это сопровождается уменьшением выраженности жировой дистрофии гепатоцитов, активизацией метаболической функции печени и желчеотделения. Кроме того, АЛК ускоряет окисление жирных кислот, оказывая гиполлипидемическое действие, обладает антиоксидантными свойствами [16]. Являясь метаболическим антиоксидантом, АЛК участвует в регенерации глутатиона, аскорбата, витамина Е и убихинона (коэнзима Q) – основных антиоксидантных соединений третьей (неферментативной) линии АО защиты клетки. Антиоксидантный эффект АЛК обусловлен наличием двух тиоловых групп в молекуле, благодаря чему она может связывать свободные радикалы и ионы металлов, входящих в состав ферментов, катализирующих процессы ПОЛ. Таким образом, АЛК является универсальным антиоксидантом, поскольку не только сама обладает мощным антиоксидантным потенциалом, но и обеспечивает поддержку другим антиоксидантным системам, а также, хорошо растворяясь как в водной, так и в жировой среде, легко проникает через клеточные мембраны.

Снижая интенсивность процессов перекисного окисления, АЛК не только уменьшает клинические проявления нейропатии, но и способствует восстановлению температурной и тактильной чувствительности, улучшению сухожильных рефлексов, как это было показано в многочисленных клинических исследованиях, в т. ч. и в 6 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях – ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, OPRI, DEKAN, SYDNEY [15] (табл. 4).

Исследование ALADIN (Alpha-Lipoic Acidin Diabetic Neuropathy) позволило

определить дозу АЛК с хорошим терапевтическим эффектом. Под наблюдением находились 260 пациентов, которые получали в течение 3 нед. АЛК внутривенно в дозе 100 мг, 600 мг, 1 200 мг препарата в сутки по сравнению с плацебо. Наиболее эффективной и безопасной оказалась инфузионная терапия в дозе 600 мг, при которой было отмечено улучшение периферической чувствительности (тепловой, температурной, тактильной, вибрационной). При увеличении дозы до 1 200 мг чаще наблюдались нежелательные явления. 3-недельное исследование показало эффективность кратковременной терапии альфа-липоевой кислотой у больных с диабетической нейропатией [16].

В двухлетнем исследовании ALADIN II оценивалось действие АЛК на течение ДПН. Препарат назначался сначала внутривенно в течение первых 5 дней, а затем перорально по 600 мг и 1 200 мг. В исследование было включено 65 пациентов, 18 из которых получали АЛК в дозе 1 200 мг, 27 – в дозе 600 мг, 20 человек принимали плацебо. Эффективность оценивали по NDS (шкала невропатического дисфункционального счета), SNVC (скорость проводимости икроножных нервов), SNAP (потенциалы действия чувствительных нервов), MNVC (скорость проводимости большеберцовых двигательных нервов), MNDL (дистальная латентность двигательных нервов). Через 24 мес. терапии было получено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение SNVC и SNAP в обеих контрольных группах по сравнению с плацебо, а на фоне терапии АЛК в дозе 1 200 мг отмечено также и значимое повышение MNVC. При этом не было получено разницы в NDS между тремя группами по сравнению с исходным состоянием, равно как и в частоте нежелательных явлений. Таким образом, было доказано положительное влияние на течение ДПН при длительном назначении АЛК и безопасность препарата [17].

При проведении полугодового рандомизированного исследования ALADIN III [18] изучали эффективность приема АЛК в суточной дозе 1 800 мг после 3-недельного курса внутривенного введения по сравнению с плацебо. При этом не было получено клинически значимого различия перорального приема АЛК по сравнению с плацебо, тогда как 3-недельный курс парентерального введения продемон-

Таблица 4. Обзор рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по оценке эффективности лечения альфа-липоевой кислотой диабетической дистальной и автономной полинейропатии

Название исследования	Число пациентов	Доза препарата (мг)	Длительность	Эффективность
ALADIN	328	100/600/1200/плацебо	3 недели, в/в	ШНС, ШНН, НРАЛ
ALADIN III	508	600 в/в/1800/per os/ плацебо	3 недели - в/в, 6 мес. per os	ШНС, ШНН, НРАЛ
DEKAN	73	800/плацебо	4 месяца per os	Вариабельность ритма сердца
ORPIL	24	1800/плацебо	3 недели per os	ШНС, ШНН, НРАЛ

ШНС – Шкала неврологических симптомов (TSS).

ШНН – Шкала неврологических нарушений (NDS).

НРАЛ – Гамбургский опросник по болевому синдрому.

ЗАЩИТА

ТЕРАПИЯ

ТИОГАММА®

Здоровье каждой клетки

- Уменьшает оксидативный стресс
- Входит в стандарты лечения диабетической полинейропатии*
- Оптимальная суточная доза (600 мг тиоктовой кислоты)
- Высокое немецкое качество
- Доступная цена



*Стандарт от 23 января 2013 г.
Об утверждении стандарта первичной
медико-санитарной помощи
при диабетической полинейропатии



стрировал существенное снижение неврологического дефицита по сравнению с плацебо при оценке по NIS (шкала невропатических нарушений). Полученные результаты объясняются кратковременностью перорального приема препарата (по сравнению с исследованием ALADIN II), а также отсутствием количественной оценки результатов объективных показателей.

В проведенном 3-недельном исследовании ORPIL была показана сопоставимая эффективность парентерального введения АЛК в дозе 600 мг с пероральным приемом 1 800 мг в сутки не только по субъективным показателям, но и по объективным параметрам. Следует отметить, что в данном исследовании использовалась форма препарата быстрого высвобождения, характеризующегося такой же биодоступностью при пероральном приеме, что и при парентеральном введении [19].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SYDNEY (Symptomatic Diabetic Neuropathy), проведенное в 2001 г. в США и России, с участием 120 больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, из которых 60 человек получали плацебо, 60 – АЛК, показало положительное влияние АЛК на клинические проявления ДПН, электромиографию, автономную дисфункцию у 60 пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов [20].

Исследование SYDNEY II – многоцентровое плацебо-контролируемое исследование, целью которого была оценка влияния различных доз препарата АЛК (600 мг, 1 200 мг, 1 800 мг) на клинические проявления ДПН по шкале TSS (Total Symptom Score), выявило статистически достоверные положительные результаты во всех исследуемых группах. Различия наблюдались лишь в сроках наступления терапевтического эффекта. При назначении 600 мг препарата улучшение самочувствия отмечалось через три недели лечения, при использовании более высоких доз – в более короткие сроки [21]. При анализе безопасности было получено зависимое от дозы усиление тошноты и головокружения. При этом ни один пациент, получавший АЛК в дозе 600 мг, не выбыл из исследования, тогда как 11% и 13% пациентов, получавших препарат в дозе 1 200 мг и 1 800 мг соответственно, отказались от приема в связи с нежелательными явлениями.

При проведении плацебо-контролируемого исследования DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) с участием 73 пациентов с вегетативной кардионейропатией, получавших 800 мг препарата перорально в течение 4 мес., был сделан вывод, что терапия АЛК с использованием хорошо переносимой дозы 800 мг/день перорально в течение 4 мес. может также улучшить течение вегетативной кардионейропатии (CAN) у больных сахарным диабетом 2-го типа [22].

В плацебо-контролируемом исследовании NATHAN по оценке эффективности и безопасности АЛК у больных диабетом с ДПН (от слабой до умеренной степени), в котором наблюдалось 460 пациентов, получавших 600 мг препарата или плацебо перорально в течение 4 лет, был сделан вывод, что 4-летняя терапия АЛК диабетической полинейропатии в слабой или умеренной степени хорошо переносится и

уменьшает некоторые проявления неврологического дефицита и симптомы, но не нервную проводимость [23]. Напротив, при кратковременном лечении 477 пациентов, из которых 241 пациент получал АЛК в дозе 600 мг парентерально, а 236 человек – плацебо в течение 3 нед. в многоцентровом рандомизированном исследовании NATHAN II, с участием 32 центров в США, Канаде и Европе, были получены результаты, позволившие сделать вывод о том, что кратковременная терапия в течение 3 нед. АЛК 600 мг внутривенно уменьшает основные симптомы ДПН и уменьшает неврологический дефицит [24].

Исходя из опыта клинических исследований, рекомендуется следующая схема терапии ДПН альфа-липоевой кислотой: начальная инфузионная терапия составляет от двух до четырех недель (300–600 мг в/в капельно в сутки) с последующим переходом на пероральный прием 600 мг/сут в течение 3–4 мес.

В России на сегодняшний день зарегистрированы несколько препаратов альфа-липоевой кислоты. Действующим веществом этих препаратов являются три основные соли АЛК: этилендиаминовая (препараты Берлитион, Эспа-Липон, Октолипен), трометамоловая (препарат Тиоктацид) и меглюминовая (препараты Тиогама и Тиолепта) (табл. 5).

Таблица 5. Соли альфа-липоевой кислоты в инъекционных препаратах

Название препарата	Соль	Другие составляющие
Тиогама	Меглюминовая	Полиэтиленгликоль
Берлитион	Этилендиаминовая	Пропиленгликоль
Эспа-Липон	Этилендиаминовая	Бензиловый спирт
Тиоктацид Т	Трометамоловая	

Проведенные в Германии постмаркетинговые исследования за период 1992–1995 гг. позволили выявить наиболее часто встречающиеся нежелательные реакции при назначении АЛК. В среднем в год курс терапии проходили 300–430 тыс. человек. При этом выявлено 112 сообщений о побочных эффектах. Наиболее часто наблюдались кожные проявления в виде аллергических реакций, уртикации и дерматитов. Некоторые больные отмечали боль, чувство жжения во время инфузии, покраснение кожи после введения препаратов АЛК. При этом из всех стабилизаторов, применяемых для изготовления лекарственных форм АЛК, наиболее токсичной, по данным В.В. Корпачева [17], является этилендиаминовая соль, а наименее токсичной меглюминовая. Меглюмин (N метил-D-глюкамин) в качестве стабилизатора применяется во многих фармацевтических продуктах (например, Novonorm, Micardis и др.). Его также используют для снижения токсичности гадолиния в контрастных средах для магнитного резонанса (Dotarem и Magnevist). Имеется только одно сообщение о развитии анафилактической реакции у больного с остеонидной остеомой после применения меглюмина. Описания других отрицательных эффектов меглюмина обнаружить не удалось.

Среди солюбилизаторов, используемых при производстве препаратов АЛК, наиболее привлекательным является полиэтиленгликоль, который в европейской фармацевтической индустрии называют Макрогол. Полиэтиленгликоли с молекулярной массой до 600 смешиваются с водой в любых отношениях. Они обладают выраженной низкой острой и хронической токсичностью, которая ниже глицерина. Не проявляют эмбриотоксичности. Полиэтиленгликоли с молекулярной массой до 600 могут рассматриваться как практически нетоксичные вещества [18]. Поэтому управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration) одобрил их широкое применение в различных сферах. Применение полиэтиленгликоля в лекарственных формах препаратов

АЛК позволило повысить ее растворимость. Поэтому сочетание в препарате Тиогамма в качестве стабилизатора – меглюмина, а в качестве солюбилизатора – полиэтиленгликоля – обеспечило оптимальный терапевтический эффект и позволило снизить риск нежелательных побочных эффектов, что выгодно отличает данный препарат от других лекарственных форм [17].

Таким образом, препарат АЛК Тиогамма отвечает основным требованиям, предъявляемым к препаратам для лечения ДПН:

- оказывает патогенетическое действие;
- уменьшает симптомы нейропатии;
- улучшает функцию нерва;
- не имеет побочных эффектов.



ЛИТЕРАТУРА

1. International Guidelines on Outpatient management of Diabetic Peripheral Neuropathy, 1995, 17P.
2. Feldman EL, Stevens MJ et al. 2002. Somatosensory neuropathy. In *Ellenberg and Rifkin's diabetes mellitus*. D. Porte, R.S. Sherwin and A. Baron, editors. McGraw Hill. New York, USA. 772-788.
3. Vinik AI et al. 2002. Diabetic autonomic neuropathy. In *Ellenberg and Rifkin's diabetes mellitus*. D. Porte, R.S. Sherwin and A. Baron, editors. McGraw Hill. New York, USA. 789-804.
4. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology*, 1992;42:1164-1170.
5. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman NA et al. Variables influences neuropathic endpoints. The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology*, 1995;45:1115-1121.
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 1993;70:1009-1018.
7. Russel JW, Sullivan KA, Windebank AJ, Hermann DN, Feldmann EL. Neurons undergo apoptosis in animal and cell culture models of diabetes. *Neurobiol. Dis.*, 1999;6:347-363.
8. Russel JW et al. High glucose-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurons. *FASEB*, 2002;16:1738-1748.
9. Schmeichel AM, Schmelzer JD, and Low PA. Oxidative injury and apoptosis of dorsal root ganglion neurons in chronic experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*, 2003;52:165-171.
10. Stevens MJ, Obrosova I, Pop-Busui R, Greene DA, and Feldman EL. Pathogenesis of diabetic neuropathy. 2002. In *Ellenberg and Rifkin's diabetes mellitus*. D. Porte, R.S. Sherwin and A. Baron, editors. McGraw Hill. New York, USA. 747-770.
11. Apfel SC. Neurotrophic factors in diabetic peripheral neuropathy. *Eur. Neurol.*, 1999;41 (Suppl. 1):27-34.
12. Tomlinson DR, Fernyhough P, and Diemel LT. Role of neurotrophins in diabetic neuropathy and treatment with nerve growth factors. *Diabetes*, 1999;46:S43-S49.
13. Feldman TL and Windebank AJ. Growth factors and peripheral neuropathy. 1998. In *Diabetic neuropathy*. PJ. Dyck and PK. Tomas, editors. W.B. Saunders Co. Phil. USA, 377-386.
14. Комелягина Е.Ю. Алгоритм выявления пациентов из группы риска развития синдрома диабетической стопы. Дисс. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук. М., 1998.
15. Ziegler D, Reljanovic M, Mehnert H, Gries FA. α -Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. *Exp. Clin. End. Diabetes*. 1999;107:421-430.
16. Корпачев В.В. Щербак А. Тиоктовая кислота: проблемы и перспективы использования. *Вісник фармакології та фармації*, 2003;3:20-28.
17. Корпачев В.В., Борщевская М.И. Лекарственные формы тиоктовой кислоты. *Проблеми ендокринної патології*, 2006;1:74-86.
18. Clayton GD. et al. «Polyethylene glycols» in Patty's Industrial hygiene and toxicology. 4th ed.; Eds.; John Wiley & Sons. Inc.: New York, 1994;II(F):4666-4671.
19. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR, Reljanovic M, Lobisch M, Schtte K, Nehrdich D, Tritschler HJ, Mehnert H, Ziegler D. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet. Med.*, 1999;16:1040-1043.
20. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ, Low PA, Nehrdich D, Novosadova M, O'Brien PC, Reljanovic M, Samigullin R, Schuette K, Stokov I, Tritschler HJ, Wessel K, Yakhno N, Ziegler D; SYDNEY Trial Study Group. *Diabetes Care*, 2003;26:770-776.
21. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yakhno N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Samigullin R. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes care*, 2006;29:2365-2370.
22. Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, Ulrich H, Reichel G. 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 Kardiologie Autonome Neuropathie. Diabetes Care*, 1997;20:369-73.
23. Ziegler D et al. Abstracts of the 43rd European Association for the Study of Diabetes (EASD) annual meeting, 18-21 September 2007, Amsterdam, The Netherlands. *Diabetologia*, 2007;50 (Suppl. 1):S0138.
24. Ziegler D. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *Curr Diabetes Rev.*, 2011;7:208-20.
25. Корпачев В.В. Щербак А. Тиоктовая кислота: проблемы и перспективы использования. *Вісник фармакології та фармації*, 2003;3:20-28.
26. Clayton GD et al. «Polyethylene glycols» in Patty's Industrial hygiene and toxicology. 4th ed.; Eds.; John Wiley & Sons. Inc.: New York, 1994;II(F):4666-4671.
27. Корпачев В.В., Борщевская М.И. Лекарственные формы тиоктовой кислоты. *Проблеми ендокринної патології*, 2006;1:74-86.