

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.833-02:616.379-008.64]-053.2-085-036.8

Г. Н. Светлова, Т. Л. Кураева, Н. Л. Ходжамирян, В. А. Петеркова

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НОВОЙ СХЕМЫ ТЕРАПИИ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ СЕНСОМОТОРНОЙ
ПОЛИНЕЙРОПАТИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Альфа-липоевая кислота является одним из наиболее мощных природных антиоксидантов. Многоцентровые клинические исследования доказали эффективность альфа-липоевой кислоты для лечения диабетической периферической сенсомоторной полинейропатии (ДПСП). Тиоктацид БВ — новая таблетированная форма альфа-липоевой кислоты. Представлены результаты 6-месячного наблюдения за пациентами, получавшими лечение тиоктацидом БВ (3 нед по 1800 мг, далее 2 мес по 600 мг/сут) и пациентами группы контроля. Лечение тиоктацидом БВ вызывает уменьшение проявлений ДПСП уже через 3 нед приема, а последующая терапия препаратом в дозе 600 мг/сут в течение 2 мес улучшает достигнутый результат. Проведенное исследование показало хорошую переносимость достаточно высокой дозы препарата.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, диабетическая периферическая полинейропатия, альфа-липоевая кислота.

α -Lipoic acid is one of the most potent natural antioxidants. Multicenter clinical studies have provided evidence for the efficacy of α -lipoic acid for the treatment of diabetic peripheral sensorimotor polyneuropathy (DPSP). Thiocetide BV is a novel α -lipoic acid formulation as tablets. The paper presents the results of a 6-month follow-up of patients treated with Thiocetide BV (1800 mg for 3 weeks, then 600 mg/day for 2 months) and of patients from a control group. Treatment with Thiocetide BV diminishes the manifestations of DPSP just in 3 weeks of administration and subsequent 2-month therapy with the drug in a dose of 600 mg/day improves the obtained result. The study has shown that a rather high dose of the agent is well tolerated.

Key words: type 1 diabetes, diabetic peripheral sensorimotor polyneuropathy, α -lipoic acid.

Диабетическая нейропатия (ДН) объединяет поражение центральной и периферической нервной системы, включающей сенсорные, моторные волокна и автономную нервную систему. Она занимает ведущее место среди осложнений сахарного диабета (СД). По современным оценкам, клинические проявления ДН наблюдаются примерно у 50% больных диабетом [17]. Наиболее распространенной формой нейропатии при СД является диабетическая периферическая сенсомоторная полинейропатия (ДПСП). ДПСП, особенно ее болевая форма, снижает качество жизни и адаптацию в обществе пациентов с СД, является фактором риска развития синдрома диабетической стопы и ампутации нижних конечностей. В среднем периферической нейропатией страдают 25% больных с СД [6, 7]. Одни авторы отмечают, что субклиническая (верифицированная ЭМГ) ДПСП обнаруживается почти у всех пациентов [4, 6], другие указывают, что в 70—90% случаев [11]. Различные данные статистики распространенности ДПСП можно объяснить отсутствием единых диагностических подходов и критериев диагностики при ее изучении (табл. 1).

Ведущая роль в патогенезе ДПСП отводится окислительному (оксидантному) стрессу. При гипергликемии запускается ряд процессов — аутоокисление глюкозы, перекисное окисление липидов, образуются конечные продукты избыточного окисления липидов, происходит активация NO-синтазы, — это приводит к избыточному образованию свободных радикалов. Нарушая функцию эндотелия, свободные радикалы способствуют снижению эндоневрального кровотока, вызывая эндо-

невральную гипоксию и развитие ДПСП [15, 16]. При хронической гипергликемии и недостатке инсулина активизируется полиоловый путь обмена глюкозы с накоплением сорбитола и снижением содержания миоинозитола. Избыточная концентрация сорбитола в клетках приводит к гиперосмолярности, отеку и демиелинизации нервных волокон, а снижение уровня миоинозитола, являющегося основным источником энергии для передачи нервного импульса, вызывает замедление скорости его проведения. К этому добавляются гипергликирование белков, образование аутоиммунных комплексов с развитием недостаточности фактора роста нервов и сосудистые повреждения при наличии генетической предрасположенности. Изучение генов—кандидатов предрасположенности и защиты от сосудистых осложнений только начинается. К настоящему времени ассоциация с ДПСП обнаружена для полиморфных маркеров A9V гена *SOD2*, ARG213GLY гена *SOD3*, T(-262)C гена *CAT*, а также I/D гена *APOB* [5, 9, 10].

В ряде исследований (UKPDS, DCCT и др.) было показано, что основной фактор профилактики осложнений при СД — это длительное достижение постоянного хорошего контроля углеводного обмена, однако у большинства больных СД, особенно в детском возрасте, достижение целевых уровней углеводного обмена является сложной, часто невыполнимой задачей [8, 13]. По данным Е. А. Андриановой, лишь 6—20% детей в возрасте до 15 лет в разных регионах РФ имели на момент обследования уровень HbA_{1c} ниже 7,6% [1].

В исследовании, проведенном В. А. Петерковой и соавт., перевод на инсулин лантус в отобранной группе, наиболее мотивируемой на достижение компенсации, позволил повысить количество компенсированных больных с 18 до 33% [13]. Перевод больных на инсулиновую помпу, считающуюся золотым стандартом современной инсулинотерапии, позволил улучшить показатель HbA_{1c} в среднем с 10,5 до 8,2% за 1 год наблюдения [8]. Однако при этом имелся значительный индивидуальный разброс эффективности перевода на инсулиновую помпу. В связи с этим поиск методов лечения ДПСП как одного из наиболее частых и ранних осложнений СД является одной из наиболее актуальных задач современной диабетологии.

В настоящее время основным патогенетическим методом терапии ДПСП считается назначение препаратов из группы антиоксидантов. Одним из наиболее мощных природных антиоксидантов является тиоктовая (липоевая) кислота. Этот универсальный "чистильщик" свободных радикалов осуществляет свое влияние как в клеточной мембране, так и в клеточной цитоплазме. При участии липоевой кислоты происходят регенерация и восстановление других антиоксидантов в организме (цикл витаминов Е и С). Уникальность химической структуры липоевой кислоты позволяет ей осуществлять регенерацию самостоятельно, без участия других соединений [3]. Тиоктацид (оригинальный препарат альфа-липоевой кислоты) оказывает выраженное нейропротективное, эндопротективное, а также гепатопротективное действие, способствуя уменьшению выраженности жирового гепатоза, обладает липотропным действием [18].

Высокая эффективность и патогенетическое действие тиоктацида доказаны многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями (ALADIN, DECAN, ORPIL, SYDNEY, NATHAN) [21].

Однако все эти исследования проводились у взрослых пациентов, преимущественно при СД 2-го типа. Исследования эффективности и безопасности применения препаратов тиоктовой кислоты у детей малочисленны. По данным Г. И. Сивоус, при назначении в течение 8 нед 600 мг тиоктацида 1 раз в сутки детям с СД 1-го типа наблюдалось достоверное снижение количества жалоб, улучшение чувствительности, показателей ЭМГ.

Такая схема терапии не вызвала каких-либо неблагоприятных эффектов [14].

Не разработан эффективный алгоритм назначения этих препаратов детям и подросткам. Используемая у взрослых эффективная схема внутривенного введения препарата с последующим курсом перорального его назначения в качестве поддерживающей терапии в детском возрасте не используется из-за психологической травматизации ребенка инвазивными методами лечения.

В настоящее время на фармацевтическом рынке тиоктацид представлен в виде таблетированной формы тиоктацид БВ (это форма альфа-липоевой кислоты второго поколения). Отличие тиоктацида БВ от обычной таблетированной формы альфа-липоевой кислоты состоит в более быстром достижении максимальной концентрации в крови и более высокой биодоступности. Изменения в составе препарата привели к ускорению высвобождения активного вещества из таблеток, что позволяет добиться пика его концентрации в крови за более короткое время; ранее это было возможно только при внутривенном введении препарата.

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности и безопасности препарата тиоктацид БВ 600 фирмы "Плива" (Германия) в детской практике. Задачи исследования: оценка нейропатических жалоб, изучение клинических характеристик функции периферических нервов, чувствительности, контроль уровня липидного обмена, уровня трансаминаз до лечения тиоктацидом БВ, в процессе и после него.

Материалы и методы

Лечение тиоктацидом БВ 600 проведено 10 больным СД 1-го типа (4 юноши и 6 девушек) в возрасте от 15 до 19 лет ($16,8 \pm 1,39$ года). Длительность СД составила от 11 до 18 лет ($13,7 \pm 2,3$ года). Уровень HbA_{1c} колебался от 9,0 до 13,4% (в среднем $11,2 \pm 1,4\%$). Среди других осложнений СД диагностированы: нефропатия на стадии микроальбуминурии у 1 пациента, непролиферативная ретинопатия у 8. Все пациенты проходили обследование в амбулаторных условиях и получали инсулинотерапию в интенсифицированном режиме введения. Контроль уровня гликемии осуществлялся в домашних условиях, ранее пациенты неоднократно

Таблица 1

Распространенность периферической нейропатии в зависимости от методов диагностики (Chiarelli F. и соавт. *Diabetes in Childhood and Adolescence Pediatr Adolesc. Med. Basel, Karger, 2005*)

Исследование	Количество обследованных	Возраст, годы	Стаж, годы	HbA_{1c} , %	ДПН, %	Метод
DCCT, 1988	278	13–39	1–15	$9,0 \pm 2$	39	Клиническая нейропатия
Donaghue и соавт., 1993	181	$15,0 \pm 1,9$	$7,5 (5–10,3)$	$8,2 (5,7–12,3)$	20/7	Нарушение вибрационной и температурной чувствительности
Olsen и соавт., 1994	61	$15,5 (10–21)$	$6,9 (1–19)$		20	Нарушение вибрационной чувствительности
Hyllienmark и соавт., 1995	75	$15,4 \pm 3,6$	$8,2 \pm 3,5$	$7,0 \pm 1,1$	57	ЭМГ
EURODIAB, 1996	1348	15–29			19	Клиническая нейропатия
Davis и соавт., 1997	307	$13,3 \pm 4,6$	$5,1 \pm 4,9$	$10,7 \pm 3,5$	9	Нарушение вибрационной чувствительности
Riihimaa и соавт., 2001	100	$13,7 \pm 2,0$	$7,0 \pm 3,5$	$8,5 \pm 1,7$	10	ЭМГ
Abad и соавт., 2002	35	8–16	$5,8 \pm 3,2$	$8,7 \pm 1,6$	43	Нарушение температурной чувствительности

Таблица 2

Характеристика групп

Показатель	Группа на лечении, $n = 10$	Группа контроля, $n = 9$
Средний возраст, годы	$16,8 \pm 1,39$	$15,4 \pm 1,2$
Средний стаж СД 1-го типа, годы	$13,7 \pm 2,3$	$9,2 \pm 3,5$
HbA _{1c} , %	$11,2 \pm 1,4$	$11,7 \pm 2,8$
Нефропатия на стадии микроальбуминурии	1 (10%)	3 (33%)
Ретинопатия	8 (80%)	5 (55%)

проходили обучение в школе самоконтроля. В течение 3 нед тиоктадид 600 БВ назначался по 600 мг 3 раза в день, до приема пищи; далее — по 600 мг 1 раз в день, утром до еды, в течение 2 мес, общий срок терапии составил около 3 мес.

В контрольную группу включены 9 пациентов с СД 1-го типа (5 юношей и 4 девушки), близкие по возрасту (средний возраст $15,4 \pm 1,2$ года) и уровню HbA_{1c} (в среднем $11,7 \pm 2,8\%$), не получавшие в период исследования препаратов альфа-липоевой кислоты, с выявленной ДПСП. Средняя длительность СД в контрольной группе ($9,2 \pm 3,5$ года) была на 4,5 года меньше, чем в основной. Группа была сформирована из пациентов, которые ранее находились на стационарном лечении в Эндокринологическом научном центре (ЭНЦ) РАМН. Повторное обследование было проведено при плановой госпитализации через 6 мес (табл. 2). При этом уровень HbA_{1c} снизился на 1,3%.

Критериями включения в обе группы было наличие ДПСП, верифицированное на основании изменения ЭМГ, возраст от 10 до 19 лет. Критериями исключения являлись: диабетическая нефропатия с нарушением клубочковой фильтрации и уровнем креатинина сыворотки выше 2 мг/дл (> 177 мкмоль/л), острый или хронический метаболический ацидоз, включая диабетический кетоацидоз; клинически значимое активное заболевание печени или ослабленная функция печени, определяемая соотношением АСТ/АЛТ в 2,5 раза выше верхней границы нормальных значений и более; гипокортицизм и гипотиреоз; заболевания ЦНС.

Для оценки интенсивности нейропатических жалоб использовали шкалу неврологических симптомов TSS (Total Symptom Score), предложенную D. Ziegler и соавт. в 1995 г. (табл. 3). Пациентам предлагалось проанализировать интенсивность и частоту каждой из жалоб. Оценивали жалобы на боль, парестезии, онемение, чувство жжения. В зависимости от частоты (редко, часто, постоянно) и интенсивности (отсутствует, легкая, средняя, тяже-

Таблица 3

Шкала неврологических симптомов (TSS)

Частота симптомов	Интенсивность, баллы			
	отсутствует	легкая	средняя	тяжелая
Редко	0	1,00	2,00	3,00
Часто	0	1,33	2,33	3,33
Постоянно	0	1,66	2,66	3,66

лая) симптомов присваивались баллы. Затем баллы суммировали и полученный общий результат использовали для оценки терапевтического эффекта тиоктадида БВ. Жалобы часто носят субъективный характер, для объективной оценки состояния периферических нервов необходимо клиническое неврологическое обследование. В него входит оценка различных видов чувствительности (вибрационной, тактильной, температурной), определение коленных и ахилловых рефлексов, ЭМГ. Количественную оценку и определение степени тяжести ДПСП проводили по шкале NDS — Neuropathy Disability Score (табл. 4), разработанной M. J. Young в 1986 г. и рекомендованной исследовательской группой Neurodiab при Европейской ассоциации по изучению диабета. Исследование проводили на нижних конечностях с вычислением суммы баллов. Вибрационную чувствительность определяли с помощью градуированного камертона 128 Гц на тыльной поверхности костного выступа первого плюснефалангового сочленения на костной части дорсальной поверхности дистальной фаланги большого пальца стопы (норма ≥ 7 усл. ед.). Температурную чувствительность определяли с помощью Thio-Therm на тыльной поверхности большого пальца стопы (температурная чувствительность считалась сохранной, если большой адекватно реагировал на холод и тепло). Тактильную чувствительность определяли с помощью Thio-Feel (10 г) на подошвенной поверхности стоп в области концевой фаланги I пальца, трижды прикасаясь к одной точке, причем одно из прикосновений было ложным (тактильная чувствительность считалась сохранной, если пациент ощущал прикосновение во всех точках). Рефлексы на ногах (коленный, ахиллов) определяли по классической методике [6].

Функциональное состояние периферических нервов исследовали методом стимуляционной ЭМГ на приборе Nicolet Viking IV NT с определением скорости распространения возбуждения (СРВ) по n. tibialis и амплитуды М-ответа. Математическую обработку результатов проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 6,0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены как среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (m). Различия показателей между группами оценивали с использованием критерия Вилкоксона.

Таблица 4

Шкала неврологических нарушений NDS

Параметр	Норма	Снижена	Отсутствует
Вибрационная чувствительность (норма ≥ 7 усл. ед.)	0	1	1
Тактильная чувствительность	0	1	1
Температурная чувствительность	0	1	1
Рефлексы	0	1	2

Примечание. Исследование проводится на нижних конечностях с вычислением суммы баллов. Максимальное значение может составить 10 баллов. Умеренная нейропатия — при сумме баллов 3–5. Выраженная нейропатия — при сумме баллов 6–8. Тяжелая нейропатия — при сумме баллов 9–10.

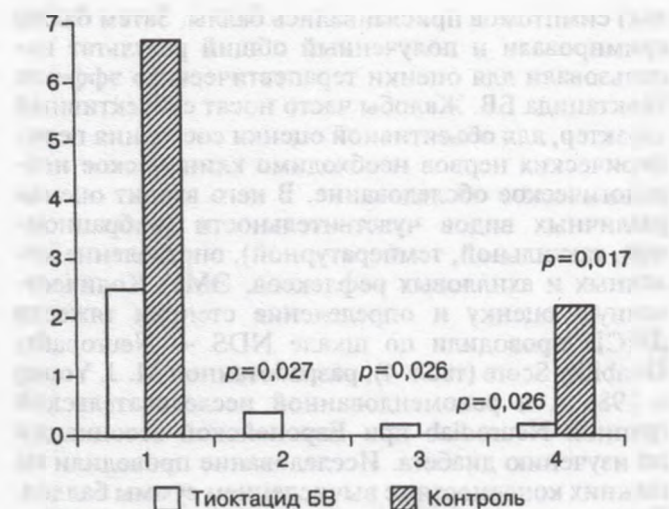


Рис. 1. Изменения TSS на фоне лечения и в группе контроля. По оси ординат — уровень TSS (в баллах), по оси абсцисс здесь и на рис. 2—7: 1 — исходно, 2 — через 3 нед, 3 — через 3 мес, 4 — через 6 мес.

Результаты и их обсуждение

Исследование безопасности. В процессе лечения тиоктацидом БВ не наблюдалось серьезных побочных явлений, связанных с приемом препарата. При исследовании уровня печеночных ферментов не зарегистрировано их изменение через 3 нед и 3 мес терапии: исходно среднее значение АЛТ 19,5 U/l, АСТ 22,7 U/l, через 3 нед — 20,24 и 21,34 U/l соответственно, через 3 мес — 19,8 и 21,4 U/l соответственно ($p = 0,8$, $p = 0,5$).

Двое пациентов являлись носителями вируса гепатита С. На фоне лечения тиоктацидом БВ у одного из них через 3 нед приема препарата отмечалось увеличение печеночных трансаминаз: АЛТ с 33,8 до 55 U/l (норма 4-41) и АСТ с 35,2 до 44 U/l (норма 4-38). Это увеличение не было клинически значимым, что позволило продолжить терапию в поддерживающей дозе и показало безопасность применения тиоктацида БВ даже при носительстве гепатита С. Через 3 мес показатели АЛТ и АСТ пришли к норме — 29,6 и 30,2 U/l соответственно. У 2-го пациента с гепатитом С показатели уровня трансаминаз оставались в пределах нормы на протяжении всего лечения. У 1 пациента на фоне приема тиоктацида БВ появились признаки крапивницы, которые отмечались ранее при применении других препаратов альфа-липоевой кислоты, о чем пациент не сообщил исследователю, в связи с чем препарат был отменен.

Исследование эффективности. В целом по группе частота симптомов нейропатии (боль, жжение, парестезии, онемение) значительно уменьшилась. Число баллов до лечения составило $2,5 \pm 2,1$, через 3 нед — $0,4 \pm 1,5$ ($p = 0,027$), через 3 мес — $0,3 \pm 1,4$ ($p = 0,026$); через 3 мес после отмены лечения количество баллов оставалось прежним. В контрольной группе частота и степень нейропатических жалоб исходно были выражены значительно сильнее, чем в основной группе (TSS $6,7 \pm 7,2$ балла против $2,5 \pm 2,1$ балла). На фоне улучшения компенсации диабета отмечалось достоверное снижение TSS до $2,22 \pm 2,5$ балла; $p = 0,017$ (рис. 1).

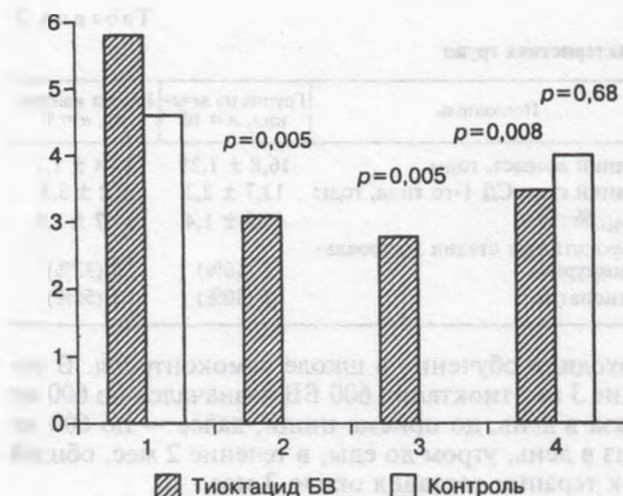


Рис. 2. Изменения NDS на фоне лечения и в группе контроля. По оси ординат — уровень NDS (в баллах).

Симптомы неврологических нарушений (снижение вибрационной, температурной, тактильной чувствительности, рефлексов) достоверно уменьшились с $5,8 \pm 1,1$ до $3,1 \pm 2,38$ балла ($p = 0,005$) через 3 нед и до $2,8 \pm 2,2$ балла ($p = 0,005$) через 3 мес лечения; через 3 мес после отмены препарата количество баллов составило $3,5 \pm 2,2$ ($p = 0,008$). Уменьшение нарушения чувствительности в контрольной группе было недостоверным (NDS_{исх.} — $4,6 \pm 3,0$, при повторном исследовании — $4,0 \pm 1,7$, $p = 0,68$ (рис. 2)).

Как видно на рис. 3, исходно 90% пациентов имели нарушения вибрационной, 80% температурной и 10% тактильной чувствительности. На фоне проводимой терапии к 3-й неделе лечения количество пациентов с нарушением вибрационной чувствительности уменьшилось до 40% (4 пациента), а

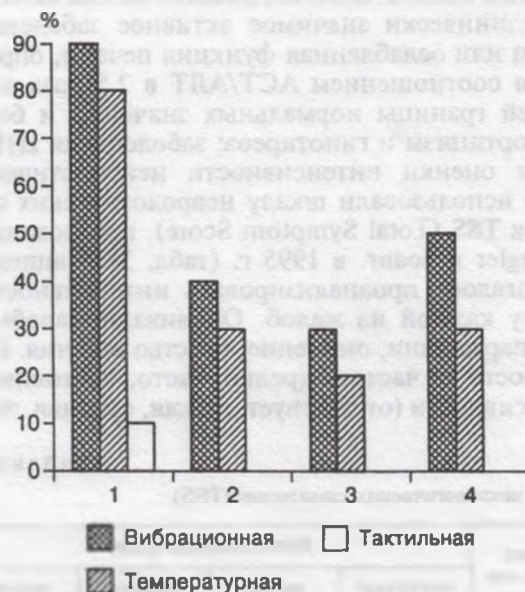


Рис. 3. Динамика изменения нарушений чувствительности на фоне лечения.

По оси ординат — количество пациентов с данным видом нарушения чувствительности.

Таблица 5

Динамика ЭМГ в группе контроля и в группе на лечении

Параметр	Тиоктацид БВ (n = 10)				Группа контроля (n = 9)	
ЭМГ n. tibialis	исходно	через 3 нед терапии	через 3 мес терапии	через 3 мес после отмены лечения	исходно	через 6 мес без лечения
Амплитуда М-ответа, мВ (норма $\geq 3,5$ мВ)	$6,7 \pm 2,8$	$7,3 \pm 3,0$ $p^* = 0,036$	$8,6 \pm 3,8$ $p^* = 0,048$	$8,6 \pm 3,6$ $p^* = 0,047$	$8,3 \pm 3,9$	$9,0 \pm 4,1$ $p = 0,678$
СРВ, м/с (норма ≥ 40 м/с)	$38,4 \pm 2,4$	$40,1 \pm 2,9$ $p^* = 0,027$	$40,4 \pm 3,5$ $p^* = 0,032$	$40,1 \pm 3,0$ $p^* = 0,03$	$32,7 \pm 4,6$	$34,8 \pm 6,0$ $p = 0,034$

Примечание. p^* — достоверность различия с исходными данными.

с температурной — до 30% (3 пациента). Полностью восстановилась тактильная чувствительность. К 3-му месяцу лечения показатели чувствительности продолжали улучшаться. Через 3 мес после проведенного лечения нарушения вибрационной и температурной чувствительности выявлены у 50 и 30% пациентов соответственно.

Динамика электронейромиографических показателей в двух группах представлена в табл. 5. При исследовании двигательных волокон выявлено увеличение СРВ по волокнам n. tibialis с $38,4 \pm 2,4$ м/с в начале лечения до $40,1 \pm 2,9$ м/с ($p = 0,027$) после 3 нед приема тиоктацида БВ и $40,4 \pm 3,5$ м/с ($p = 0,032$) к 3-му месяцу, увеличение амплитуды М-ответа с $6,7 \pm 2,8$ до $7,3 \pm 3,0$ ($p = 0,036$) через 3 нед и до $8,6 \pm 3,8$ ($p = 0,048$) к 3-му месяцу лечения. Через 3 мес после отмены терапии значимого ухудшения показателей не отмечено. В группе контроля также наблюдалось улучшение показателей СРВ n. tibialis — с $32,74,6$ до $34,8 \pm 6,0$ м/с ($p = 0,034$), амплитуды М-ответа с $8,3 \pm 3,9$ до $9,0 \pm 4,1$ ($p = 0,678$), хотя и с меньшим уровнем достоверности, чем в группе лечения. Таким образом, в группе лечения получены лучшие результаты в динамике показателей ЭМГ и восстановления чувствительности.

Полученные данные подтверждают, что лечение тиоктовой кислотой приводит к уменьшению нейропатических жалоб и оказывает корригирующее воздействие на проявления ДПСР в виде восстановления нарушенной чувствительности. Положительные результаты получены уже через 3 нед лечения [12] и дальнейшее улучшение показателей зафиксировано через 3 мес на фоне терапии. По данным литературы, тиоктовая кислота уменьшает окислительный стресс, способна предотвратить образование конечных продуктов гликирования, уси-

ливает выделение фактора роста нервов, увеличивает эндоневральный кровоток, что сопровождается значительным увеличением скорости проведения по нервам [15].

На протяжении 3 мес исследования у всех больных доза инсулина сохранялась без изменений. При исследовании показателей жирового обмена при их сравнении до назначения тиоктацида БВ и после не отмечено достоверных изменений: до лечения средний уровень холестерина составлял $4,7$ ммоль/л, после окончания лечения — $4,6$ ммоль/л ($p = 0,6$), триглицеридов — $0,6$ и $0,8$ ммоль/л соответственно ($p = 0,4$).

В целом эффективность от проводимого лечения по данным ЭМГ колебалась в широких пределах и не всегда зависела от степени неврологических нарушений. У 40% детей удалось получить нормальные данные ЭМГ после 3 мес лечения. У 60% детей отмечалось улучшение показателей ЭМГ. Через 3 мес после проведенной терапии у 70% пациентов сохранялся положительный результат от проведенного лечения, у 30% диагностировано некоторое ухудшение показателей.

Приводим 2 клинических наблюдения пациентов с множественными осложнениями СД 1-го типа и динамику тяжелых нейропатических нарушений.

Больная Б., 19 лет, СД 1-го типа с 7 лет, стаж 12 лет. Тяжелая декомпенсация СД в первые годы болезни. Гепатит С. Осложнения: диабетическая ретинопатия III стадии, катаракта (послеопераци-

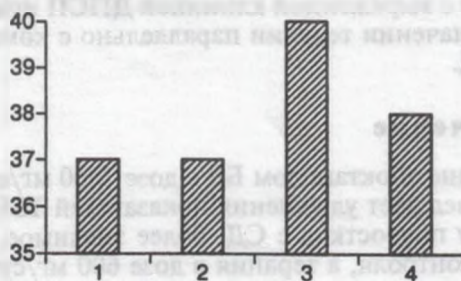


Рис. 4. Динамика СРВ у пациентки Б.

По оси ординат — уровень СРВ (в м/с).

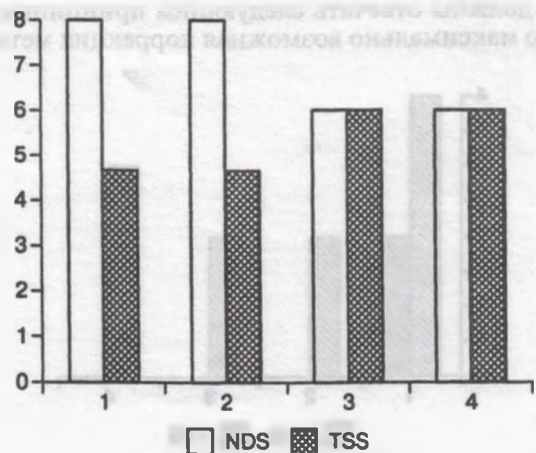


Рис. 5. Динамика TSS и NDS у пациентки Б.

По оси ординат — уровень TSS и NDS (в баллах).

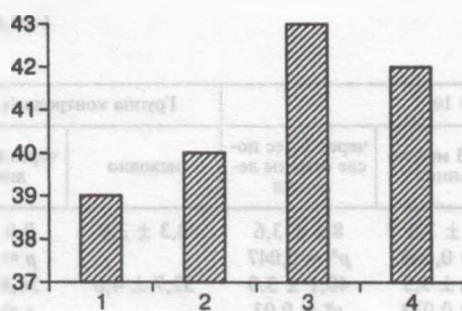


Рис. 6. Динамика CPV у пациента К.

По оси ординат — уровень CPV (в м/с).

онная афакия OU), хайропатия III—IV стадии, диабетическая автономная и периферическая нейропатия стадии 2A. Больная была включена в исследование, данные представлены на рис. 4, 5. На фоне 3-месячного лечения наблюдалась полная нормализация показателей ЭМГ, улучшение показателей NDS. Несмотря на снижение HbA_{1c} (с 9,0 до 8,1%), через 3 мес после отмены препарата показатели динамики CPV ухудшались. Также обращает на себя внимание увеличение количества нейропатических жалоб через 3 нед лечения (на фоне улучшения чувствительности на нижних конечностях).

Больной К., 17 лет, болен СД 1-го типа с 1 года, в течение 16 лет. Осложнения: диабетическая ретинопатия I—II стадии, диабетическая периферическая полинейропатия, стадии 2A. На рис. 6, 7 представлены данные лечения. Как видно, на фоне проводимой терапии тиоктацидом БВ нормализовались показатели ЭМГ, исчезли нейропатические жалобы, все эти показатели остались в норме и после отмены препарата через 3 мес.

В доступной литературе нам не встретилось исследований эффективности и безопасности применения тиоктацида БВ у детей и подростков. При исследовании применения альфа-липоевой кислоты у взрослых (ORPIL) было доказано, что 3 нед пероральной терапии тиоктацидом БВ в дозе 1800 мг так же эффективно снимали боль, жжение у пациентов с ДПСР, как 3 нед внутривенной терапии тиоктацидом в дозе 600 мг/сут (ALADIN I) [19, 20].

Требования к лечению ДПСР у детей и подростков должны отвечать следующим принципам: не только максимально возможная коррекция метабо-

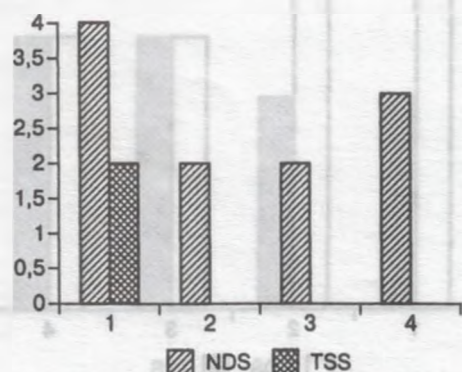


Рис. 7. Динамика TSS и NDS у пациента К.

По оси ординат — уровень TSS и NDS (в баллах).

лических нарушений, но и патогенетическая направленность и безопасность лечения, удобство в использовании препаратов, возможность проводить лечение в амбулаторных условиях. Особо следует отметить нежелательность применения инъекционных методов лечения в связи с большим количеством ежедневных инъекций инсулина.

У пациентки Б. на фоне лечения наблюдалось усиление нейропатической боли. Усиление боли связано, по-видимому, с улучшением восстановления кожного кровотока, который контролируется симпатическими нервами. Известно, что повышенный кровоток вследствие снижения вазоконстрикторных влияний и превалирования вазодилатирующих с открытием артериовенозных шунтов в некоторых случаях может быть непосредственной причиной болевого синдрома [2]. В представленных нами примерах обращает на себя внимание разный по продолжительности эффект от лечения тиоктацидом БВ. У пациентки Б. ДПСР была более тяжелая (с выраженным болевым синдромом) по сравнению с пациентом К., поэтому и лечение ДПСР должно быть более длительным. Ей было рекомендовано повторить курс лечения тиоктацидом БВ в дозе 600 мг/сут через 6 мес, в течение 2 мес.

Улучшение ряда показателей ДПСР при снижении HbA_{1c} свидетельствует о функциональном характере этих изменений. Однако больные с ДПСР, верифицированной не только по показаниям ЭМГ, но и имеющие нейропатические жалобы и неврологические нарушения, представляют группу с наиболее тяжелым, трудно поддающимся компенсации течением СД. Это видно по больным контрольной группы: несмотря на коррекцию инсулинотерапии в условиях ФГУ ЭНЦ средний уровень HbA_{1c} через 6 мес не достиг даже субоптимальных значений. С другой стороны, даже при достижении целевых показателей HbA_{1c} проявления ДПСР могут сохраняться, как это видно из представленного наблюдения.

В контрольной группе мы получили достоверное снижение частоты и интенсивности симптомов ДПСР, увеличение CPV по данным ЭМГ на фоне улучшения компенсации заболевания, что еще раз подтверждает концепцию о необходимости начинать терапевтическую тактику с попыток улучшения метаболической компенсации. При недостаточном эффекте такие пациенты нуждаются в назначении патогенетической терапии ДПСР, при этом препаратом выбора может быть тиоктацид БВ. Больные с выраженной клиникой ДПСР нуждаются в назначении терапии параллельно с компенсацией СД.

Заключение

Лечение тиоктацидом БВ в дозе 1800 мг/сут уже через 3 нед дает улучшения показателей TSS, NDS и ЭМГ у подростков с СД, более значимое, чем в группе контроля, а терапия в дозе 600 мг/сут этим препаратом в течение 2 мес улучшает достигнутый результат. Проведенное исследование показало высокую переносимость достаточно высокой дозы

препарата. Некоторым пациентам с более выраженной ДПСР (наличие болевой формы) спустя 6 мес целесообразно повторить курс терапии тиктоцидом БВ в дозе 600 мг/сут в течение 2 мес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрианова Е. А. Пути интенсификации лечения детей и подростков, больных сахарным диабетом 1-го типа: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006.
2. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1998.
3. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М. // Пробл. эндокринологии. — 2000. — № 6. — С. 29—34.
4. Богданов Э. И., Талантов В. В., Мухамедзянов Р. З. // Вестн. неврол. (Казань). — 2000. — № 3/4. — С. 59—67.
5. Воронько О. Е., Якунина Н. Ю., Строков И. А. и др. // Молекул. биол. — 2005. — Т. 39, № 2. — С. 230—234.
6. Гурьева И. В., Комелягина Е. Ю., Кузина И. В., Аметов А. С. Диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия: Метод. рекомендации. — М., 2004.
7. Дедов И. И., Фадеев В. В. Введение в диабетологию. — М., 1998.
8. Емельянов А. О. Новые технологии и оптимизация самоконтроля у детей, больных сахарным диабетом 1-го типа: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005.
9. Зотова Е. В., Савостьянов К. В., Чистяков Д. А. и др. // Молекул. биол. — 2003. — Т. 37, № 6. — С. 1—6.
10. Зотова Е. В., Воронько О. Е., Бурса Т. Р. и др. // Молекул. биол. — 2005. — Т. 39, № 2. — С. 224—229.
11. Котов С. В. Диабетическая нейропатия. — М., 2000.
12. Кураева Т. Л., Светлова Г. Н., Ходжамирзан Н. Л., Петеркова В. А. // Фарматека. — 2006. — № 5. — С. 139—144.
13. Петеркова В. А., Кураева Т. Л., Андрианова Е. А. и др. // Сахарный диабет. — 2004. — № 3. — С. 48—51.
14. Сивоус Г. И. // Фарматека. — 2003. — № 8. — С. 71.
15. Строков И. А., Баринов А. Н., Новосадова М. В. и др. // Рус. мед. журн. — 2001. — № 9. — С. 7—8.
16. Cowell R. M., Russell J. // J. Invest. Med. — 2004. — Vol. 52, N 1. — P. 33—44.
17. Dyck P. J., Kratz K. M., Kames J. L. et al. // Neurology. — 1993. — Vol. 43. — P. 817—830.
18. Konrad D. // Antioxid Redox Signal. — 2005. — Vol. 7, N 7—8. — P. 1032—1039.
19. Fuhrau K.-J. et al. // Diabet. Med. — 1999. — Vol. 16. — P. 1—4.
20. Ziegler D. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 1425—1433.
21. Ziegler D. // Treat. Endocrinol. — 2004. — Vol. 3. — P. 173—189.

Поступила 16.05.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.379.008.64-07:616.153.45]:001.891.7

А. В. Древаль, Е. Г. Старостина, И. В. Мисникова, Ю. А. Редькин, О. А. Древаль

КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ НЕПРЕРЫВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ГЛИКЕМИИ И ДАННЫМИ САМОКОНТРОЛЯ

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

Гликемия, определяемая при самоконтроле перед едой, коррелирует с показателями непрерывного исследования гликемии как до еды, так и после. Это указывает на то, что гликемия, определяемая глюкометром до еды, отражает качество компенсации сахарного диабета (СД) как пролонгированным, так и короткими препаратами инсулина, но только у больных, которые тщательно рассчитывают необходимую дозу короткого инсулина.

Выявленная отчетливая корреляция между результатами тщательного проводимого самоконтроля и данными непрерывного исследования гликемии указывает на то, что используемая на сегодня методика самоконтроля является адекватным методом достижения таких показателей суточной гликемии, которые приводят к целевым значениям HbA_{1c} и соответственно гарантируют снижение осложнений СД.

Метод корреляции результатов самоконтроля и данных CGMS после еды может использоваться для оценки качества самоконтроля гликемии у лиц, получающих интенсифицированную инсулинотерапию, особенно коротким инсулином: отсутствие такой корреляции свидетельствует о плохом самоконтроле.

В качестве интегральной оценки непрерывного исследования гликемии можно использовать как усредненные показатели гликемии, так и площадь под гликемической кривой — они в равной степени коррелируют с результатами самоконтроля гликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, система суточного мониторинга глюкозы крови, самоконтроль, гликированный гемоглобин.

Glycemia detectable before meal during self-control correlated with the parameters of continuous blood glucose monitoring before and after meal. This indicates that glycemia determined by a glucometer before meal reflects the quality of compensation of diabetes mellitus (DM) with long- and short-acting insulin preparations, but only in the patients who carefully calculate the required dose of short-acting insulin.

The clear correlation between the results of careful self-control and the data of continuous glucose monitoring points to the fact that the current self-control procedure is an adequate method for attaining the daily glucose levels that lead to the goal values of HbA_{1c} and, accordingly, guarantee a reduction in the complications of DM.

The correlation of the results of self-control and CGMS data correlations after meals may be used for a rating of self-control quality in the persons receiving intensified insulin therapy with short-acting insulin in particular: absence of such a correlation is indicative of poor self-control.

Both the averaged blood glucose levels and the area under the glycemic curve may be used as an integral estimate as they equally correlate with the results of blood glucose level self-control.

Key words: type 1 diabetes, 24-hour blood glucose monitoring system, self-control, glycosylated hemoglobin.

В исследовании DCCT (Diabetes Control and Diabetes Trial [2]) показано, что частый и эффективный самоконтроль гликемии сопровождается снижением уровня HbA_{1c} и предотвращает развитие

поздних осложнений сахарного диабета 1-го типа (СД1). Нет причин полагать, что гипергликемия в какой-то определенный день более значима для развития осложнений, чем в любой другой день.