

© Г. И. СИВОУС, 2003

УДК 615.272.4.014.425.015.21:615.356].03:616.833-02:616.379-008.64]-053.2

Г. И. Сивоус

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава РФ

107 пациентам (56 лиц мужского и 51 женского пола) в возрасте от 8 лет до 21 года с субклинической и легкой диабетической периферической полинейропатией проведено патогенетическое лечение. 39 больных получали комбинированный препарат бенфотиамина и пиридоксина в дозе 300 мг в сутки в течение 6 нед. Препараты таблетированной формы α -липоевой кислоты в дозе 10–15 мг/кг массы в сутки в течение 8 нед получали 23 больных и в течение 12 нед — 45 больных. Контроль за лечением проводили с использованием балльной оценки по шкалам TSS и NIS/LL, стимуляционной электромиографии 2 нервов голени. На фоне лечения отмечены значимая положительная динамика субъективных и объективных неврологических симптомов и исходно измененных показателей электромиограммы, хорошая индивидуальная переносимость всех препаратов. Полученные данные позволяют рассматривать α -липоевую кислоту и миллигамму в таблетках в качестве средства лечения субклинических и легких форм диабетической периферической полинейропатии.

A hundred and seven patients (56 males and 51 females) aged 8 to 21 years who had subclinical and mild diabetic peripheral polyneuropathy received pathogenetic treatment. Thirty-nine patients took a combined drug including benfotiamine and pyridoxine in a daily dose of 300 mg for 6 weeks. Twenty-three and 45 patients were given α -lipoic acid in a daily dose of 10–15 mg/kg body weight for 8 and 12 weeks, respectively. The treatment was monitored by using the Total Symptoms Score and the Neuropathy Impairment Score for the Lower Extremities, stimulation electromyography of two nerves of the leg. The therapy showed significant positive changes in subjective and objective neurological symptoms and baseline altered indices, a good tolerability of all the drugs. The findings allow one to consider α -lipoic acid and "millegamma" as tablets to be an agent for the treatment of subclinical and mild forms of diabetic peripheral polyneuropathy.

Диабетическая периферическая полинейропатия (ДПН) является одним из наиболее часто регистрируемых осложнений сахарного диабета (СД). Степень тяжести повреждений при ДПН прямо коррелирует с длительностью заболевания, что, вероятно, объясняет отсутствие тяжелых форм поражения периферических нервов у детей и подростков. Однако анализ данных литературы свидетельствует о высокой распространенности доклинических и легких форм ДПН в этой возрастной группе [3, 8]. Современные диагностические критерии ДПН, основанные на анализе субъективных жалоб, объективных и электрофизиологических показателей, способствуют выявлению минимальных нарушений функции периферических нервов, что позволяет оптимизировать подходы к терапии данного осложнения у детей и использовать наиболее щадящие методы лечения. Большое количество нейротропных препаратов, представленных на отечественном рынке, с одной стороны, облегчает решение этой задачи, а с другой — влечет за собой возможность неправильного выбора из-за отсутствия опыта их применения в данной возрастной группе.

Требования к лечению ДПН у детей и подростков должны отвечать следующим принципам: максимально возможная коррекция метаболических нарушений, патогенетическая направленность, безопасность, удобство приема препаратов и доступность по цене. Современная медикаментозная терапия ДПН основана на применении препаратов, улучшающих сосудистое обеспечение нерва и обменные процессы. Для устранения выраженных субъективных ощущений используют симптоматические средства [6]. Анализ фармакологического действия и возможных побочных эффектов лекар-

ственных препаратов, предлагаемых для патогенетического и симптоматического лечения ДПН, показывает, что только некоторые из них могут быть использованы в педиатрической практике.

Роль свободнорадикального окисления в развитии хронических осложнений СД сегодня не вызывает сомнения [15]. Одним из основных механизмов развития ДПН является так называемый "окислительный стресс", обусловленный рядом метаболических нарушений в периферических нервах у больных СД. Последствия воздействия "окислительного стресса" на нервную ткань зависят от баланса между количеством образующихся свободных кислородных радикалов и активностью антиоксидантных систем организма. При ДПН наблюдается снижение содержания собственных антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза, глутатион, пероксидаза, каталаза и др., что может быть обусловлено как метаболическими, так и генетическими факторами [1]. Также известно, что нервная ткань относится к инсулиннезависимым и использует для своей функции энергию, высвобождаемую при окислении углеводов. Для поддержания достаточной скорости этих биохимических процессов требуется комплекс витаминов группы В, включая тиамин (B_1) и пиридоксин (B_6).

В последнее десятилетие наиболее интенсивно проводились исследования по изучению механизмов действия и клинической эффективности α -липоевой кислоты (АЛК). Являясь мощным естественным антиоксидантом, АЛК снижает интенсивность "окислительного стресса", увеличивает эндоневральный кровоток, улучшает утилизацию глюкозы и восстанавливает энергетический баланс в нерве. Значительный опыт применения АЛК (препарат "Тиоктацид"), в том числе в двойных слепых

платцебо-контролируемых исследованиях, свидетельствует о высокой эффективности инъекционной формы данного средства при клинически выраженной ДПН, однако результаты исследований по применению таблетированной формы данного препарата не столь однозначны [19]. Практически не изучена эффективность АЛК при легких и субклинических стадиях ДПН у детей и подростков.

Другим традиционным средством лечения ДПН является комбинация витаминов В₁ и В₆. Особенно высокую эффективность в лечении этого осложнения показали препараты, содержащие бенфотиамин — жирорастворимую форму витамина В₁, который в отличие от водорастворимого аналога является липофильным и обладает высокой тропностью к нервной ткани [12, 17]. Тем не менее вопросы эффективных доз и продолжительности лечения бенфотиамином у детей и подростков с ДПН требуют изучения.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности применения таблетированных форм АЛК и витаминов группы В (бенфотиамин и пиридоксин) у детей и подростков с субклинической и легкой формами ДПН.

Материалы и методы

В исследование было включено 107 пациентов (56 лиц мужского и 51 — женского пола) в возрасте от 8 лет до 21 года. Критериями включения в группу служили наличие у больных доклинической или легкой симптомной форм ДПН (стадии 1А, 1Б, 2А по [5]). Обследование и лечение больных проводили амбулаторно и в условиях стационара на базе детского эндокринологического отделения ЦКБ МПС РФ.

Больные 1-й группы получали витамины группы В — препарат "Мильгамма драже 100" ("Верваг Фарма ГМБХ"), содержащий бенфотиамин и пиридоксин по 100 мг в 1 драже. Препарат назначали по 1 драже 3 раза в сутки во время еды в течение 6 нед. В 1-ю группу вошли 20 лиц мужского пола и 19 — женского (возраст больных $15,1 \pm 0,35$ года, длительность диабета $7,0 \pm 0,5$ года, уровень гликированного гемоглобина — Hb A_{1c} — $11,5 \pm 0,49\%$).

Больные 2-й группы получали АЛК (препарат "Тиоктацид", "Pliva", AWD) в течение 8 нед (10 лиц мужского пола и 13 — женского, возраст больных $14,9 \pm 0,7$ года, длительность диабета $7,3 \pm 0,7$ года, уровень Hb A_{1c} $11,4 \pm 0,53\%$). Больные 3-й группы получали АЛК (препараты "Берлитион", "Берлин-Хеми", и "Тиогамма", "Верваг Фарма ГМБХ") в течение 12 нед (26 лиц мужского пола и 19 — женского; возраст больных $14,2 \pm 0,4$ года, длительность диабета $8,5 \pm 0,5$ года, уровень Hb A_{1c} $10,6 \pm 0,25\%$). Препараты АЛК назначали из расчета 10—15 мг/кг массы тела 1 раз в сутки утром за 30 мин до завтрака. Дети в возрасте младше 10 лет получали АЛК по 300 мг/сут, дети и подростки старше 10 лет — по 600 мг/сут.

Неврологическое обследование, электромиографию (ЭМГ), а также исследование углеводного обмена больных проводили до начала лечения и по

завершении приема препаратов. Все пациенты находились на интенсифицированной инсулинотерапии и контролировали уровень гликемии индивидуальными средствами самоконтроля.

Неврологический осмотр включал в себя оценку субъективных симптомов; исследование вибрационной, тактильной, болевой и температурной чувствительности на большом пальце стоп, ахиллова и коленного рефлексов, силы мышц стоп. Для количественной оценки субъективных ощущений использовали шкалу TSS (Total Symptom Score), для количественной оценки объективных признаков ДПН — шкалу NIS/LL (Neuropathy Impairment Score of Lower Limbs). Суммарная оценка проявлений ДПН выражена в баллах [5, 8].

Тактильную чувствительность исследовали с помощью 10-граммового монофиламента ("Thio-Feel"), болевую чувствительность — с помощью иглы, температурную чувствительность — с помощью прибора "Thio-Therm", вибрационную чувствительность — с помощью градуированного неврологического камертона, вибрирующего с частотой 128 Гц, ахилловы и коленные рефлексы — с помощью неврологического молоточка.

Стимуляционную ЭМГ проводили на отечественном нейроэлектрмиографе фирмы МБН. Сенсорное проведение изучали при стимуляции икроножного нерва (n. suralis dextr.) на основании показателей потенциала действия (ПД) и скорости распространения возбуждения (СРВ). Оценку функционального состояния двигательного нерва осуществляли при исследовании амплитуды М-ответа, скорости распространения возбуждения и резидуальной латентности (РЛ) на малоберцовом нерве (n. peroneus dextr.).

В работе использовали классификацию ДПН по стадиям тяжести Р. Dyck и Р. Thomas [5].

Статистическую обработку данных проводили на ПЭВМ с помощью стандартного пакета статистических программ. Достоверность различий определяли с помощью критерия Стьюдента и точного критерия Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

До начала лечения у больных преобладали жалобы на умеренные, эпизодические боли в ногах после физической нагрузки и в ночное время (у 48 больных), реже — на парестезии (у 20) и крайне редко — на онемение и жжение в стопах (у 10). Объективные признаки ДПН включали в себя снижение ахилловых (у 67 больных) и коленных (у 54) рефлексов, болевой (у 43) и температурной (у 45) чувствительности, реже — вибрационной чувствительности (у 18). Крайне редко имели место нарушения тактильной чувствительности (у 2 больных). При стимуляционной ЭМГ наиболее часто изменения выявляли на моторном нерве (n. peroneus) в виде снижения амплитуды М-ответа (у 64 больных), реже — СРВ (у 13) и РЛ (у 15). Изменения СРВ и ПД при стимуляции n. suralis наблюдались значительно реже (у 43 больных).

Индивидуальная переносимость всех препаратов была хорошей. Случаев аллергических реакций

Таблица 1

Показатели компенсации углеводного обмена в динамике

Показатель	Препарат					
	В ₁ , В ₆ 6 нед (n = 39)		АЛК 8 нед (n = 23)		АЛК 12 нед (n = 45)	
	исходно	через 6 нед	исходно	через 8 нед	исходно	через 12 нед
Доза инсулина, ЕД/сут	45,9 ± 1,8	45,7 ± 1,8	42,7 ± 3,1	41,9 ± 2,7	44,0 ± 1,8	43,4 ± 1,1
Частота гипогликемических состояний, раз в месяц	4,9 ± 0,7	4,3 ± 0,8	5,2 ± 0,8	4,4 ± 0,6	5,6 ± 0,4	3,8 ± 0,36*
Hb A _{1c} , %	11,5 ± 0,3	—	11,4 ± 0,5	10,6 ± 0,46	10,6 ± 0,25	10,8 ± 0,3

Примечание. * — $p < 0,05$.

и других побочных эффектов на фоне приема лекарств не зарегистрировано. Показатели компенсации углеводного обмена в динамике представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в ходе лечения значительный изменении суточной дозы инсулина, получаемой больными, не произошло. Отмечена тенденция к снижению частоты гипогликемических состояний во всех группах больных, более выраженная у пациентов, получавших АЛК. Достоверных различий уровня Hb A_{1c} на фоне приема АЛК не выявлено.

Лечение препаратами АЛК и бенфотиамином с пиридоксином сопровождалось улучшением состояния больных (табл. 2). Отмечена существенная положительная динамика субъективных проявлений и объективной неврологической симптоматики ДПН, выявляемой у больных до начала терапии.

Как показано в табл. 2, на фоне приема препаратов отмечены достоверное уменьшение числа пациентов, предъявляющих жалобы на боли в ногах, и практически полный регресс других субъективных проявлений. Наблюдалось статистически значимое улучшение чувствительности, при этом ви-

рационная чувствительность нормализовалась практически у всех пациентов. Существенная положительная динамика на фоне лечения также отмечена со стороны ахилловых и коленных рефлексов. Средний балл субъективных проявлений (TSS) и объективных неврологических симптомов (NIS/LL) в динамике достоверно снизился.

ЭМГ-показатели функции моторного и чувствительного нервов рассматривали в общих группах больных и в подгруппах с исходно измененными показателями. Нами не отмечено существенных изменений ЭМГ-показателей в общих группах больных. В подгруппах с исходно измененными показателями отмечена значимая положительная динамика показателей проведения по обоим нервам. Результаты представлены в табл. 3.

Наиболее значимые изменения зарегистрированы у больных, получавших АЛК (см. табл. 3). На моторном нерве отмечено достоверное увеличение амплитуды М-ответа ($2,5 \pm 0,1$ мВ против $3,25 \pm 0,22$ мВ; $n = 43$; $p < 0,01$) и снижение РЛ ($3,45 \pm 0,11$ м/с против $2,5 \pm 0,23$ м/с; $n = 12$; $p < 0,01$) по сравнению с исходными данными. При лечении мильгаммой также отмечены высокодостоверное повышение амплитуды М-ответа

Таблица 2

Динамика числа пациентов, предъявляющих жалобы и объективные проявления ДПН на фоне лечения

Показатель	Препарат					
	В ₁ , В ₆ 6 нед (n = 39)		АЛК 8 нед (n = 23)		АЛК 12 нед (n = 45)	
	исходно	через 6 нед	исходно	через 8 нед	исходно	через 12 нед
Жалобы (n):						
боли	12	2***	9	2*	18	1***
парестезии	10	0**	3	0	7	1*
онемение	—	—	3	0	3	0
жжение	—	—	2	0	2	0
Чувствительность (n):						
↓ болевая	12	0**	16	1***	15	1***
↓ температурная	16	2**	11	3*	18	3**
↓ вибрационная	6	0*	7	0**	5	1
↓ тактильная	1	1	—	—	1	0
Рефлексы:						
↓ ахилловы	19	4**	12	4	36	7***
↓ коленные	16	6*	15	9	23	13
TSS, баллы	0,93 ± 0,12	0,05 ± 0,04***	0,7 ± 0,25	0,1 ± 0,06*	0,7 ± 0,12	0,05 ± 0,03***
NIS/LL, баллы	2,0 ± 0,3	0,35 ± 0,1**	4,6 ± 0,7	1,4 ± 0,4***	4,2 ± 0,38	0,94 ± 0,2***

Примечание. Стрелка — снижение показателя.

Здесь и в табл. 3: звездочки — достоверность различий: одна — при $p < 0,05$; две — при $p < 0,01$; три — при $p < 0,001$; n — число больных.

Динамика исходно измененных ЭМГ-показателей на фоне лечения препаратами АЛК и мильгаммой

Показатель	Препарат			
	мильгамма		АЛК	
	исходно	через 6 нед	исходно	через 8—12 нед
N. PERONEUS DEXT.				
М-ответ, мВ	2,3 ± 0,12 (n = 21)	3,9 ± 0,22***	2,5 ± 0,1 (n = 43)	3,25 ± 0,22**
СРВ, м/с	38,0 ± 0,0 (n = 2)	38,0 ± 0,0	37,7 ± 0,37 (n = 11)	37,4 ± 0,98
РЛ, м/с	3,63 ± 0,16 (n = 3)	3,1 ± 0,12	3,45 ± 0,11 (n = 12)	2,5 ± 0,23**
N. SURALIS DEXT.				
ПД, мкВ	3,14 ± 0,48 (n = 5)	5,4 ± 0,64*	3,81 ± 0,22 (n = 18)	6,7 ± 0,96*
СРВ, м/с	36,3 ± 0,9 (n = 3)	40,0 ± 2,9	37,8 ± 0,59 (n = 17)	44,8 ± 1,54***

(2,3 ± 0,12 мВ против 3,9 ± 0,22 мВ; n = 21; p < 0,001) и тенденция к снижению РЛ (3,63 ± 0,16 м/с против 3,1 ± 0,12 м/с). В обеих группах больных положительной динамики сниженной СРВ не отмечено.

На n. suralis в группе больных, получавших АЛК, отмечен достоверный рост ПД (3,81 ± 0,22 мкВ против 6,7 ± 0,96 мкВ; n = 18; p < 0,05) и СРВ (37,8 ± 0,59 м/с против 44,8 ± 1,54 м/с; n = 17; p < 0,001). В группе больных, получавших мильгамму, рост ПД также оказался значимым (3,14 ± 0,48 мкВ против 5,4 ± 0,64 мкВ; n = 5; p < 0,05), СРВ имела тенденцию к повышению.

Таким образом, на фоне лечения препаратами АЛК и мильгаммой у детей и подростков с субклиническими и легкой формами ДПН отмечены существенное улучшение клинических проявлений полинейропатии и положительная динамика большинства ранее измененных ЭМГ-показателей на чувствительном и двигательном нервах голени, свидетельствующая об улучшении функционального состояния аксонов.

В последние годы удалось достичь больших успехов в изучении патогенеза поражения периферических нервов при СД и разработке различных методов лечения ДПН [6], однако основные исследования по изучению эффективности препаратов, предлагаемых для лечения, проводили у взрослых с выраженными проявлениями ДПН. Вместе с тем при лечении детей и подростков необходимо учитывать ряд факторов: возрастные особенности ребенка, преимущественно легкие формы ДПН, удобство в использовании препаратов, сочетающееся с его эффективностью и доступностью по цене. Особо следует отметить нежелательность применения инъекционных методов введения препаратов у детей с СД, поскольку они ежедневно получают многократные инъекции инсулина по поводу основного заболевания. В связи с этим крайне важна разработка эффективных методов лечения ДПН таблетированными формами препаратов.

По данным литературы известно, что педиатры-эндокринологи, как правило, не наблюдают тяжелых форм ДПН у детей и подростков, сопровождающихся выраженными субъективными проявлениями, требующими симптоматического лечения [7]. В связи с этим в данной возрастной категории возможно применение только средств патогенети-

ческой направленности, что значительно упрощает терапевтический план.

В настоящее время феномен "окислительного стресса" рассматривают как основную причину формирования поздних осложнений СД, в том числе генерализованного поражения периферических нервов. В условиях хронической гипергликемии процессы аутоокисления глюкозы, активации перекисного окисления липидов и значительного накопления конечных продуктов гликирования белков приводят к избыточному образованию свободных кислородных радикалов, обладающих повышенной реагентной способностью и нарушающих деятельность клеточных структур, в первую очередь эндотелия. Это способствует развитию эндоневральной гипоксии, которая не только определяет дисфункцию нерва, но и усиливает активность свободнорадикального окисления в нервных волокнах, замыкая, таким образом, "порочный круг" [1]. Учитывая вышеизложенное, в настоящее время сформировалось представление об антиоксидантной терапии с целью коррекции неврологических расстройств, обусловленных ДПН. Одним из самых сильных антиоксидантов, используемых в лечении ДПН, является АЛК. Наиболее эффективной считается инъекционная форма для внутривенного введения в дозе 600 мг в сутки курсом 3 нед [4, 6, 18], однако необходимость такой терапии в лечении легких и субклинических стадий ДПН у детей вызывает сомнение. Учитывая возрастные особенности и степень тяжести ДПН, в качестве патогенетического лечения в этой возрастной группе может быть предложена таблетированная форма АЛК. Данный способ лечения не только удобен и необременителен для ребенка и его семьи, но и более дешев, поскольку не требует госпитализации пациента.

Клинические исследования и экспериментальные данные показали, что терапевтические уровни АЛК в нервной ткани могут поддерживаться не только после внутривенного введения, но и с помощью пероральной терапии. По данным исследований с радиоактивным маркером, АЛК очень быстро и почти полностью всасывается на протяжении всего желудочно-кишечного тракта, более того, адекватное всасывание субстанции происходит даже у пациентов с автономной желудочно-кишечной нейропатией [14]. Это является важным аспектом клинической эффективности пероральной те-

рапии АЛК, тем более что проявления нарушения опорожнения желудка при СД часто являются субклиническими. В исследовании R. Hermann было убедительно продемонстрировано, что суточная дозировка 600 мг в 1 утренний прием позволяет достигнуть значительно более высоких уровней в плазме, чем при приеме 3 раза по 200 мг. Пиковая концентрация в плазме и площадь под кривой после приема 600 мг АЛК в таблетках были приблизительно на 50% выше, чем после приема 3 отдельных доз по 200 мг [11]. Исследование C. Gleiter показало, что АЛК может взаимодействовать с пищей, в результате чего снижается ее биодоступность [10]. Полученные данные позволяют рекомендовать прием таблеток АЛК в виде разовой дозы не менее 600 мг за 30–45 мин до завтрака. Длительное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование DEKAN подтвердило, что терапевтический эффект может быть достигнут исключительно при пероральном приеме АЛК, без предшествующих инфузий. В исследовании убедительно продемонстрировано, что пероральная терапия АЛК (800 мг в сутки на протяжении 4 мес) оказывает положительное воздействие при автономной кардиальной нейропатии. Кроме того, в исследовании DEKAN впервые было показано значимое улучшение электрофизиологического показателя на фоне пероральной терапии [9].

Результаты нашего исследования показали значимую положительную динамику субъективных (уменьшение болевого синдрома, парестезии, чувства онемения) и объективных неврологических симптомов на фоне перорального приема препаратов АЛК в дозе 600 мг в сутки в течение 8–12 нед при субклинических и легких формах ДПН. Все пациенты отметили удобство и необременительность такого способа лечения.

Препараты витаминов группы В (B_1 , B_6 , B_{12}) являются традиционными средствами при лечении разнообразных поражений нервной системы. Особенно эффективными в последнее время признаны препараты, содержащие бенфотиамин, обладающий исключительно высокой биодоступностью и тропностью к нервной ткани. Тиамин как коэнзим играет ключевую роль в углеводном обмене, представляющем важнейший источник энергии для нервных клеток, и является модулятором нервно-мышечной передачи [13]. Результаты недавних исследований по эффективности бенфотиамина у больных с ДПН, проведенных в России, показали уменьшение болевого синдрома и улучшение объективных показателей чувствительности на фоне проводимого лечения. Однако в этих исследованиях отсутствовал ЭМГ-контроль, являющийся наиболее объективным методом оценки функции периферических нервов, что снижает их доказательную ценность [6].

В нашем исследовании по изучению эффективности комбинированного препарата "Мильгамма" в суточной дозе 300 мг в течение 6 нед на фоне лечения зарегистрированы регресс жалоб, существенное улучшение чувствительности и сухожильных рефлексов, что может свидетельствовать об эффективности данного средства при доклинических и легких формах ДПН у детей и подростков.

Поскольку известно, что длительный прием пиридоксина в высоких дозах может вызывать поражение периферических нервов [16], наиболее приемлемым для детей и подростков, на наш взгляд, является курс терапии от 3 до 6 нед, после чего следует делать перерыв в лечении.

Для динамического наблюдения за состоянием больных на фоне лечения в нашем исследовании, помимо оценочных шкал субъективных ощущений и объективных неврологических симптомов, применяли ЭМГ-контроль, позволивший в полной мере отразить состояние функции периферических нервов. В настоящее время в ЭМГ выработаны диагностические критерии поражения собственно аксонов, что проявляется селективным выпадением формирования ПД в чувствительных нервах или М-ответа в двигательных. При этом если из процесса проведения выпали тонко проводящие аксоны, то регистрируемые СРВ, формирующиеся за счет толстых быстро проводящих аксонов, могут оставаться в пределах нормальных колебаний. При повреждении миелиновых оболочек аксонов происходит снижение СРВ в зависимости от степени выраженности процессов демиелинизации [2].

По результатам нашего исследования, у детей и подростков с доклинической и легкой симптомной формой ДПН наиболее часто регистрируемыми изменениями при ЭМГ-исследовании были снижение амплитуды М-ответа на моторном нерве или ПД на чувствительном нерве. Наряду с этим у ряда больных зарегистрировано незначительное снижение СРВ по обоим нервам и повышение РЛ на моторном нерве, причем эти изменения встречались достоверно реже. Анализ изменений ЭМГ-показателей в данной возрастной группе свидетельствует в пользу преимущественного повреждения собственно аксонов и отсутствия признаков выраженного демиелинизирующего процесса.

Достоверность улучшения состояния больных по обоим шкалам на фоне приема препаратов АЛК и бенфотиамина с пиридоксином подтверждена положительной динамикой исходно измененных ЭМГ-показателей по двум нервам голени. В группе больных, получавших препараты АЛК, зарегистрировано значимое увеличение амплитуды М-ответа и РЛ на моторном нерве, ПД и СРВ на чувствительном нерве. У больных, получавших мильгамму, отмечено достоверное увеличение ПД как на сенсорном, так и на моторном нерве. В обеих группах больных отмечена тенденция к снижению показателя РЛ, что может свидетельствовать об улучшении процессов проведения в концевых, наиболее тонких, участках аксонов. Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном воздействии АЛК и комбинации бенфотиамина с пиридоксином в таблетированной форме на состояние двигательных и чувствительных аксонов при субклинических и легких формах ДПН у детей и подростков, вероятно, обусловленном улучшением метаболических процессов в нервных волокнах [2].

Обычно позитивные сдвиги функциональных показателей периферических нервов наблюдаются на фоне довольно продолжительного периода лечения, тогда как симптоматическое улучшение может наступить в короткие сроки. Учитывая этот

факт, патогенетическая терапия ДПН должна быть достаточно продолжительной, чтобы воздействовать на структурные изменения в нервах. В настоящем исследовании сравнивали эффективность лечения АЛК в течение 8 и 12 нед. Как показали результаты исследования, достоверное снижение количества субъективных жалоб и улучшение объективных симптомов ДПН, а также существенная положительная динамика некоторых ЭМГ-показателей были отмечены уже в группе больных, получавших АЛК в течение 8 нед. У больных, получавших АЛК 12 нед, клиническая эффективность существенно не отличалась от таковой в группе сравнения, однако тенденции к улучшению исходно измененных ЭМГ-показателей оказались более отчетливыми. Отсутствие значимых изменений потребности в инсулине и колебаний гликемии на фоне приема препаратов у этих пациентов свидетельствует о безопасности такого способа лечения при интенсифицированной инсулинотерапии. Безусловным преимуществом терапии АЛК можно считать снижение частоты гипогликемических состояний и уменьшение размеров печени у некоторых больных на фоне приема препаратов, что может свидетельствовать о гепатотропном действии [1].

Таким образом, высокая эффективность и безопасность препаратов АЛК и бенфотиамина с пиридоксином в таблетках позволяет рассматривать данные препараты в качестве средства лечения субклинической и легкой ДПН у детей и подростков. Выбор лекарственного средства и продолжительность терапии должны зависеть от степени тяжести ДПН, компенсации углеводного обмена, состояния печени, липидного спектра крови, наличия других хронических осложнений СД, индивидуальной переносимости препаратов. У больных с минимальными проявлениями ДПН, удовлетворительной компенсацией углеводного обмена, отсутствием признаков повреждения печени и липидных нарушений лечение целесообразно начинать с мильгаммы в дозе 200–300 мг в сутки в зависимости от возраста курсом 6 нед либо препаратов АЛК из расчета 10–15 мг/кг массы тела в сутки в течение 8 нед. Детям и подросткам с симптомными формами или выраженными объективными проявлениями ДПН (балл по шкале NIS/LL более 5), существенным снижением СРВ при ЭМГ-исследовании, неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена, увеличением печени, нарушениями липидного обмена, наличием других микрососудистых осложнений СД в качестве средства выбора может быть рекомендована АЛК из расчета 10–15 мг/кг массы тела в сутки курсом 12 нед с последующим приемом мильгаммы курсом в 3–6 нед. В случае полного регресса симптомов, неврологических объективных нарушений и нормализации ЭМГ-показателей больной нуждается в тщательном наблюдении и профилактическом лечении мильгаммой 1 раз в 6–12 мес.

Выводы

1. Высокая эффективность и безопасность препаратов АЛК и бенфотиамина с пиридоксином в таблетках позволяют рекомендовать данные средства в качестве способа лечения субклинической и легкой ДПН у детей и подростков. Выбор лекарственного средства и продолжительность терапии должны зависеть от степени тяжести ДПН, компенсации углеводного обмена, состояния печени, липидного спектра крови, наличия других хронических осложнений СД, индивидуальной переносимости препаратов.

2. С целью динамического наблюдения за состоянием детей и подростков с ДПН на фоне лечения целесообразно использовать оценочные шкалы субъективных ощущений и объективных неврологических симптомов, ЭМГ-контроль, позволяющие в полной мере отразить состояние функции периферических нервов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бустаманте Д., Лодж Д., Маркоччи Л. и др. // Международ. мед. журн. — 2001. — № 2. — С. 133–141.
2. Гехт Б. М. Теоретическая и клиническая электромиография. — Л., 1990.
3. Диагностика, лечение и профилактика диабетических осложнений у детей и подростков / Под ред. И. И. Дедова. — М., 1997.
4. Строков И. А., Козлова Н. А., Мозолевский Ю. В. и др. // Журн. неврол. и психиатр. — 1999. — Т. 99, № 6. — С. 18–22.
5. Строков И. А., Новосадова М. В., Баринев А. Н., Яхно Н. Н. // Неврол. журн. — 2000. — № 5. — С. 14–19.
6. Строков И. А., Новосадова М. В., Баринев А. Н. и др. // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 7–8. — С. 314–317.
7. Duck S. C., Wei F., Parke J. et al. // Diabetes Care. — 1991. — Vol. 14. — P. 292–386.
8. Dyck P. J., Davies J. L., Litchy W. J., O'Brien P. C. // Neurology. — 1997. — Vol. 49. — P. 229–239.
9. Effect of Treatment with the Antioxidant A-Lipoid Acid in Cardiac Autonomic Neuropathy in NIDDM Patients (DECAN Study) // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20, N 3. — P. 369–373.
10. Gleiter C. H., Schug B. S., Hermann R. et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1996. — Vol. 50. — P. 513–514.
11. Hermann R., Gleiter C. H., Nibich G. et al. // Diabetes und Stoffwechsel. — 1996. — Bd 5. — S. 5–11.
12. Loew D. // Clin. Pharmacol. Ther. — 1996. — Vol. 34, N 2. — P. 47–50.
13. Neuropathies. Nerve Dysfunction of Diabetic and Other Origin / Ed. P. Kempler. — 1997. — P. 147–149.
14. Rosak C., Hoffgen P., Batles W. et al. // Diabetes und Stoffwechsel. — 1996. — Bd 5. — S. 23–26.
15. Rosen P., Nawroth P. P., King G. et al. // Diabet. Metab. Rev. — 2001. — Vol. 17. — P. 189–212.
16. Schaumburg H., Kaplan J., Rasmus S. et al. // Ann. Neurol. — 1982. — Vol. 12. — P. 107.
17. Stracke H., Lindermann A., Federlin K. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 1996. — Vol. 104. — P. 311–316.
18. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K. J. et al. // Diabetologica. — 1995. — Vol. 38. — P. 1425–1433.
19. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 1999. — Vol. 107. — P. 421–430.

Поступила 16.09.02