

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СЕНСОМОТОРНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

В. Бреговский, доктор медицинских наук,
Санкт-Петербургский Территориальный
диабетологический центр
E-mail: podiatr@inbox.ru

Анализируются динамика прогрессирования сенсорного дефицита, происхождение невропатической боли и ее относительная независимость от объективных параметров функции нервов. Предложен алгоритм лечения при разных формах полинейропатии. Представлены результаты лечения хронической болевой формы Октолипенем.

Ключевые слова: альфа-липовая кислота, сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, невропатическая боль.

За время наблюдения у больных 1-й группы зарегистрировано 5 (16,6%) случаев НПР на прием противотуберкулезных препаратов: кардиотоксическая реакция — у 1 (3,3%) больного, лекарственный гепатит — у 1 (3,3%), нейротоксические реакции центрального характера — у 3 (10,0%). Во 2-й группе таковые встречались в 60,0% случаев ($\chi^2=6,075$; $p=0,014$) и были более выраженными: аллергические реакции — у 6 (20,0%) человек, лекарственный гепатит — у 8 (26,7%), нейротоксические реакции — у 4 (13,3%). Каких-либо побочных реакций, обусловленных приемом препарата Полисорб МП, зарегистрировано не было.

При анализе эффективности основного курса ХТ установлено, что в 1-й группе по завершении 8 мес ХТ абацилированы 25 (96,2%) бактериовыделителей, в группе сравнения — 15 (55,6%; $\chi^2=9,702$; $p=0,002$). Закрытие полостей распада к моменту выписки из стационара зарегистрировано у 10 (41,7%) больных 1-й группы и у 3 (13,0%) — 2-й ($\chi^2=4,426$; $p=0,035$), частичное рассасывание инфильтрации в легочной ткани, по данным рентгеномографического исследования — соответственно у 26 (86,7%) и 16 (53%; $\chi^2=6,43$; $p=0,01$).

Таким образом, применение энтеросорбента Полисорб МП в комплексной терапии впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких способствовало значительному снижению уровня эндогенной интоксикации, восстановлению адекватной реактивности — как неспецифической, так и иммунологической.

Использование препарата Полисорб МП в комплексном лечении больных инфильтративным туберкулезом легких дает положительный результат и позволяет повысить эффективность основного курса ХТ у впервые выявленных больных.

Литература

1. Астахова А.В., Лепехин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств. — М.: Когито-Центр, 2004. — 200 с.
2. Браженко Н.А. Этиотропное, патогенетическое и хирургическое лечение фтизиопульмонологических больных: методическое пособие для врачей. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1998. — 66 с.
3. Гаев П.А. Энтеросорбент «Полисорб МП»: метод. реком. по клинич. примен. — Челябинск, 2001. — С. 7–8.
4. Дунтау А.П., Ефремов А.В., Бакаев В.В. Механизмы эндотоксикоза при туберкулезе легких // Пробл. туберкулеза. — 2000; 1: 37–39.
5. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его прогностическом значении (сообщение первое) // Врачебное дело. — 1941; 1: 31–36.
6. Колпаков М.А., Колпакова Т.А., Летягина Е.А и др. Возможности использования углеродминерального энтеросорбента СУМС-1 в пульмонологии и фтизиатрии. — Новосибирск: Манускрипт, 2003. — 36 с. — (Библиотека практического врача).
7. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации: пособие для врачей. — СПб., 1995. — 33 с.
8. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. — М.: Компьютербург, 2004. — 208 с.
9. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2007 году: — М., 2008. — 152 с.
10. Энтеросорбция / под ред. Н.А. Белякова. — Л., 1991. — 336 с.
11. Zager M.E. Multidrug-resistant tuberculosis // BMC Infect. Dis. — 2008; 8: 10.

POLISORB IN THE COMBINATION TREATMENT OF PATIENTS WITH INFILTRATIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

A. Mordyk¹, MD; **O. Ivanova**¹, Candidate of Medical Sciences; **M. Tatarintseva**²

¹Omsk State Medical Academy, ²Clinical Tuberculosis Dispensary
Ten-day use of Polisorb MB promotes a reduction in the level of low- and median-molecular-weight substances by 33% on red blood cells and by 28.8% in plasma and prevents undesirable adverse reactions to antituberculosis drugs, which enhances the efficiency of a course of chemotherapy in patients with tuberculosis.

Key words: infiltrative pulmonary tuberculosis, endogenous intoxication, Polisorb MP, adverse reactions to antituberculosis drugs.

функций, вплоть до апоптоза, пролиферацию, вазоспазм и тромбофилию. Большое значение уделяется активации протеинкиназы C, с которой также ассоциируются повы-



шенная проницаемость, вазоконстрикция, пролиферация и фиброз. Неферментативное гликирование не только нарушает структуру белков, ферментов, транспортных каналов, но и служит источником образования свободных радикалов. Предполагается некоторая условная стадийность вовлечения различных механизмов в процессе развития ДПН (см. рисунок). Так, по предположению A. Sima, метаболические аномалии, связанные с гипергликемией на ранних стадиях патологии, постепенно трансформируются в функциональные, обратимые, а затем в органические, необратимые [6].

Данная концепция наиболее популярна и объясняет, почему патогенетическое лечение ДПН целесообразно лишь на ранних стадиях, когда доля нервных волокон с аксональной атрофией и демиелинизацией минимальна и клеточный апоптоз не выражен [5]. Однако эта гипотеза применима только к сенсомоторному дефициту и не объясняет динамику течения невропатической боли. Более того, современная метаболическая концепция устанавливает только причину невропатических ощущений (первично – поражение рецепторов и аксонов), но не объясняет, почему параллелизм между болью и состоянием нервов отсутствует, а также почему в одних случаях болевой синдром сохраняется годы, в других – ограничивается определенным периодом, а у ряда больных вообще отсутствует.

Механизмы развития хронической боли при ДПН сложны и недостаточно изучены. Складывается впечатление, что описанные выше процессы лишь запускают механизмы генерации боли, которые впоследствии приобретают независимость от гликемии и других сосудисто-метаболических аномалий. В частности, известно, что эктопические импульсы могут возникать вследствие изменения количества и свойств натриевых каналов на поверхности демиелинизированного волокна или очага ремиелинизации. При этом предполагается возможность возбуждения этими эктопическими импульсами соседних интактных волокон и широкого распространения болевых ощущений в виде аллодинии и дизестезии. Другим механизмом генерации болевых ощущений при ДПН служит появление механочувствительности вследствие синтеза в ноцицепторах новых, нетипичных для них медиаторов, которые «перенастраивают» нервные волокна, в результате чего механическое воздействие приводит к боли. По-видимому, важную роль в возникновении невропатического болевого синдрома играет феномен сенситизации ноцицепторов, т.е. повышение их возбудимости под действием фактора некроза опухоли, эндотелинов, простагландинов, провоспалительных факторов, продукция которых повышена при гипергликемии.

Большое значение в специфическом течении болевых форм ДПН придается центральным механизмам регуляции боли. К ним относят нарушения в структурах центральной нервной системы (ЦНС), регулирующих передачу и восприятие боли, и в первую очередь феномен деафферентационной гиперчувствительности. При далеко зашедшем поражении периферических нервов происходит гибель части ноцицептивных нейронов в спинном и головном мозге. Это связано с повышенной секрецией нейромедиаторов и трансинаптической дегенерацией нейронов, которая отмечается в дорсальных рогах спинного мозга, таламусе и соответствующей зоне коры больших полушарий головного мозга. Погибший нейрон замещается глиальными клетками, что сопровождается сенситизацией окружающих нейронов и, следовательно,

Таблица 1

Препараты патогенетического и симптоматического действия для лечения ДПН

Патогенетическое лечение	Симптоматическое лечение
α-Липоевая кислота* (АЛК)	Прегабалин*
Эпалрестат (разрешен только в Японии)	Дулоксетин*, Габапентин*
Другие ингибиторы АР***	Карбамазепин*
Ингибиторы протеинкиназы C***	Амитриптилин*
γ-Линоленовая кислота***	Ингибиторы обратного захвата серотонина**
Ингибиторы гликирования***	Венлафаксин**
Нейротрофические факторы***	Трамадол**
Актовегин**	Пластыри с лидокаином*

* Разрешены к применению в РФ или имеют доказательства эффективности при ДПН; ** разрешены к применению в РФ и не имеют достаточных доказательств эффективности; *** неэффективны у людей или в процессе исследования.

Таблица 2

Динамика невропатических симптомов при терапии Октолипеном

Симптом	Исходно	Через 1 нед	Через 2 нед
Прострел	0,15±0,4	0,1±0,3	0
Жжение	0,65±1,0	0,20±0,5	0,07±0,3
Ноющие боли	0,65±1,0	0,22±0,4	0,17±0,4*
Аллодиния	0,1±0,3	0	0
Статическая гиперестезия	0,18±0,5	0,07±0,3	0
Колющие боли	1,07±0,8	0,45±0,6	0,17±0,4*
Онемение	1,16±0,8	0,77±0,8	0,38±0,7*
Крампи	1,01±0,5	0,17±0,4	0,05±0,2*
Общий балл NTSS	4,98±2,4	1,98±1,97	0,78±1,30*

* p<0,05 по сравнению с исходным показателем.

генерацией боли, независимой от состояния периферического нерва. Более того, эти гиперактивные нейроны посредством сложных механизмов активируют «молчаливые» ранее нейроны и объединяются в единую сеть с самоподдерживающейся активностью. Большое значение имеют также уменьшение центральных тормозных влияний, связанных с сокращением количества опиоидных рецепторов, снижение ГАМКергического торможения [1].

Очевидно, что механизмы развития сенсомоторного дефицита и невропатической боли различны; возможно, поэтому в современной литературе прослеживается четкое разделение на патогенетическую и симптоматическую терапию. Следует отметить, что у препаратов с патогенетическим механизмом действия также имеется и симптоматический эффект, который выражается в уменьшении невропатических ощущений, однако проявляется он только при хронической болевой форме ДПН.

В табл. 1 приведен перечень препаратов, применяемых при лечении ДПН.

Вопрос о выборе варианта терапии достаточно сложен, и четкие алгоритмы в этом отношении отсутствуют. Можно предложить следующую последовательность действий. При наличии острой болевой формы ДПН, сопровождающейся тяжелым болевым синдромом, депрессией, тяжелыми нарушениями сна, следует остановиться на симптоматической терапии, при этом предпочтительно начинать с дулоксетина, а при его неэффективности назначить прегабалин или габапентин. Длительность терапии определяется продолжительностью боли (обычно в пределах 8–12 мес).

Хроническая болевая форма ДПН характеризуется длительно существующим (годами) болевым синдромом разной

интенсивности и постепенно прогрессирующим сенсорным дефицитом. При высокой интенсивности боли, нарушениях работоспособности и особенно сна показаны антиконвульсанты. В большинстве случаев выраженность невропатических симптомов умеренная или легкая и необходимости в симптоматической терапии нет. Если при этом сенсорный дефицит невелик и у больного нет синдрома диабетической стопы, оправдана патогенетическая терапия, которая будет иметь целью не только уменьшение невропатических ощущений, но и коррекцию сенсорного дефицита, что с точки зрения отдаленного прогноза представляется наиболее важным. Курсовое назначение препаратов патогенетического действия окажет лишь положительный симптоматический эффект, в то время как многолетняя патогенетическая терапия будет влиять на коррекцию имеющихся нарушений и дефицитов и предотвратит развитие других осложнений. Эту закономерность подтверждают данные плацебоконтролируемых исследований АЛК ALADINIИ и NATHAN1 [10, 11]. В 1-м (9 мес) продемонстрировано небольшое, но достоверное влияние АЛК на симптомы, во 2-м (4 года) такого эффекта практически не обнаружено, однако подтверждено влияние АЛК на сенсорный дефицит.



Фактически из препаратов патогенетического действия, разрешенных к применению в РФ, только АЛК имеет достаточные обоснования своей эффективности. Вопрос об идентичности АЛК, выпускаемой разными производителями, до настоящего времени не выяснен. Косвенно на него можно ответить путем не прямых сравнений, исходя из данных об эффективности и переносимости, полученных при изучении препаратов разных производителей. Приведем результаты применения препарата АЛК Октолипен (Фармстандарт, РФ),

Жить — значит чувствовать

Октолипен®

Тиоктовая кислота

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНТИОКСИДАНТ
ДЛЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОПАТИИ**

-  Восстанавливает функцию нерва
-  Уменьшает симптомы неврологического дефицита



РУ: ЛСР — 028211/07
ОАО «Фармстандарт-Лексредства»

РУ: ЛСР — 001605/06
ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»

выполненного на базе 2 амбулаторно-поликлинических учреждений Санкт-Петербурга. В исследование было включено 20 пациентов (7 мужчин и 13 женщин) с СД и клиническими проявлениями хронической болевой формы ДПН. В исследование не включали больных с диабетической ангиопатией нижних конечностей, недиабетическими полинейропатиями, радикулопатией, синдромом диабетической стопы, а также отеками нижних конечностей любой этиологии. Средний возраст обследованных составил $53,6 \pm 5,1$ года, СД типа 1 страдали 5 больных, СД типа 2 — 15 больных. Средняя длительность СД составила $9,8 \pm 5,6$ года. Продолжительность невропатического болевого синдрома соответствовала хронической болевой форме ДПН: $12,6 \pm 10,1$ мес. Высокий уровень HbA1c перед включением в исследование ($8,0 \pm 1,8\%$) указывал на отсутствие компенсации СД. Критерием оценки служила шкала NTSS; оценивали также общее впечатление от лечения, которое составили пациенты и врачи. Курс лечения включал внутривенное капельное введение по 600 мг АЛК в течение 2 нед по 5 дней каждую неделю. Завершили исследование все 20 больных. В табл. 2 представлены результаты лечения.

Согласно представленным данным, произошло значительное уменьшение интенсивности положительной невропатической симптоматики: к концу 1-й недели лечения интенсивность болевых ощущений снизилась на $60,2 \pm 29,2\%$ по шкале NTSS, на 2-й неделе до $84,3 \pm 44,3\%$ по отношению к исходному показателю, т.е. основной эффект был достигнут в течение 1-й недели терапии. Достоверную динамику претерпели такие ощущения, как ноющие, колющие боли, онемение и крампи. В то же время ощущения, связанные преимущественно с периферической и центральной сенситизацией, достоверно не изменились. Динамика общего впечатления о лечении также была положительной, хотя по оценке больных превосходила мнение врачей. Так, значительное улучшение констатировали 60% больных, незначительное улучшение — 35%, отсутствие эффекта — 5%. Для врачей эти показатели составили соответственно 35; 60 и 5%. Побочные эффекты отмечены у 2 больных в виде подъема артериального давления после внутривенной инфузии, что обусловило необходимость снижения скорости введения раствора.

Сравнивая полученные нами результаты с данными ранее опубликованных работ, в частности с динамикой невропатических симптомов в группах пациентов, получавших α -липоевую кислоту при кратковременных исследованиях (ALADIN, SYDNEY), можно констатировать близкие по эффекту и переносимости результаты [2, 9].

В заключение следует отметить, что основным условием успеха любой терапии ДПН и тем более профилактики ее прогрессирования является достижение компенсации СД, так как известно, что эффект любого препарата патогенетического действия несравним по своему воздействию на ДПН со стойкой нормогликемией.

Список литературы см. на сайте www.rusvrach.ru

DIFFERENTIAL APPROACH TO TREATING DIABETIC SENSOMOTOR POLYNEUROPATHY V. Bregovsky, MD

Saint Petersburg Territorial Diabetology Center

The paper analyses trends in the progression of sensory deficit, the origin of neuropathic pain, and its relative independence of the objective parameters of nerve functions. A treatment algorithm is proposed for different forms of polyneuropathy. The results of Octolipen treatment for chronic pain are presented.

Key words: alpha-lipoic acid, diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, neuropathic pain.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

И. Зборовская¹, доктор медицинских наук, профессор,

А. Александров², доктор медицинских наук,

О. Слюсарь³, кандидат медицинских наук,

¹Волгоградский государственный медицинский университет,

²НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН,

³Клиническая больница № 25, Волгоград

E-mail: imlab@mail.ru

Включение препарата Панавир в комплексную терапию ревматоидного артрита потенцирует противовоспалительный эффект базисной терапии и снижает риск развития инфекционных осложнений при длительном применении препаратов иммуносупрессивного действия.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, Панавир, герпетическая инфекция.

При иммунодефицитных состояниях часто отмечается обусловленная ослаблением иммунологического контроля активация вирусов семейства *Herpes viridae* (вирусы простого герпеса — ВПГ 1-го и 2-го типов, цитомегаловирус — ЦМВ, вирус Эпштейна—Барр — ВЭБ и др.), что может приводить к развитию инфекционных процессов и значительно осложнять течение основного заболевания [5, 7].

У больных ревматоидным артритом (РА), особенно при достаточно большой длительности заболевания, а также на фоне лечения как базисными, так и симптоматическими иммуносупрессивными лекарственными препаратами (цитостатики, глюкокортикостероиды) относительно часто наблюдается персистенция вирусов этого семейства [8]. Примерно в 70–80% случаях у пациентов с РА отмечена активизация вирусной инфекции. Особого внимания заслуживают исследования, касающиеся участия в развитии хронических артритов лимфотропных вирусов, в частности ВЭБ, который способен непосредственно поражать клетки иммунной системы.

Лечение больных РА — носителей вирусной инфекции семейства *Herpes viridae* — представляет определенные трудности и не в последнюю очередь — из-за недостатка высокоэффективных, доступных и безопасных (нетоксичных) противогерпетических препаратов [1,2]. Из противогерпетических препаратов, активно используемых в практической медицине, можно выделить ацикловир. Однако из-за низкой биодоступности его действующего вещества требуется увеличивать сроки лечения, и показатель эффективности ниже ожидаемого. Комплаентность при назначении ацикловира также остается на невысоком уровне вследствие необходимости строгого соблюдения 8-часовых интервалов между приемами лекарства, что обременяет пациентов. Необходимо заметить, что атипичные нуклеозиды подавляют вирусную активность, но не влияют на период ремиссии, что подтверждается периодической активизацией инфекции у паци-