

19. Татаренко О.К., Носенко Е.М., Алехин М.Н. и др. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента мозкисприла на центральную и периферическую гемодинамику у женщин с умеренной АГ в период менопаузы // Кардиология. – 1999; 39 (1): 48–53.

20. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов // Consilium medicum. – 2008; 10 (6): 5–18.

21. Celemajer D., Sorensen K., Gooch V. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in adults at risk atherosclerosis // Lancet. – 1997; 340: 1111–1115.

22. 2003 European Society of hypertension – European Society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. – 2003; 21: 1011–1053.

23. Gueyffier F., Boutitie F., Boissel J. et al. Effect of Antihypertensive Drug Treatment on Cardiovascular Outcomes in Women and Men A Meta-Analysis of Individual Patients Data from Randomized, Controlled Trials // Ann. Intern. Med. – 1999; 126 (10): 761–767.

24. Grodstein F., Manson J., Stampfer M. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation // J. Women's Health. – 2006; 15: 35–44.

25. Hsia J., Langer R., Manson J. et al.; Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative // Arch. Intern. Med. – 2006; 166: 357–365.

26. Komansumoto S. Changes in the level of endothelin – 1 with aging // Nippon. Ronen. Igakkai. Zasshi. – 1997; 32: 664–669.

27. Mancini G., Henry G. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition With Quinalapril Improves Endothelial Vasomotor Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease // Circulation. – 1999; 94: 258–265.

28. Pines A., Sturdee D., Birkhauser M. IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy // Climacteric. – 2007; 10: 195–196.

29. Reckelhoff J. Gender differences in the regulation of blood pressure // Hypertension. – 2001; 37 (5): 1199–1208.

30. Staessen J., Ginocchio G. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study // J. Hum. Hypertens. – 1997; 11: 507–514.

31. Staessen J. Menopause and the characteristics of the large arteries in a population study // J. Hum. Hypertens. – 2002; 15 (8): 511–518.

32. Stimpel M. Antihypertensive treatment in menopausal women – results from a prospective, randomized, double-blind, controlled study comparing an ACE inhibitor with diuretic // Cardiology. – 1998; 89 (4): 271–276.

33. Schulman S., Weiss J., Becker L. et al. The effect of antihypertensive therapy on left ventricular mass in elderly patients // New. Engl. J. Med. – 1998; 322: 1350–1356.

34. Vane J., Anggard E., Battling R. Regulatory functions of the vascular endothelium // New England J. Medicine. – 1997; 323: 27–36.

35. Zabalgoitia M., Rahman S., Haley W. et al. Comparison of left ventricular mass and geometric remodeling in treated and untreated men and women above 50 years of age with systemic hypertension // Am. J. Cardiol. – 1997; 80: 648–654.

EXPERIENCE IN MANAGING PREMENOPAUSAL WOMEN WITH HYPERTENSION IN THE OUTPATIENT SETTING

M. Khabibullina, Candidate of Medical Sciences

Ural State Medical Academy, Yekaterinburg

A trial has demonstrated that the intake of Diron® by premenopausal women with hypertension exerts a good antihypertensive effect, retards the development of hypertrophy of the left ventricular myocardium, and positively affects its remodeling. Femoston® is effective in treating clinical manifestations in the examinees. The drugs have a positive effect on endothelium-dependent vasodilatation and are well tolerated by patients.

Key words: essential hypertension, premenopause, left ventricular hypertrophy, blood pressure, endothelium-dependent vasodilatation, Diron®, Femoston®.

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Ю. Филиппов

Институт диабета Эндокринологического научного центра
Минздравсоцразвития, Москва

E-mail: Yuriyivanovich@gmail.com

Гастроинтестинальная форма автономной диабетической нейропатии – одно из наиболее тяжелых поздних осложнений сахарного диабета. Лечение включает симптоматическую и патогенетическую терапию; основу последней составляют препараты тиоктовой кислоты (Тиогамма®) для парентерального введения.

Ключевые слова: сахарный диабет; автономная диабетическая нейропатия; гастроинтестинальная форма; тиоктовая кислота (Тиогамма®).

Автомномная диабетическая нейропатия (АДН) – один из наиболее часто встречающихся типов диабетической нейропатии (ДН), приводящий к расстройствам функционирования различных внутренних органов и систем, включая сердечно-сосудистую, пищеварительную, мочевыводящую системы. АДН также проявляется нарушениями потоотделения, аккомодации и адаптации зрачка, метаболическими изменениями.

ПАТОГЕНЕЗ

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития АДН, до сих пор полностью не изучены. Принято считать, что в патогенезе АДН, как и ДН в целом, большое значение имеют ишемия нервных волокон и метаболические изменения, происходящие в них под воздействием гипергликемии [1]. Последняя провоцирует повышение резистентности эндотелия сосудов и приводит к снижению скорости и объема кровотока по ним. Гипергликемия также приводит к снижению содержания миоинозитола в нервных волокнах, избыточному неферментативному гликированию структурных белков (что нарушает их функцию) и активирует альдозоредуктазу, которая ускоряет расщепление глюкозы по полиоловому пути и способствует накоплению в нервных волокнах фруктозы и сорбитола. Более того, под действием гипергликемии многократно усиливается окислительный стресс с образованием перекисных продуктов, а также активируется протеинкиназа С (что в свою очередь усиливает повреждение невралных сосудов). Указанные изменения приводят к нарушению метаболизма нервных клеток, их аксонов и леммоцитов (шванновских клеток), блокируя аксональный транспорт.

Подтверждением роли указанных процессов в патогенезе ДН служат исследования, в которых продемонстрирована прямая корреляция между концентрацией сорбитола, фруктозы и глюкозы в нервной ткани и выраженностью симптомов ДН. Большое значение имеет также эндоневральная гипоксия – результат повышения резистентности

питающих нерв сосудов и снижения кровотока. В свою очередь гипоксия ведет к еще более серьезным повреждениям сосудистого эндотелия, нарушению аксонального транспорта, снижению активности Na^+/K^+ -АТФазы и в итоге — к блокаде проведения импульсов по нервному волокну и его атрофии. Гастроинтестинальная форма АДН проявляется нарушениями работы системы пищеварения.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

К гастроэнтерологическим проявлениям АДН относятся нарушения работы пищевода, гипокинезия желудка и гастропарез, диарея, обстипация и недержание кала. При этом гастропарез — наиболее часто диагностируемый симптом гастроинтестинальной формы АДН. Акцент на гастропарезе как основном проявлении гастроинтестинальной формы АДН связан с отсутствием точных дифференциально-диагностических критериев, позволяющих отнести любой другой из перечисленных выше симптомов к проявлениям ДН. Так, обстипация и диарея крайне редко становятся поводом для диагностики АДН, как и нарушения работы пищевода или недержание кала; эти состояния объясняются другими причинами — такими, как дисбактериоз или инфекция, особенностями питания (алиментарный фактор) и др. Более того, гастропарез — независимый фактор, увеличивающий число госпитализаций и стоимость лечения, а также повышающий смертность пациентов [6].

Гастропарез проявляется замедлением опорожнения желудка в отсутствие механического препятствия для прохождения пищи. К наиболее типичным проявлениям у пациентов с сахарным диабетом (СД) относятся быстрое насыщение, вздутие живота (преимущественно в эпигастриальной области), тошнота и рвота, а также боль в животе. Симптомы гастропареза обусловлены [14] ускоренным опорожнением желудка в течение 1-го часа после приема пищи, выраженным замедлением эвакуации пищи из желудка к 4-му часу после еды и нарушением процесса аккомодации желудка (сокращение его стенок по мере эвакуации пищи, уменьшающее его объем). Все 3 типа нарушения моторики желудка встречаются у 1/3–1/2 пациентов с гастропарезом вследствие АДН [3]. С учетом того, что протяженность нервного волокна от места выхода нерва из ЦНС до рецептора/аксонального окончания оказывает прямое воздействие на скорость прогрессирования ДН при прочих равных условиях, вполне закономерно, что АДН в большинстве случаев проявляется на фоне уже существующей (и чаще клинически явной) дистальной полинейропатии или других форм ДН [4]. Тяжесть АДН обычно коррелирует с выраженностью симптомов дистальной диабетической полинейропатии, а также с наличием и выраженностью других поздних осложнений СД.

Большую опасность для состояния пациента представляют последствия гастропареза. Нарушения работы пищевода нередко оказываются причиной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Частая рвота приводит к обезвоживанию организма и может стать причиной электролитных расстройств, ацидоза, сердечно-сосудистых катастроф. Нарушение прохождения пищи по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ) изменяет кинетику всасывания углеводов из принятой пищи, что в значительной степени затрудняет поддержание нормогликемии у пациентов, особенно у получающих инсулинотерапию. Рвота после введения

инсулина может стать причиной тяжелой гипогликемии и гипогликемической комы. Длительная диарея может обусловить развитие синдрома мальабсорбции, привести к гиповитаминозу, анемии. Выраженные нарушения иннервации кишечника могут спровоцировать динамическую кишечную непроходимость.

ДИАГНОСТИКА

В большинстве случаев диагноз гастроинтестинальной формы АДН ставят на основании опроса и физикального обследования пациента; в ряде случаев применяют также инструментальные и лабораторные методы (см. таблицу). Зарубежные исследователи используют также динамическую антродуоденальную манометрию, баростат, магнитно-резонансную томографию, СПЕКТ (однотонная позитронно-эмиссионная томография), исследование с помощью записывающей рН и давление капсулы и др. [15].

«Золотым стандартом» диагностики остается сцинтиграфия желудка. Разработан и одобрен (Американской ассоциацией нейрогастроэнтерологов и кинезиологов и Ассоциацией ядерной медицины) универсальный протокол сцинтиграфии для диагностики гастропареза при АДН. Протокол предполагает употребление пациентом стандартного завтрака (255 ккал: 2 куска хлеба, клубничный джем, вода) со взбитым с яичным белком коллоидом $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -сульфата. Исследование можно проводить не ранее чем через 48 ч после отмены всех влияющих на моторику ЖКТ препаратов и при гликемии, не превышающей 15 ммоль/л. Снимки области желудка выполняют непосредственно после приема пациентом стандартного завтрака, а также через 1, 2 и 4 ч после этого. На каждом из полученных изображений оценивают процент заполнения желудка контрастным веществом (в норме через 1 ч — 37–90%; через 2 ч — 30–60%; через 4 ч — 0–10%).

В качестве метода выбора для диагностики гастропареза в последние годы все чаще используют дыхательный тест со стабильными мечеными изотопами. Этот относительно новый неинвазивный и исключающий необходимость лучевого воздействия способ диагностики гастропареза до настоящего времени не одобрен FDA (Food and Drug Administration, USA). Исследование включает употребление больным в составе пищи меченую изотопом ^{13}C октановую кислоту или сине-зеленую водоросль (*Spirulina platensis*). Через 45, 150 и 180 мин после употребления соответствующей пищи пациент в специальные пробирки собирает выдыхаемый воздух. Затем образцы подвергаются анализу на концентрацию $^{13}\text{CO}_2$. Чувствительность теста достигает 93% по сравнению с динамической сцинтиграфией, специфичность — 89%.

Рекомендации по диагностике гастроинтестинальной формы АДН в РФ [1]

Анамнез и физикальное обследование	Инструментальные методы диагностики
Опрос и осмотр (дисфагия, боли в животе, чередование диареи и запоров; ночная диарея; ощущение переполнения желудка; боли и тяжесть в правом подреберье, тошнота)	Рентгенография ЖКТ; фиброэзофагогастродуоденоскопия; динамическая сцинтиграфия желудка; электрогастрография

ЛЕЧЕНИЕ

Основные задачи лечения гастроинтестинальной формы АДН состоят в поддержании баланса жидкости и электролитов, обеспечении достаточного нутритивного статуса, ускорении моторики ЖКТ, устранении гастроэнтерологических симптомов и нормализации гликемии. Предложено множество подходов к лечению гастроинтестинальной формы АДН, все методы условно можно разделить на патогенетические и симптоматические.

Симптоматическое лечение. При появлении симптомов гастропареза пациентам с СД дают рекомендации по диете и режиму: необходимо частое дробное питание малыми порциями, еда должна содержать минимальное количество клетчатки и других трудно перевариваемых компонентов, необходим дополнительный прием витаминов и нутриентов, в случае выраженного гастропареза рекомендуют прием только жидкой пищи. Для купирования нарушений стула (диарея) назначают тетрациклин или метронидазол, а также хелаторы желчи [2].

Наиболее часто для купирования симптомов гастропареза применяют прокинетики. Метоклопрамид – селективный антагонист D²-рецепторов допамина – единственный одобренный FDA препарат для лечения гастропареза вследствие АДН, его основной эффект обусловлен ускорением продвижения пищи по ЖКТ. Однако препарат не идеален – много вопросов вызывают потенциальные побочные эффекты (отсроченные тяжелые двигательные расстройства) [8].

При выраженной тошноте и рвоте назначают противорвотные средства (доксиламин, дименгидринат и др.), однако эффективность и безопасность длительного приема препаратов этой группы (потребность в лечении сохраняется у больных СД на протяжении многих лет) не доказаны. Антагонисты допамина (прохлорперазин, прометазин) могут вызвать тяжелые экстрапирамидные нарушения, причем риск их развития возрастает при комбинации с метоклопрамидом. Антагонисты 5-HT₃-рецепторов серотонина (гранисетрон, ондансетрон и др.) высокоэффективны и хорошо переносятся, однако при необходимости длительного приема лечение получается слишком дорогим. Схожее воздействие на серотониновые рецепторы оказывают некоторые тетрациклические антидепрессанты (миртазапин), которые потенциально можно использовать при АДН не только для снятия симптомов гастропареза, но и с целью улучшения психического состояния пациента и ликвидации психологически обусловленных коморбидных расстройств. К сожалению, до настоящего времени больших контролируемых исследований с изучением препаратов этой группы не проводилось.

С 1999 г. (после одобрения FDA) для лечения гастропареза успешно применяют электростимуляцию желудка. Пациенту вживляют высокочастотный низкоразрядный электростимулятор Enterra (Medtronic, Inc) и подводят электроды к стенкам желудка [10]. Несмотря на достаточно длительную историю использования метода, данных о его эффективности и безопасности немного. Подобные методы лечения доступны только в крупных лечебно-диагностических центрах, достаточно дороги и показаны лишь тем пациентам, которые абсолютно резистентны к фармакотерапии.

Патогенетическое лечение. К патогенетическим методам лечения в первую очередь относятся нормализация и длительное поддержание эугликемии. Поскольку ги-

пергликемия – основная причина развития и прогрессирования данного осложнения, ее устранение позволяет восстановить проводимость по нервным волокнам автономной нервной системы, устраняя нарушения со стороны ЖКТ и других систем. Эффективность данного лечения подтверждена во множестве исследований. Так, у пациентов с сочетанной трансплантацией почки и поджелудочной железы (в связи с терминальной почечной недостаточностью вследствие диабетической нефропатии) в послеоперационном периоде на фоне стойкой эугликемии значительно снижается выраженность симптомов АДН [5].

Фармакотерапия, направленная на блокаду патогенетических механизмов развития ДН, в том числе гастроинтестинальной формы АДН, включает препараты тиюктовой кислоты (Тиогамма®), ингибиторы альдозоредуктазы, ацетил-L-карнитин, нейро- и вазотропные факторы.

Ингибиторы альдозоредуктазы подавляют активность окисления глюкозы по полиоловому пути и уменьшают концентрацию фруктозы и сорбитола в нервных волокнах, восстанавливают проведение нервных импульсов по ним. Однако за более чем 20 лет применения эти препараты не показали значимой клинической эффективности.

В мета-анализе исследований ацетил-L-карнитина с участием 1335 пациентов показано, что он обладает хорошим дозозависимым эффектом на малые ноцицептивные рецепторы – значимо снижает выраженность симптомов болевой ДН. О влиянии ацетил-L-карнитина на проявления АДН данных нет, однако известно, что гастроэнтерологические нарушения входят в спектр побочных эффектов препарата.

Ростовые факторы (фактор роста нервов – NGF, фактор роста эндотелия сосудов – VEGF) в экспериментальных работах показали обнадеживающие результаты: NGF значительно улучшал функционирование тонких миелинизированных нервных волокон, а VEGF существенно улучшал кровоток в питающих нервы сосудах. Вопрос о возможности применения препаратов этой группы в широкой клинической практике остается открытым, поскольку в настоящее время нет достаточных данных об эффективности и безопасности такой терапии.

Наибольшее количество экспериментальных и клинических данных накоплено в отношении препаратов тиюктовой кислоты (Тиогамма®). Это естественный кофермент митохондриальных мультиферментных комплексов, участвующий в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α-кетокислот; он играет важную роль в энергетическом балансе организма. По характеру биохимического действия тиюктовая кислота сходна с витаминами группы В. Роль тиюктовой кислоты при СД показана во многих исследованиях [12]:

- подавляет оксидативный стресс и способствует скорейшему связыванию продуктов перекисного окисления;
- снижает инсулинорезистентность, участвуя в проведении сигнала от рецепторов инсулина к транспортерам глюкозы GLUT4 и активируя тем самым захват глюкозы клетками жировой ткани, печени и мышц под действием инсулина;
- снижает концентрацию глюкозы в крови и увеличивает содержание гликогена в печени;

Тиогамма®

Меглуминовая соль тиоктовой кислоты



- ✓ **Инновация!**
Готовый раствор для инфузий во флаконах
- ✓ **Не требует разведения!**
- ✓ **Дозировка 600 мг**
- ✓ **Хорошая переносимость**

Надежно. Удобно. Безопасно.



Вёрваг Фарма
Мы лечим осложнения диабета

- оказывает умеренный липотропный эффект и улучшает обмен холестерина;
- улучшает состояние эндотелия сосудов;
- улучшает функциональное состояние нервных волокон.

В экспериментальных работах показано, что тиоктовая кислота дозозависимо нормализует содержание глюкозы, фруктозы, сорбитола и миоинозитола в нервных волокнах, а также предотвращает снижение концентрации креатинфосфата. Таким образом, тиоктовая кислота снижает выраженность нарушений обмена глюкозы в нервных волокнах, что клинически выражается в повышении их функциональной активности [9]. Эффективность тиоктовой кислоты в отношении лечения и профилактики ДН, а также ее безопасность определены во многих клинических испытаниях [13].

В 3-недельном мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании ALADIN с участием пациентов с СД типа 2 (СД2) и симптомами дистальной ДН доказано существенное снижение выраженности боли, онемения и парестезий при применении тиоктовой кислоты в высоких дозах (600 и 1200 мг/сут). В исследовании ALADIN II пациентов с СД1 и СД2 наблюдали в течение 2 лет. Они последовательно получали тиоктовую кислоту или плацебо внутривенно, затем перорально в соответствии с протоколом. Результаты показали существенное улучшение проводимости периферических нервных волокон в исследуемой группе. Протокол ALADIN III был разработан для определения наиболее эффективного типа приема препарата (коротко-срочный внутривенный или длительный пероральный), однако статистически значимой разницы между степенью снижения выраженности неврологической боли в обследованных группах выявлено не было. В исследовании ORPIL, напротив, показано, что у пациентов с СД2 на фоне приема тиоктовой кислоты внутри в дозе 1800 мг/сут (по 600 мг 3 раза в день) в течение 3 нед значительно снижается выраженность симптомов ДН.

В многоцентровом плацебоконтролируемом рандомизированном клиническом испытании SYDNEY было подтверждено, что внутривенное введение тиоктовой кислоты в дозе 600 мг/сут в течение 14 дней существенно снижает выраженность симптомов ДН. В исследовании SYDNEY II показано, что длительный прием тиоктовой кислоты внутри по 600 мг/сут снижает выраженность болевой ДН, и подтверждено, что 600 мг — оптимальная с точки зрения соотношения риска и эффективности доза препарата. Данные исследований ALADIN, ALADIN III, SYDNEY и NATHAN II обобщены в мета-анализе [17], показавшем, что внутривенное введение тиоктовой кислоты в дозе 600 мг/сут в течение 3 нед безопасно и статистически значимо снижает выраженность симптомов ДН.

Для оценки влияния тиоктовой кислоты на симптомы АДН было проведено рандомизированное контролируемое испытание DEKAN с участием пациентов с СД2, которые получали препарат по 800 мг/сут в течение 4 мес. В результате исследования установлено значимое улучшение функционирования сердечно-сосудистой системы у пациентов с сердечно-сосудистой формой АДН. Т. Tankova и соавт. также оценивали эффективность препарата Тиогамма® (тиоктовая кислота; Вёрваг Фарма, Германия) при АДН в открытом контролируемом рандомизированном исследовании [16].

Тиогамму® (по 600 мг внутривенно в течение 10 дней, затем перорально по 600 мг/сут в течение 50 дней) назначали 46 пациентам с СД и различными формами АДН (основная группа). В контрольную группу вошли 29 пациентов с СД1 и симптомами АДН.

В основной группе отмечено значимое снижение выраженности постуральной гипотензии — одного из ведущих симптомов сердечно-сосудистой формы АДН. У 6 пациентов улучшилось состояние ЖКТ, у 4 пациентов отмечена положительная динамика со стороны дистальной полинейропатии и эректильной дисфункции. Ни у одного из пациентов контрольной группы подобных изменений не произошло. В целом во всех описанных выше исследованиях на фоне приема тиоктовой кислоты показатели гликемии оставались без динамики; это позволяет заключить, что на симптомы ДН оказывал действие именно прием препарата [11].

В Германии назначение лекарственных форм Тиогаммы® для перорального и парентерального введения входит в клинические рекомендации по лечению ДН [6]. Фармакотерапия гастроинтестинальной формы АДН препаратами тиоктовой кислоты требует особого подхода в связи с основными проявлениями заболевания и особенностями фармакокинетики препарата: биодоступность при приеме внутрь не превышает 30%; а прием пищи и выраженный эффект «первого прохождения» через печень существенно снижают этот показатель. Такие особенности позволяют принимать пероральные лекарственные формы препарата Тиогамма® только натощак. С учетом дозозависимости лечебного эффекта назначение таблетированных форм тиоктовой кислоты для лечения гастропареза неэффективно, так как полного опорожнения желудка у таких больных может не наступать даже спустя 12 ч после приема пищи.

Оптимальным в такой ситуации следует считать внутривенный режим приема препарата Тиогамма® (тиоктовая кислота; Вёрваг Фарма, Германия). Наибольший интерес представляют лекарственные формы, удобные для внутривенного введения, — такие, как раствор для инфузий Тиогамма®. Данная форма выпускается во флаконе темного цвета, содержащем 50 мл раствора для инфузий (600 мг тиоктовой кислоты во флаконе); раствор не требует предварительного разведения. Также прилагается светозащитный пакет, который необходим во время процедуры и предотвращает разрушение тиоктовой кислоты под действием окружающей среды.

Эффективность курса внутривенных инфузий раствора Тиогаммы® в течение 3 нед в отношении проявлений ДН, как уже отмечалось, показана в ряде многоцентровых рандомизированных контролируемых испытаний. Последние исследования [16] подтверждают значимое влияние Тиогаммы® на симптомы АДН, в том числе при сердечно-сосудистой, урогенитальной и гастроинтестинальной ее формах.

Таким образом, несмотря на отсутствие в настоящее время клинических рекомендаций по применению тиоктовой кислоты для лечения гастроинтестинальной формы АДН, результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований показывают обоснованность такого лечения. При выборе патогенетического лечения гастроинтестинальной формы АДН, безусловно, предпочтение следует отдавать лекарственной форме пре-

парата для внутривенного введения – раствору для инфузий Тиогама®. Именно эта лекарственная форма обеспечивает поступление в организм пациента оптимальной с точки зрения соотношения эффективности и безопасности дозы препарата (600 мг/сут) со 100% биодоступностью. Учитывая единый механизм патогенеза, при определении режима назначения (дозы, длительность приема, частота повторения курсов и т.д.) следует исходить из рекомендаций по лечению дистальной ДН. В определенных случаях курсовой объем лечения и частоту курсов следует определять индивидуально, исходя из эффективности препарата у конкретного пациента, а также учитывая его переносимость. Дальнейшие исследования позволят создать оптимальный алгоритм применения препарата Тиогама® для лечения гастроинтестинальной формы АДН.

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. – Изд. 4-е / под ред. акад. РАМН и РАН И.И. Дедова, проф. М.В. Шестаковой – М., 2009.
2. Bansal V., Kalita J., Misra U. Diabetic neuropathy // Postgrad. Med. J. – 2006; 82: 95–100.
3. Bredenoord A., Chial H., Camilleri M. et al. Gastric accommodation and emptying in evaluation of patients with upper gastrointestinal symptoms // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2003; 1(4): 264–272.
4. Camilleri M. Clinical practice. Diabetic gastroparesis // N. Engl. J. Med. – 2007; 356 (8): 820–829.
5. Cashion A., Holmes S., Hathaway D. et al. Gastroparesis following kidney/pancreas transplant // Clin Transplant. – 2004; 18 (3): 306–311.
6. Foster T. Efficacy and safety of alpha-lipoic acid supplementation in the treatment of symptomatic diabetic neuropathy // Diabetes Educ. 2007; 33: 111–117.
7. Hyett B., Martinez F., Gill B. et al. Delayed radionucleotide gastric emptying studies predict morbidity in diabetics with symptoms of gastroparesis // Gastroenterology. – 2009; 137 (2): 445–452.
8. Kenney C., Hunter C., Davidson A. et al. Metoclopramide, an increasingly recognized cause of tardive dyskinesia // J. Clin. Pharmacol. – 2008; 48 (3): 379–384.
9. Kishi Y., Schmelzer J., Yao J. et al. α -Lipoic Acid: Effect on Glucose Uptake, Sorbitol Pathway, and Energy Metabolism in Experimental Diabetic Neuropathy // Diabetes. – 1999; 48: 2045–2051.
10. McCallum R., Brody F., Parkman H. et al. Enterra® gastric electrical stimulation for diabetic gastroparesis: results from a multicenter randomized study // Gastroenterology. – 2009; 136 (1): 376.
11. Mijnhout G., Alkhalaf A., Kleefstra N. et al. Alpha lipoic acid for neuropathic pain in diabetes // The Netherlands J. Medicine. – 2010; 68 (4): 158–162.
12. Shay K., Moreau R., Smith E. et al. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential // Biochim Biophys Acta. – 2009; 1790 (10): 1149–1160.
13. Singh U., Jialal I. Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes // Nutr Rev. – 2008; 66 (11): 646–657.
14. Szarka L., Camilleri M. Stomach Dysfunction in Diabetes Mellitus: Emerging Technology and Pharmacology // J. Diabetes Sci Technol. – 2010; 4 (1): 180–189.
15. Szarka L., Camilleri M. Methods for measurement of gastric motility // Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol. – 2009; 296 (3): 461–475.
16. Tankova T., Koev D., Dakovska L. Alpha-lipoic acid in the treatment of autonomic diabetic neuropathy (controlled, randomized, open-label study) // Rom J. Intern. Med. – 2004; 42: 457–464.
17. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.-J. et al. Treatment of Symptomatic Diabetic Polyneuropathy With the Antioxidant α -Lipoic Acid // Diabetes Care. – 1999; 22: 1296–1301.

GASTROENTEROLOGICAL DISORDERS IN DIABETIC NEUROPATHY

Yu. Filippov

Institute of Diabetes, Endocrinology Research Center, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow

The gastrointestinal form of autonomic diabetic neuropathy is one of the severest (a severe) late complications of diabetes mellitus. Its treatment involves symptomatic and pathogenetic therapy, the basis of the latter is thioctic acid preparations (Thiogamma®) for parenteral administration.

Key words: diabetes mellitus, autonomic diabetic neuropathy, gastrointestinal form (gastroparesis), thioctic acid (Thiogamma®).

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ КОЖНЫЙ ВАСКУЛИТ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С С КРИОГЛОБУЛИНЕМИЕЙ

С. Милованова¹, кандидат медицинских наук,

А. Русских¹, кандидат медицинских наук,

Л. Козловская², доктор медицинских наук, профессор,

Т. Игнатова¹, доктор медицинских наук

¹НИИ ревматологии РАМН, Москва,

² МГМУ им. И.М. Сеченова

E-mail: sweta@milovanova.ru

Кожный васкулит – одно из наиболее частых клинических проявлений криоглобулинемии (КГ). Современный подход к лечению тяжелых форм КГ-васкулита, связанного с хроническим гепатитом С, включает активную патогенетическую терапию с последующим курсом противовирусных препаратов.

Ключевые слова: криоглобулинемия, хронический гепатит С, ритуксимаб, терапия.

Вирусом гепатита С (HCV) инфицировано более 170 млн человек в мире, при этом у 75–85% больных, перенесших острый вирусный гепатит С, развивается хроническое поражение печени (ХГС).

ХГС является системным заболеванием, при котором поражаются многие органы и системы; в ряде случаев их вовлечение в патологический процесс влияет на прогноз заболевания в большей степени, чем само поражение печени. Частота внепеченочных поражений и их спектр при HCV-инфекции определяются главным образом развитием смешанной криоглобулинемии (КГ), состоящей из разных классов иммуноглобулинов (Ig), чаще поликлонального IgG и поликлонального (смешанная КГ III типа) или моноклонального (смешанная КГ II типа) IgM. С 1991 г. смешанная КГ, главным образом II типа с IgM-моноклональным компонентом (IgMk), расценивается как специфический иммунологический маркер HCV-инфекции.

На клиническое значение считавшейся ранее «эссенциальной» смешанной КГ впервые указал в 1966 г. М. Meltzer. Описанные им клинические симптомы (пурпура, артралгии и слабость) получили название триады Мельтцера. Основное проявление классической триады Мельтцера – кожная сосудистая пурпура (СП) – остается одним из важных диагностических признаков как смешанной КГ, так и HCV-инфекции, с которой она ассоциируется.

Согласно современным представлениям, в основе СП лежит васкулит сосудов кожи малого калибра, обусловленный отложением в сосудистой стенке иммунных комплексов с развитием воспаления вследствие локальной активации комплемента и привлечения лейкоцитов (лейкоцитокластический ангиит). О роли хронической ин-