

# Результаты применения Тиоктацида БВ в лечении диабетической периферической сенсомоторной нейропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

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

ФГУ Эндокринологический научный центр  
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) Росмедтехнологий, Москва

**Д**иабетическая нейропатия (ДН) занимает ведущее место среди осложнений сахарного диабета (СД). ДН при сахарном диабете является гетерогенной по клиническим проявлениям и патогенезу поражений различных периферических нервов. По современным оценкам, клинические проявления ДН наблюдаются примерно у 50% больных диабетом [17].

Самой распространенной формой ДН является диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия (ДПН). В среднем периферической нейропатией страдает 25% больных с СД [6,7]. Одни авторы отмечают, что субклиническая (ЭМГ-верифицированная) нейропатия обнаруживается почти у всех пациентов [3,6], другие – в 70–90% [10]. Это можно объяснить отсутствием единых диагностических подходов и критериев диагностики при изучении ее распространенности.

В основе формирования ДПН лежит прогрессирующая потеря миелинизированных волокон – сегментарная демиелинизация и аксональная дегенерация, вследствие которых нарушаются процессы проведения импульсов по нервному волокну [5]. Ведущая роль в патогенезе ДПН отводится окислительному (оксидантному) стрессу. При гипергликемии запускается ряд процессов – аутоокисление глюкозы, перекисное окисление липидов, образуются конечные продукты избыточного окисления липидов, происходит активация NO-синтазы, – которые приводят к избыточному образованию свободных радикалов. Свободные радикалы, в свою очередь, нарушают функцию эндотелия, что приводит к снижению эндоневрального кровотока, вызывая эндоневральную гипоксию и развитие ДПН [15,16]. Хроническая гипергликемия и недостаток инсулина приводят также к активации полиолового пути обмена глюкозы с накоплением сорбитола [23]. 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 проведения нервного импульса. К этому добавляется гипергликирование белков, образование аутоиммунных комплексов, с развитием недостаточности фактора роста нервов

[21] и сосудистые повреждения при наличии генетической предрасположенности [9].

В исследовании DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) было показано, что основным фактором профилактики осложнений при сахарном диабете – это длительное достижение постоянно хорошего контроля углеводного обмена. В исследовании проведенном на кафедре РМАПО МЗ и СР РФ Г.И. Сивоус и др. показано, что у детей и подростков при относительно небольшой длительности сахарного диабета и в основном с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена распространенность ДПН чрезвычайно высокая [14]. У большинства больных сахарным диабетом, особенно в детском возрасте, достижение целевых уровней углеводного обмена является сложной, часто невыполнимой задачей [7,12]. По данным Е.А. Андриановой, лишь 6–20% детей в возрасте до 15 лет в разных регионах РФ имели на момент обследования уровень HbA1c ниже 7,6% [1]. В исследовании В.А. Петерковой с соавт., перевод на инсулин Лантус в группы больных, наиболее мотивируемых на достижение компенсации, позволил повысить количество компенсированных больных с 18 до 33% [12]. Перевод больных на инсулиновую помпу, считающуюся золотым стандартом современной инсулинотерапии, позволил улучшить показатели HbA1c 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.

Основным патогенетическим методом терапии ДПН в настоящее время считается назначение препаратов из группы антиоксидантов. Одним из наиболее мощных природных антиоксидантов является тиоктовая (липоевая) кислота [20]. 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, посредством воздействия на уровень тканевого глутатиона и убихинона [4]. Уникальность химической структуры липоевой кислоты позволяет ей осуществлять регенерацию самостоятельно без уча-

ствия других соединений. Тиоктацид (оригинальный препарат альфа-липоевой кислоты) оказывает выраженное нейропротективное, эндопротективное, а также гепатопротективное действие, способствуя уменьшению выраженности жирового гепатоза, обладает липотропным действием [4,19].

Высокая эффективность и патогенетическое действие Тиоктацида доказаны многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями (ALADIN, DECAN, ORPIL, SYDNEY, NATHAN) [25].

Однако все эти исследования проводились у взрослых пациентов, преимущественно при СД 2 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 сут. детям с СД 1 типа наблюдалось достоверное снижение количества жалоб, улучшение чувствительности, улучшение показателей ЭМГ. Такая схема терапии не вызывала каких-либо неблагоприятных эффектов [13].

Не разработан эффективный алгоритм назначения этих препаратов у детей и подростков. 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. Эта форма альфа-липоевой кислоты второго поколения. Отличие новой формы 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 улучшению распадаемости, ускорению высвобождения активного вещества из таблеток, что позволяет добиться пика концентрации препарата в крови за более короткое время, которое ранее можно было получить только при внутривенном введении препарата.

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности и безопасности препарата «Тиоктацид» БВ в детской практике. В задачи исследования входило: оценка нейропатических жалоб, изучение клинических характеристик функции периферических нервов, чувствительности, контроль уровня липидного обмена, уровня трансаминаз до, в процессе и после лечения Тиоктацидом БВ.

## Объект и методы исследования

Лечение Тиоктацидом БВ проведено 10 больным СД 1 типа (4 юноши и 6 девушек) в возрасте от 15 до 19 лет (16,8±1,39 лет). Длительность СД составила от 11 до 18 лет (13,7±2,3 лет). Уровень гликированного

Таблица 1

Клиническая характеристика двух групп пациентов		
Параметры	Основная группа, n=10	Контрольная группа, n=9
Средний возраст, лет	16,8±1,39	15,4±1,2
Длительность СД, лет	13,7±2,3	9,2±3,5
НbA1c, %	11,2±1,4	11,7±2,8
МАУ, п	1 (10%)	3 (33%)
Диабетическая ретинопатия, п	8 (80%)	5 (55%)

Таблица 2

Шкала неврологических симптомов (TSS-Total Symptom Score)				
Частота симптомов	Интенсивность			
	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

0 баллов – нет симптомов, 14,64 – все симптомы, почти постоянно.

гемоглобина НbA1c колебался от 9,0 до 13,4% (в среднем 11,2±1,4%). Среди других осложнения СД диагностированы: нефропатия на стадии микроальбуминурии у 1 пациента, непролиферативная ретинопатия – у 8. Все они проходили обследование в амбулаторных условиях. Все больные получали инсулинотерапию в интенсифицированном режиме введения. Контроль уровня гликемии осуществляли в домашних условиях, ранее пациенты неоднократно проходили обучение в школе самоконтроля. В течение 3 нед. Тиоктацид БВ назначался по 600 мг 3 раза в день, до приема пищи, далее по 600 мг x 1 раз в день, утром до еды, в течение 2-х мес.

Контрольную группу составили 9 пациентов с СД 1 типа (из случайной выборки) с выявленной ДПН (5 юношей и 4 девушки), близкие по возрасту (средний возраст 15,4±1,2 лет) и уровню НbA1c (в среднем 11,7±2,8%), не получавшие в период исследования препаратов - липоевой кислоты. Средняя длительность СД в контрольной группе (9,2±3,5 лет) была на 4,5 лет меньше основной. Группа была сформирована из пациентов, которые ранее находились на стационарном лечении в ФГУ ЭНЦ и им была проведена коррекция инсулина. Повторное обследование проведено при плановой повторной госпитализации через 6 мес (табл. 1). При этом уровень НbA1c снизился на 1,3%.

Критериями включения в обе группы было наличие ДПН, верифицированное на основании изменения ЭМГ, возраст от 10 до 19 лет. Критериями исключения являлись: диабетическая нефропатия с нарушением клубочковой фильтрации и уровнем креатинина сыворотки >2,0 мг/дл (>177 мкмоль/л), острый или хронический метаболический ацидоз, включая диабетический кетоацидоз; клинически значимое активное заболевание печени или ослабленная функция печени, определяемая уровнем АСТ/АЛТ >2,5 раза выше верхней границы нормальных значений; гипокортицизм и гипотиреоз; заболевания ЦНС.

Таблица 3

Шкала неврологических нарушений (NDS - Neuropathy Disability Score) по Янгу			
Параметры	Норма	Снижена	Отсутствует
Вибрационная чувствительность	0	1	1
Болевая чувствительность	0	1	1
Температурная чувствительность	0	1	1
Рефлексы	0	1	2

Для оценки интенсивности нейропатических жалоб (жжения, парестезий, онемения в нижних конечностях) использовали шкалу неврологических симптомов TSS (Total Symptom Score) (табл.2).

Количество баллов суммировали. Общий результат использовали для оценки терапевтического эффекта Тиоктацида БВ. Определение степени тяжести периферической полинейропатии основывалось на исследовании вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона 128 Гц, исследование проводили: на костной части дорсальной поверхности дистальной фаланги большого пальца стопы (норма  $\geq 7$  УЕ); температурной чувствительности с помощью Thio-Therm; на тыльной поверхности большого пальца стопы (температурная чувствительность считалась сохранной, если больной адекватно реагировал на холод и тепло); тактильной чувствительности с помощью Thio-Feel (10 г), исследование проводилось на подошвенной поверхности стоп в области концевой фаланги 1 пальца, прикосновение осуществляли трижды в одной точке, причем одно из них было ложным (тактильная чувствительность считалась сохранной, если пациент ощущал прикосновение во всех точках), рефлексов на ногах (коленный, ахиллов) исследование проводили по классической методике. Количественная оценка проводилась по шкале NDS по Янгу (табл. 3).

Исследование проводили на нижних конечностях с вычислением суммы баллов. Максимальное значение может составить 10 баллов. При этом умеренная нейропатия диагностирована при сумме баллов 3–5. Выраженная нейропатия – при сумме баллов 6–8. Тяжелая нейропатия – при сумме баллов 8–10.

Функциональное состояние периферических нервов исследовали методом стимуляционной электронейромиографии на приборе «Nicolet Viking IV NT» с определением скорости распространения возбуждения (СРВ) по n.tibialis и n.peroneus, амплитуды М-ответа.

Математическую обработку результатов проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 6,0 (StatSoft Inc.,USA). Результаты представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение. Для различия показателей между группами, пользовались критерием Уилкоксона, достоверным считали результаты при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

**Исследование безопасности.** В процессе лечения Тиоктацидом БВ не наблюдалось серьезных побочных явлений. При исследовании уровней печеночных ферментов не зарегистрировано их изменения через 3 нед. и 3 мес. терапии: исходно среднее значение АЛТ составляло 19,5 Е/Л, АСТ – 22,7 Е/Л, через 3 нед. – 20,24 Е/Л и 21,34 Е/Л, через 3 мес. – 19,8 Е/Л и 21,4 Е/Л 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 Е/Л (N-4-41), и АСТ с 35,2 до 44 Е/Л (N-4-38). Это увеличение не было клинически выраженным, 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 Е/Л и 30,2 Е/Л соответственно. У второго пациента с гепатитом С показатели уровня трансаминаз оставались в пределах нормы на протяжении всего лечения. У одного пациента на фоне приема появились явления крапивницы, которые отмечались ранее при применении других препаратов альфа-липоевой кислоты, о чем пациент не сообщил исследователю, в связи с чем препарат был отменен. У другого больного на фоне лечения наблюдалось временное усиление нейропатической боли. Усиление боли было связано, по-видимому, с частичным восстановлением эндоневрального и увеличением кожного кровотока, который контролируется симпатическими нервами. Известно, что

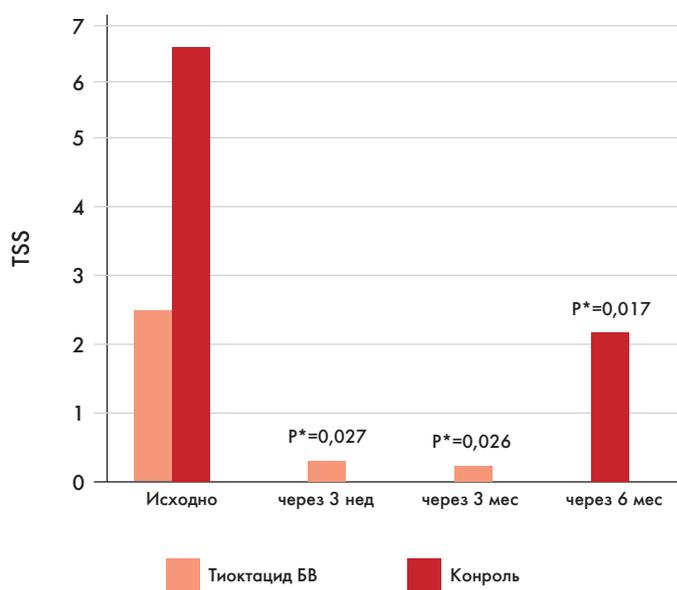


Рис. 1. Изменения TSS при лечении Тиоктацидом БВ и в контрольной группе.

Примечание: здесь и на рис.2:

P\* – достоверность различия с исходными данными.

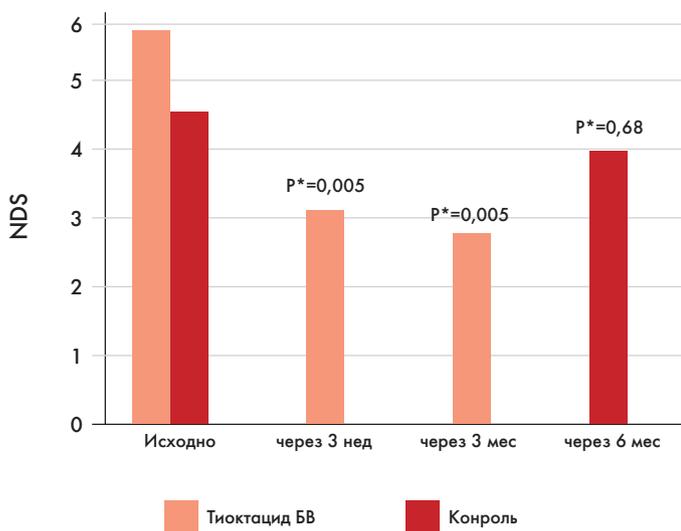


Рис. 2. Изменения NDS при лечении Тиоктацидом БВ и в контрольной группе.

повышенный кровоток вследствие снижения вазоконстрикторных и превалирования вазодилатирующих влияний с открытием артериовенозных шунтов в некоторых случаях может быть непосредственной причиной болевого синдрома [2]. В дальнейшем по мере увеличения длительности приема препарата боли уменьшились.

**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. —  $0,3 \pm 1,4$  ( $p=0,026$ ). В контрольной группе частота и степень нейропатических жалоб исходно была выражена значительно сильнее, чем в основной группе (TSS  $6,7 \pm 7,2$  против  $2,5 \pm 2,1$ ). На фоне улучшения компенсации диабета отмечалось достоверное снижение TSS до  $2,22 \pm 2,5$  ( $p=0,017$ ) (рис 1).

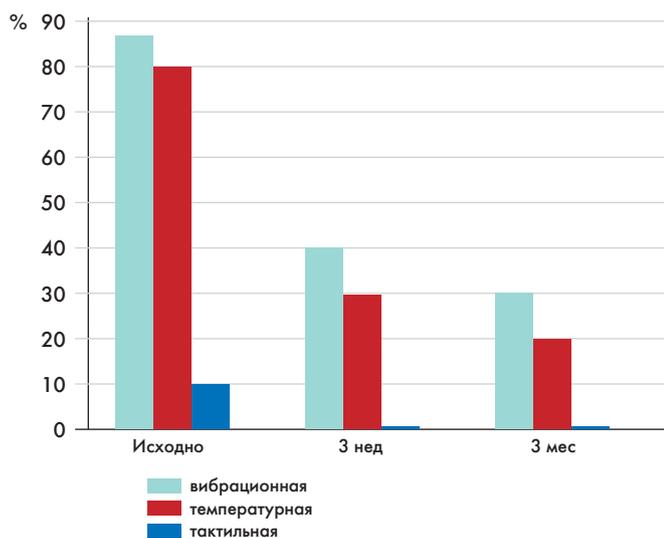


Рис. 3. Динамика изменения нарушений чувствительности при лечении Тиоктацидом БВ.

Таблица 4

Динамика электронейромиографических показателей в основной группе			
Параметры ЭМГ	Тиоктацид (n=10)		
	Исходно	Ч/з 3 нед.	Ч/з 3 мес.
Амплитуда М-ответа мВ (n. tibialis)	$6,7 \pm 2,8$	$7,3 \pm 3,0$ $p^*=0,036$	$8,6 \pm 3,8$ $p^*=0,048$
CPB м/с (n. tibialis)	$38,4 \pm 2,4$	$40,1 \pm 2,9$ $p^*=0,027$	$40,4 \pm 3,5$ $p^*=0,032$
Ампл. М-ответа мВ (n. peroneus)	$2,7 \pm 0,6$	$3,0 \pm 0,7$ $p^*=0,176$	$3,1 \pm 0,8$ $p^*=0,165$
CPB м/с (n. peroneus)	$37,8 \pm 3,6$	$38,3 \pm 4,3$ $p^*=0,138$	$39,7 \pm 2,5$ $p^*=0,124$

$p^*$  - достоверность различия с исходными данными

Таблица 5

Динамика электронейромиографических показателей в контрольной группе		
Параметры ЭМГ	Группа контроля (n=9)	
	Исходно	Ч/з 6-8 мес.
Ампл. М-ответа мВ (n. tibialis)	$8,3 \pm 3,9$	$9,0 \pm 4,1$ $p=0,678$
CPB м/с (n. tibialis)	$32,7 \pm 4,6$	$34,8 \pm 6,0$ $p=0,034$

Симптомы неврологических нарушений (снижение вибрационной, температурной, тактильной чувствительности, рефлексов) достоверно уменьшились с  $5,8 \pm 1,1$  до  $3,1 \pm 2,38$  баллов ( $p=0,005$ ) через 3 нед. и до  $2,8 \pm 2,2$  ( $p=0,005$ ) баллов через 3 мес. Уменьшение нарушения чувствительности в контрольной группе было не достоверным (NDS исх. -  $4,6 \pm 3,0$ , при повторном исследовании -  $4,0 \pm 1,7$  ( $p=0,68$ )) (рис. 2).

Как видно из рис.3, исходно у 90 % пациентов отмечались нарушения вибрационной, у 80% температурной и у 10% тактильной чувствительности. На фоне проводимой терапии к 3 нед. лечения нарушения вибрационной чувствительности уменьшились до 40% (4 пациента), температурной до 30% (3 пациента). Полностью восстановилась тактильная чувствительность. К третьему месяцу лечения показатели чувствительности продолжали улучшаться.

Динамика электронейромиографических показателей в 2-х группах представлена в таблицах 4,5. При исследовании двигательных волокон выявлено увеличение скорости распространения возбуждения 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-х нед. приема Тиоктацида БВ и до  $40,4 \pm 3,5$  м/с ( $p=0,032$ ) к 3 мес., так и n. peroneus с  $37,8 \pm 3,6$  м/с до  $38,4 \pm 4,3$  ( $p=0,176$ ) и до  $39,7 \pm 2,5$  м/с ( $p=0,165$ ) соответственно. Увеличение амплитуды М-ответа n. tibialis с  $6,7 \pm 2,8$  мВ до  $7,3 \pm 3,0$  мВ ( $p=0,036$ ) через 3 нед. и до  $8,6 \pm 3,8$  мВ ( $p=0,048$ ) к 3 мес. лечения. По n. peroneus увеличение амплитуды М-ответа было не достоверным. В группе сравнения также наблюдалось улучшение показателей CPB n. tibialis - с  $32,7 \pm 4,6$  м/с до  $34,8 \pm 6,0$  м/с ( $p=0,034$ ), хотя и с меньшим

уровнем достоверности, чем в группе лечения. Увеличение М-ответа в группе контроля не было достоверным. Таким образом, в основной группе получены лучшие результаты по динамике показателей ЭМГ и восстановления чувствительности.

Полученные данные подтверждают, что тиоктовая кислота оказывает корригирующее воздействие на проявления ДПН, в виде восстановления нарушенной чувствительности. Причем, положительные результаты получены уже через 3 нед. лечения [11] и дальнейшее улучшение показателей отмечается через 3 мес. на фоне поддерживающей терапии. По литературным данным, тиоктовая кислота уменьшает окислительный стресс, способна предотвратить образование конечных продуктов гликирования, усиливает выделение фактора роста нервов, увеличивает эндоневральный кровоток, что сопровождается значительным увеличением скорости проведения по нервам [15].

На протяжении 3-х мес. исследования у всех больных доза инсулина не изменялась. При исследовании показателей жирового обмена при их сравнении до и после назначения Тиоктацида БВ 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 ммоль/л 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.

Приводим клиническое наблюдение больной с тяжелыми нейропатическими нарушениями и множественными осложнениями СД 1 типа.

*Больная Б., 19 лет, СД 1 типа с 7 лет, стаж 12 лет. Тяжелая декомпенсация СД в первые годы болезни. Гепатит С. Осложнения: диабетическая ретинопатия 3 ст., катаракта с 5 лет (послеоперационная афакия ОУ), хайропатия 3–4 ст., диабетическая автономная и дистальная нейропатия ст.2А. В ЭНЦ РАМН впервые обратилась в 2002 г., с жалобами на частые асимптотические гипогликемии, отсутствие аппетита, сильные боли, судороги в нижних конечностях, онемение, парестезии, аллодинии TSS- 7,32 балла. Рост-146 см, вес 34кг, ИМТ-14,5. При обследовании HbA1c-6,7%, при исследовании нарушений чувствительности NDS-9 баллов, ЭМГ- n.tibialis CPB-32 м/с. Все данные обследования свидетельствовали о тяжелой, демиелинизирующей полинейропатии. Было рекомендовано курсовое лечение препаратами альфа-липоевой кислоты, уход от гипогликемий. При обследовании в 2003 г. рост – 148 см, вес – 45 кг, ИМТ – 20,5, HbA1c – 8,0%, гипогликемии стали реже, жалобы сохранялись, но их интенсивность стала менее выражена TSS – 6,33 балла,*

*NDS – 7 баллов, ЭМГ- n.tibialis CPB-35 м/с. Было рекомендовано повторное лечение препаратами альфа-липоевой кислоты. При обследовании в 2005 г. рост – 152 см, масса тела – 57 кг, ИМТ – 24, HbA1c – 9,0%, редкие гипогликемии, жалобы уменьшились TSS – 4,66 балла, NDS – 8 баллов, ЭМГ- n.tibialis CPB-37 м/с. Таким образом отмечалось улучшение клинических проявлений ДПН и улучшение показателей ЭМГ при одновременном увеличении уровня HbA1c до уровня субкомпенсации на фоне уменьшения частоты и тяжести гипогликемий. На фоне 3-х месячного лечения наблюдалась полная нормализация показателей ЭМГ.*

В доступной литературе нам не встретилось исследований эффективности и безопасности применения Тиоктацида БВ у детей и подростков. При исследовании у взрослых в исследовании ORPIL было доказано, что 3 нед. пероральной терапии Тиоктацидом БВ 1800 мг также эффективно снимали боль, жжение у пациентов с ДПН, как и 3 нед. в/в терапии Тиоктацидом 600 мг/сутки (ALADIN I) [22,24].

Требования к лечению ДПН у детей и подростков должны отвечать следующим принципам: не только максимально возможная коррекция метаболических 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.

Полученные результаты улучшения ряда показателей ДПН при снижении HbA1c у многих пациентов свидетельствуют о функциональном характере этих изменений в ряде случаев в подростковом возрасте. Однако больные с ДПН, представляют группу с наиболее тяжелым, трудно поддающимся компенсации, течением СД. Это видно по больным контрольной группы: несмотря на коррекцию инсулинотерапии в ФГУ ЭНЦ, средний уровень HbA1c через 6 мес. не достиг субоптимальных значений. С другой стороны, даже при достижении целевых показателей HbA1c, проявления ДПН могут сохраняться, как это видно из представленного наблюдения.

Можно предполагать, что определенную роль при этом играли частые гипогликемии, а их асимптотический характер свидетельствовал в пользу наличия автономной нейропатии, одним из проявлений которой является нечувствительность к гипогликемии. Гипогликемии, как фактор риска развития ДН, рассматривается некоторыми авторами [18]. Одним из наиболее эффективных средств борьбы с асимптотическими гипогликемиями считается временное повышение целевых уровней показателей углеводного обмена. В нашем клиническом примере повышение уровня HbA1c с 6,7% до 8,0%, а затем до 9,0% уменьшило количество гипогликемий, повысило их чувствительность и привело к

уменьшению проявления ДПН. Последовавший курс 3-х недельной терапии Тиоктацидом БВ в дозе 1800 мг/сут привел к нормализации ЭМГ показателей.

Очевидно, что при диагностике ДПН у лиц с декомпенсированным СД терапевтическую тактику следует начинать с попыток улучшения степени метаболической компенсации. При недостаточном эффекте такие пациенты нуждаются в назначении патогенетической терапии ДН, при этом препаратом выбора должен стать Тиоктацид БВ.

Таким образом лечение Тиоктацидом БВ в дозе 1800 мг в сут. уже через 3 нед. вызывает улучшение показателей TSS, NDS и ЭМГ у подростков с сахарным диабетом, более выраженное, чем в группе контроля, а поддерживающая терапия этим препаратом в течение 2-х мес. улучшает достигнутый результат. Проведенное исследование показало хорошую переносимость достаточно высокой дозы препарата. Тиоктацид БВ может с успехом назначаться подросткам с СД 1 типа для лечения ДПН.

## Литература

1. Андрианова Е.А. Пути интенсификации лечения детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа. // Канд. Дисс.-Москва-2006 .
2. Балаболкин М.И. Эндокринология. // М.-1998, 582с.
3. Богданов Э.И., Талантов В.В., Мухамедзянов Р.З. Диабетические нейропатии. // Вестник неврологии – Казань-2000, 3/4, с.59-67.
4. Бустаманте Д., Лодж Д., Маркоччи Л. и др. Метаболизм -липоевой кислоты в печени при различных формах патологии // Международный медицинский журнал. – 2001, 2, с. 133-142.
5. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. // Издательство Таганрогского государственного радиотехнического университета -1997 ,с.140-170.
6. Гурьева И.В., Комелягина Е.Ю., Кузина И.В., Аметов А.С. Диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия. // Методические рекомендации. – М.- 2004, 30с.
7. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию // - М.-1998, 199с.
8. Емельянов А.О. Новые технологии и оптимизация самоконтроля у детей, больных сахарным диабетом 1 типа. // Канд.дисс.- Москва-2005, 116 с.
9. Зотова Е.В, Воронько О.Е, Бурса Т.Р., Галеев И.В, Строков И.А, Носиков В.В Полиморфные маркеры генов NO-синтаза и генетическая предрасположенность к диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом типа 1 // Молекулярная биология - 2005, том 39,2, с.224-229.
10. Котов С.В. Диабетическая нейропатия. // - М.- 2000 ,228 с.
11. Кураева Т.Л., Светлова Г.Н., Ходжамирян Н.Л., Петеркова В.А. Тиоктацид БВ- таблетированная форма тиоктовой кислоты второго поколения в лечении периферической диабетической полинейропатии у детей и подростков. // Фарматека-2006, 5, с.139-144.
12. Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Андрианова Е.А., Щербачева Л.Н. с соавт. Исследование эффективности и безопасности применения первого беспикового аналога человеческого инсулина длительного действия Лантус (гларгин) у детей и подростков. // Сахарный диабет- 2004, 3, с.48-51.
13. Сивоус Г.И. Альфа-липоевая кислота в лечении диабетической периферической полинейропатии у детей и подростков. // Фарматека.- 2003, 8 (71).
14. Сивоус Г.И., Строков И.А., Касаткина Э.П. Диабетическая периферическая сенсорно-моторная полинейропатия у детей и подростков: нейрофизиология, патогенез, клиника, диагностика. // Пособие для врачей- Москва -2002 .
15. Boulton J.M. Diabetic Neuropathy. // - 2001- 245 P.
16. Cowell RM, Russell J, Ann Arbor. Nitrosative injury and antioxidant therapy in the management of diabetic neuropathy. //WJ Investig Med.- 2004 Jan, 52(1), 33-44.
17. Dyck P J, Kratz K M , Kames J L et al.The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort. //The Rochester Diabetic Neuropathy Study Neurology- 1993, 43,817-830.
18. Jamali R, Mohseni S. Differential neuropathies in hyperglycemic and hypoglycemic diabetic rats. //J Neuropathol Exp Neurol – 2006 Dec; 65(12),1118-25.
19. Konrad D. Utilization of the insulin-signaling network in the metabolic actions of alpha-lipoic acid-reduction or oxidation? // Antioxid Redox Signal.- 2005, Jul-Aug, 7(7-8), 1032-9.
20. Nagamatsu M, Nickander KK, Schmelzer JD, Raya A, Wittrock DA, Tritschler Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. // Diabetes Care. 1995 Aug; 18(8):1160-7.
21. Pittenger G, Vinic A. Nerve growth factor and diabetic neuropathy // Exp Diabetes Res 2003;4:271-285
22. Ruhnau K.-J. et a. Effects of 3-week Oral Treatment with the Antioxidant Thioctic Acid Lipolic Acid in Symptomatic Diabetic Polyneuropathy. ORPIL-Study. Diabetes. // Medicine- 1999 ;16 ,1-4.
23. Steven MJ, Feldman EL, Thomas T, Green DA. Pathogenesis of diabetic neuropathy. In Contemporary // Endocrinology: Clinical management of diabetic neuropathy. Ed. Veves A, Humana Press Inc. Totowa, NJ. 13-48; 1998. Ziegler D. et al. Treatment of Symptomatic Diabetic Peripheral Neuropathy with the Antioxidant Lipolic Acid. A Three-Week Multicentre Randomized Controlled Trial (ALADIN Study). // Diabetologia- 1995; 38 ,1425-1433.
25. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review. // Treat Endocrinol.- 2004; 3,173-89.