

ПЕРЦЕВА Н.О., ДАНИЛОВА А.В.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

## КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Как известно, наиболее распространенным эндокринным заболеванием является сахарный диабет (СД). Так, в 2011 году в мире было зарегистрировано 275 млн больных СД, однако количество лиц, страдающих этим заболеванием, с каждым годом продолжает стремительно увеличиваться (в среднем на 6–10 % случаев ежегодно) и, по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2025 году достигнет 350 млн человек [1, 11, 19].

Не менее актуальным остается медико-социальный аспект СД, так как вместе с ростом числа больных увеличивается количество пациентов, страдающих от осложнений этого грозного заболевания, приводящего к ранней инвалидизации и смертности.

Наиболее частым хроническим осложнением, выявляемым у больных СД, является диабетическая нейропатия (ДН), ведущая к поражению различных отделов нервной системы и имеющая характерную клиническую картину. Кроме того, данное осложнение ведет к ухудшению качества жизни больных, нарушению трудоспособности, служит причиной развития такого тяжелого осложнения, как синдром диабетической стопы [7, 18].

Согласно различным исследованиям, диабетическая нейропатия выявляется у 10–100 % больных СД [1, 2]. При этом чем выше чувствительность методов, применяемых для диагностики (например, электромиография), тем выше показатель ее распространенности. Так, через 5 лет после начала заболевания ДН выявляется у 12,5–14,5 % больных, а через 25 лет данный показатель уже достигает 55–65 % [2, 4].

На сегодняшний день предложено несколько клинических классификаций диабетической нейропатии. По мнению ряда авторов, наиболее полной является следующая классификация ДН (И.Г. Рудакова, С.В. Котов, 2009).

Периферическая нейропатия:

1. Симметричная, преимущественно сенсорная и дистальная полинейропатия.
2. Асимметричная, преимущественно моторная и чаще проксимальная нейропатия.
3. Радикулопатия.
4. Мононейропатия.
5. Автономная (висцеральная) нейропатия.

Центральная нейропатия:

1. Диабетическая энцефалопатия:
  - преимущественно метаболическая;
  - преимущественно сосудисто-метаболическая;
  - сосудисто-метаболическая.
2. Диабетическая энцефаломиелопатия.
3. Острая энцефалопатия.

Выделяют следующие механизмы развития ДН: активация полиолового пути обмена глюкозы с накоплением сорбитола, оксидативный стресс, активация неэнзиматического гликозилирования белков, нарушение продукции различных нейротрофических и ростовых факторов, нарушение обмена эссенциальных жирных кислот, эндоневральная микроангиопатия [6, 10, 17]. Патогенез ДН является сложным и многофакторным. Многообразие клинической картины дает основание предположить о существовании нескольких механизмов развития нейропатии, которые, по всей видимости, связаны между собой. Концепции патогенеза последних лет сводятся к двум наиболее разработанным направлениям — сосудистой и метаболической теориям, причем немаловажное значение придается микроангиопатии, генетическим факторам. Однако неоспоримое место в развитии ДН по-прежнему принадлежит хронической гипергликемии, которая запускает каскад биохимических реакций, приводящих к дегенерации и демиелинизации нервного волокна [2, 5, 9].

Морфологические изменения нервной системы при ДН являются следствием распространенного поражения нейронов и их отростков, часто необратимого характера, в силу нарушения при СД процессов регенерации [12, 15, 18]. Наиболее уязвимая часть нервной клетки — аксон. На начальных стадиях его поражения выявляются признаки дегенерации тонких безмиелиновых волокон, далее присоединяется истончение миелинового слоя, формируются участки демиелинизации и ремиелинизации, что приводит к нарушению нервной проводимости.

Наиболее часто в практике врачам приходится сталкиваться с диабетической периферической нейропатией (ДПН), проявляющейся чувствительными, двигательными, а также вегетативно-трофическими нарушениями. Нередко проявлениями данной формы поражения являются парадоксальные или «положительные» сим-

птомы, возникающие или усиливающиеся в ночное время суток или в покое: жжение, покалывание, аллодиния (появление боли в ответ на неболевые стимулы), гипералгезия. «Отрицательная» симптоматика — онемение, шаткость походки свойственна тяжелым стадиям нейропатии. Неврологический статус при данной патологии будет характеризоваться нарушением всех видов чувствительности: вибрационной, болевой, тактильной, температурной; снижением или выпадением ахиллового и коленных рефлексов. Снижение проприоцептивной чувствительности в сочетании с повторяющейся травматизацией могут привести к формированию остеоартропатии (стопа Шарко).

Необходимы минимум два неврологических нарушения (симптомы, изменение скорости распространения возбуждения по нервному волокну, нарушения по данным количественных сенсорных или автономных тестов) для постановки диагноза ДПН. В связи с этим актуальным является проведение дополнительных методов исследования. И чем выше чувствительность диагностического комплекса, тем более высокоточным является диагноз ДПН.

Какие же клинические признаки полинейропатии могут быть выявлены врачом при неврологическом осмотре?

Обязательным компонентом диагностической программы является осмотр стоп с целью выявления вегетативной недостаточности — сухости, истончения кожи

голеней, гиперкератоза, трофических язв, остеоартропатий. Причем осматривать нужно не только тыльную поверхность стоп, но и подошвенную, а также межпальцевые промежутки.

При проведении клинического обследования рекомендуется оценивать степень тяжести как имеющейся симптоматики, так и неврологического дефицита. Разнообразие клинических проявлений ДПН способствовало разработке специальных шкал и вопросников, которые используются для объективизации качественных и количественных характеристик и динамической оценки эффективности проводимой терапии. Наиболее широко распространены следующие [3]:

1. Общая шкала неврологических симптомов (Total Symptoms Score — TSS), оценивающая степень выраженности симптомов ДПН (интенсивности и частоты парестезии, онемения, жгучей боли) (табл. 1).

2. Шкала невропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score — NDS) — для анализа изменений сухожильных рефлексов, нарушения болевой, тактильной, температурной, вибрационной чувствительности (табл. 2).

3. Шкала нейропатического симптоматического счета (Neuropathy Symptomatic Score — NSS), определяющая наличие нейропатических симптомов — покалывание, жжение, онемение, ноющая боль, судороги, гиперестезия с учетом их локализации и времени возникновения в течение дня.

**Таблица 1. Общая шкала неврологических симптомов (Total Symptoms Score)**

Частота появления симптома	Интенсивность выраженности симптома, баллы			
	Отсутствует	Незначительно	Умеренно	Постоянно
Редко	0	1,0	2,0	3,0
Часто	0	1,33	2,33	3,33
Постоянно	0	1,66	2,66	3,66

**Примечание:** максимальное количество баллов составляет 14,64 (все симптомы выражены максимально).

**Таблица 2. Шкала неврологических расстройств NDS (Neuropathy Disability Score)**

	Правая сторона	Левая сторона	Сумма сторон
Исследование рефлексов (0 — норма, 1 — снижен, 2 — отсутствует)			
Коленный рефлекс			
Ахиллов рефлекс			
Исследование чувствительности (0 — норма, 1 — нарушение до основания пальцев, 2 — нарушение до середины стопы, 3 — нарушение до лодыжек, 4 — нарушение до колена)			
Болевая			
Тактильная			
Температурная			
Исследование вибрационной чувствительности			
ПВЧ на 1-м пальце			
ПВЧ на лодыжке			
Индекс НДС (0–4 — норма, 5–13 — умеренная нейропатия, 14–28 — выраженная нейропатия)			

Учитывая тот факт, что наиболее ранним и характерным проявлением ДПН является снижение порога вибрационной чувствительности (VPT) [1, 16], целесообразно проводить его исследование при помощи биотензиометра или градуированного камертона с частотой 128 Гц. Звучащий камертон устанавливают на верхушке 1-го плюснефалангового сустава, медиальной лодыжке, при необходимости — на середине большеберцовой кости в симметричных стандартных точках. Так же как и камертон, биотензиометр помещают в стандартных точках, устанавливают амплитуду на заранее определенный уровень и постепенно повышают до достижения порога вибрационной чувствительности. Однако в отличие от камертона, который является качественным методом определения порога вибрационной чувствительности, биотензиометр относится к объективным количественным исследованиям чувствительности. Необходимо отметить, что существует возрастное увеличение порога вибрационной чувствительности, которое ни в коей мере не свидетельствует о развитии периферической нейропатии и у лиц с СД не дает предпосылок к постановке диагноза ДПН, однако является дополнительным фактором риска поражения стоп у данных пациентов.

Исследование тактильной чувствительности проводят с помощью волосковых монофиламентов весом 10 г. Монофиламент располагают перпендикулярно исследуемому участку и надавливают до момента сгибания нейлонового волоска в течение 2 с. Прикосновение необходимо проводить не менее двух раз в каждой точке, причем одно из прикосновений должно быть ложным. Тактильная чувствительность считается сохраненной, если пациент ощущает два из трех прикосновений [1, 2, 4]. При проведении исследования следует избегать зон гиперкератоза и изъязвлений. Снижение тактильной чувствительности выявляется на поздних стадиях ДН и свидетельствует о довольно значимых расстройствах.

Определение порога болевой и температурной чувствительности проводят с помощью укола иглой и термического наконечника Tip-tem в области кожи тыльной поверхности большого пальца стопы, тыла стопы, медиальной поверхности лодыжки и голени.

На сегодняшний день с учетом механизмов развития ДПН лечение данного осложнения должно быть комплексным и включать в себя не только достижение и поддержание нормогликемии ( $HbA1c < 7,0\%$ ), но и применение патогенетически обоснованной терапии. Следовательно, крайне актуальным является использование лекарственных препаратов, влияющих на различные звенья патогенеза диабетической нейропатии, а именно: нормализующих метаболические процессы, уменьшающих оксидантный стресс, улучшающих реологические свойства крови и перфузию тканей, восстанавливающих энергетический баланс в нейроне и участ-

вующих в процессах ремиелинизации нервных волокон. Наиболее рациональной комбинацией, соответствующей данным требованиям, на наш взгляд, является сочетание препаратов Актовегин и Нейробион (Nycomed: a Takeda Company).

Учитывая тот факт, что тиамин влияет на процессы регенерации поврежденных нервных волокон, а также участвует в обеспечении энергетических процессов в нервных клетках, пиридоксин поддерживает синтез транспортных белков и обладает антиоксидантным эффектом, кобаламин способствует нормальному синтезу миелина, данное сочетание является необходимым для применения у больных с ДПН. Препаратом, сочетающим в себе весь комплекс нейротропных веществ витаминов группы В в оптимальных дозах, является препарат Нейробион (Nycomed: a Takeda Company). При этом антиноцицептивное действие Нейробиона оказывает благоприятное влияние на качество жизни пациентов с нейропатией и отдаленный терапевтический результат.

Обоснованностью назначения препарата Актовегин (Nycomed: a Takeda Company) являются недавно проведенные новые доклинические исследования *in vivo* и *in vitro* [13, 14].

Для выяснения возможных молекулярных механизмов Актовегина исследовали потенциал нейропротекторного эффекта препарата у животной модели диабетической нейропатии. Моделью проводимого исследования *in vitro* послужили культивируемые нейроны крысы, а *in vivo* — крысы со стрептозоциновым диабетом, сопровождающимся симптоматической нейропатией [13, 14].

Конечными точками приложения данных исследований стали: оценка влияния Актовегина на скорость нервной проводимости, выживание нейронов, количество синаптических соединений, апоптоз нейронов, плотность нервных волокон, окислительный стресс, активация PARP (индикатора окислительных повреждений ДНК).

Данное исследование показало, что Актовегин способствует увеличению количества синаптических связей, измеряемых синаптическим протеином уровня vGlut1, в зависимости от дозы, увеличивает выживание культивированных нейронов крыс, снижает уровень каспазы 3 (индикатор уровня апоптоза), снижает клеточный уровень активных форм кислорода в культуре нейронов и окислительный стресс экспериментальной модели ДПН. Полученные клеточные эффекты продемонстрировали нейропротективный и антиоксидантный эффекты Актовегина в рамках его терапевтического действия.

С учетом вышеизложенного целью нашего исследования являлась оценка эффективности сочетанного применения витаминов группы В (Нейробион) и Актовегина (Nycomed: a Takeda Company) у пациентов с ДПН.

## Дизайн исследования

Нами обследовано 20 пациентов с диабетической нейропатией на базе кафедры факультетской терапии и эндокринологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», расположенной в городской клинической больнице № 9 г. Днепропетровска.

Исследование включало в себя два этапа. Первый этап заключался в отборе пациентов и проведении клинического и лабораторного обследования выбранного контингента с целью установления выраженности периферической ДПН. В задачи второго этапа исследования входила оценка эффективности лечения ДПН комбинированным препаратом витаминов группы В, в частности Нейробионом, и препаратом Актовегин.

Обследование проводили исходно, на 10-й день от начала лечения и в конце терапии Актовегином и Нейробионом. Все пациенты получали препараты по следующей схеме: сначала 10 внутривенных инфузий 2000 мг Актовегина ежедневно с последующим переходом на таблетки 1200–1800 мг/сут не меньше 1 месяца, а также 3 мл раствора Нейробион (1 ампула) в/м 1 раз в день ежедневно 10 дней с переходом на пероральный прием препарата по 1 таблетке 3 раза в день в течение 1 месяца.

В группу обследования были включены 20 пациентов с ДПН: 13 женщин (65 %) и 7 мужчин (35 %) в возрасте от 21 до 76 лет (средний возраст  $64,00 \pm 2,41$  года), средний стаж заболевания СД которых составил  $6,8 \pm 0,9$  года. У 18 пациентов диагностирован СД 2-го типа (90 %) и соответственно у 10 % — СД 1-го типа. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 3.

Все пациенты получали сахароснижающую терапию согласно протоколам МЗ Украины. Два человека находились на инсулинотерапии, 18 пациентов получали комбинированную или монотерапию метформином, препаратами сульфонилмочевины и тиазолидиндионов. Критериями исключения из проводимого исследования были: повышенная чувствительность к каким-либо компонентам препарата, наличие тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний, тяжелой патологии почек, печени.

Всем пациентам в начале и в конце исследования проводился комплексный клинический осмотр: осмотр ног для определения сухости кожи, гиперкератоза, мозолей, инфицированных поражений кожи, нарушения состояния ногтей, оценка сухожильных рефлексов (коленного, ахиллового), оценка тактильной, болевой, температурной, проприоцептивной (сенситивная атаксия — нестойкость в позе Ромберга) чувствительности. Порог вибрационной чувствительности оценивали при помощи биотензиометра и градуиро-

**Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов**

Показатель	М ± m
Число больных	20
Мужчины	7
Женщины	13
СД 2-го типа	18
СД 1-го типа	2
Средний возраст, лет	$64,00 \pm 2,41$
Стаж заболевания, лет	$6,8 \pm 0,9$
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	$7,8 \pm 0,3$
Средний уровень HbA1c, %	$7,50 \pm 0,18$
Средний уровень АД, мм рт.ст.	136/84
VPT	38 вольт

ванного камертона. Проводили регистрацию антропометрических показателей, измерение артериального давления.

Лабораторное исследование состояло из проведения общеклинических анализов, определения показателей углеводного обмена (уровня гликемии натощак и гликозилированного гемоглобина (HbA1c); изучалась функция почек (креатинин, расчет СКФ), печени (аланинаминотрансфераза, аспаратамино-трансфераза).

При проведении клинического обследования анализировали степень тяжести как имеющейся симптоматики, так и неврологических изменений. Выраженность симптомов и эффективность назначенного лечения определяли при помощи шкал:

- общая шкала неврологических симптомов;
- шкала невропатического дисфункционального счета;
- шкала невропатического симптоматического счета;
- оценка качества жизни по вопроснику SF-36, позволяющему комплексно оценить качество жизни пациента (в том числе социальные и психологические нарушения).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием Excel 2003 и пакета прикладных программ Statistica.

## Результаты исследования

За время исследования нами была проведена оценка неврологических симптомов как индивидуально по отдельным симптомам, так и по сумме баллов перед началом терапии, на 10-й день лечения и после завершения пероральной терапии препаратами.

В процессе исследования было установлено, что ведущим симптомом у пациентов с клинической стадией ДПН согласно шкале невропатического симптоматиче-

ского счета до лечения стало покалывание — 80 %. Анализ неврологической симптоматики в процессе лечения препаратами Актовегин и Нейробион представлен в табл. 4.

Уменьшение неврологической симптоматики (боли, жжение, онемение, покалывание) было отмечено у всех пациентов, принимавших Актовегин и Нейробион, уже на 10-й день парентеральной терапии (рис. 1). По отдельным видам симптомов наиболее значительное улучшение было достигнуто в отношении возникновения судорог за период инъекционного курса и ощущения жжения и онемения после завершения терапии.

Анализ интенсивности сенсомоторных нарушений, оцененных по шкале невропатического дисфункцио-

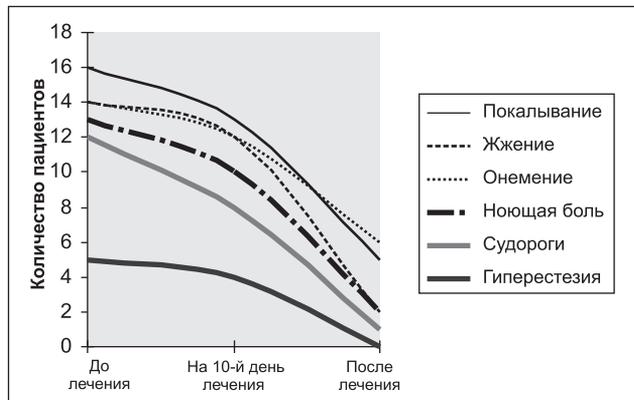
нального счета, показал, что среди пациентов выраженную ДПН (индекс по шкале NDS 14–28 баллов) до лечения имели 25 % больных, умеренную ДПН (индекс NDS 5–13 баллов) — 75 % пациентов (рис. 2).

На фоне проведенной терапии препаратами Актовегин и Нейробион нормализовались показатели NDS у 60 % пациентов за счет улучшения болевой, температурной и вибрационной чувствительности, нормализации ахилловых и коленных сухожильных рефлексов. Умеренная ДПН отмечалась у 40 %, а симптомы тяжелой нейропатии выявлены не были (рис. 3).

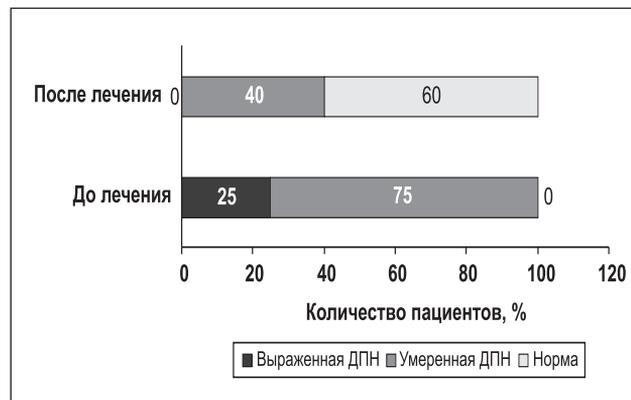
Суммарная оценка интенсивности и частоты встречаемости основных симптомов у пациентов с клинической стадией ДПН по шкале TSS составила 2,08 балла, что соответствует умеренной выраженности проявления симпто-

**Таблица 4. Анализ симптомов нейропатии по шкале NSS за период лечения**

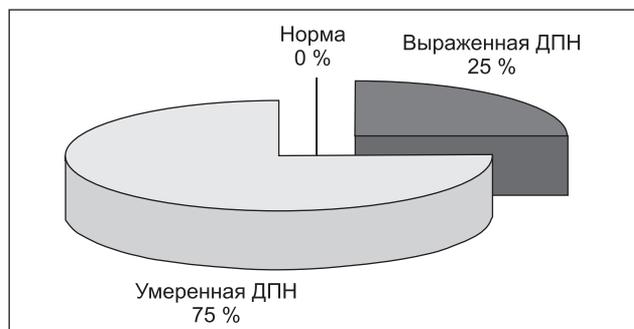
Жалобы	К-во больных до лечения	%	К-во больных на 10-й день	%	К-во больных в конце лечения	%
Покалывание	16	80	13	65	5	25
Жжение	12	60	8	40	1	5
Онемение	14	70	12	60	6	30
Ноющая боль	13	65	10	50	2	10
Судороги	14	70	12	60	2	10
Гиперестезия	5	25	4	20	1	5



**Рисунок 1. Динамика симптомов нейропатии по шкале NSS за период лечения**



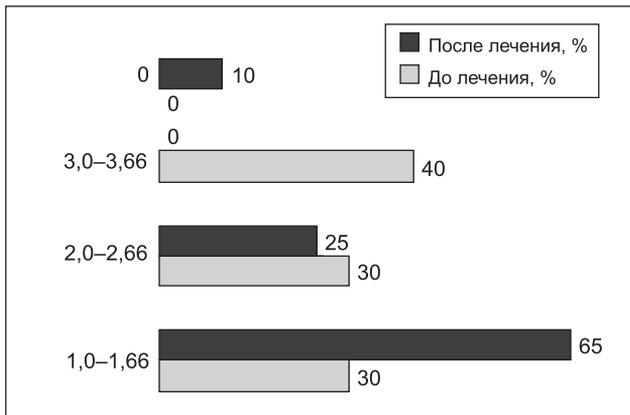
**Рисунок 3. Динамика показателей по шкале NDS на фоне лечения препаратами Актовегин и Нейробион**



**Рисунок 2. Анализ показателей по шкале невропатического дисфункционального счета до лечения**

**Таблица 5. Динамика интенсивности симптомов по шкале TSS**

Частота симптомов	До лечения, %	После лечения, %
1,0–1,66	30	65
2,0–2,66	30	25
3,0–3,66	40	0
0	0	10



**Рисунок 4. Динаміка інтенсивності симптомів по шкалі TSS**

матики і рідкої зустрічності. На фоні терапії препаратами Актівегін і Нейробион вираженість симптомів невропатії значно зменшилась, вплоть до повного регресу суб'єктивних скарг. Середній балл по шкалі TSS знизився на фоні лікування з 1,66 на 10-й день лікування до 1,08 бала після завершення комплексного лікування. Динаміка інтенсивності симптомів згідно даної шкали представлена в табл. 5 і на рис. 4.

Після проведеного лікування препаратами Актівегін і Нейробион відзначалося покращення психічного і фізичного здоров'я згідно оцінці якості життя по опитуванню SF-36.

Побічних явищ в час прийому препаратів не виявлено.

## Висновки

Препарати Актівегін і Нейробион (Nuscomed: а Takeda Company) продемонстрували специфічні нейропротективні ефекти у хворих з ДПН:

- ефективне зниження вираженості нейропатических симптомів;
- покращення порога вібраційної чутливості;
- покращення болювої, тактильної і температурної чутливості;
- збільшення швидкості проведення збудження по нервному волокну;
- зниження болювого синдрому;
- оживлення сухожильних рефлексів;
- відсутність негативного впливу на рівень глюкози крові;
- покращення якості життя пацієнтів;
- покращення загального самопочуття.

Таким чином, комплексне і ступінчасте застосування препаратів Актівегін і Нейробион (парентеральні і пероральні форми) є патогенетично обґрунтованим, дозволяє досягти високої приверженості терапії і забезпечити переважність лікування пацієнтів з діабетическою полінейропатією.

## Список літератури

1. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. *Диабетическая нейропатия*. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. — 440 с.
2. Власенко М.В. *Ускладнення цукрового діабету — діабетична дистальна полінейропатія: патофізіологія і варіант патогенетичного лікування* // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2011. — № 7(39). — С. 44-49.
3. Ziegler D. *Diagnosis and Management of Diabetic Peripheral Neuropathy* // *Diabetic Medicine*. — 1996. — Vol. 13, S. 1. — P. 34-38.
4. Морозова О.Г. *Современные подходы к патогенетической терапии диабетической полинейропатии с позиции невролога* // Ліки України. — 2010. — № 10-1(146).
5. Балаболкин М.И. *Диабетология*. — М.: Медицина, 2000.
6. Аметов А.С., Солуянова Т.Н. *Место Актівегіна в лікуванні і профілактиці сахарного діабета 2-го типу* // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2007. — № 4(10). — С. 3-7.
7. Оболенский В.Н., Семенова Т.В., Леваль П.Ш., Плотников А.А. *Синдром диабетической стопы в клинической практике* // РМЖ. *Избранные лекции для семейных врачей*. — 2010. — Т. 18, № 2.
8. Строчков И.А. *Боль в спине: возможности терапии витаминами группы В* // РМЖ. — 2010. — Т. 18, № 25.
9. Строчков И.А., Баринев А.Н., Новосадова М.В. и др. *Лечение диабетической нейропатии* // РМЖ. — 2001. — Т. 9, № 78. — С. 314-317.
10. Маньковский Б.Н. *Диабетическая нейропатия: цели терапии и возможности достижения* // *Здоров'я України*. — 2008. — № 22. — С. 28-29.
11. Галстян Г.Р. *Диабетическая нейропатия: классификация, диагностика и лечение* // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2006. — № 3(5).
12. Дедов И.И., Шестакова М.В. *Сахарный диабет. Руководство для врачей*. — М.: Универсум Паблишинг, 2003. — 269 с.
13. Dieckmann A., Kriebel M., Ziegler D., Elminger M. *Treatment with Actovegin® Improves Sensory Nerve Function and Pathology in Streptozotocin-Diabetic Rats via Mechanisms Involving Inhibition of PARP Activation* // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. — 2011. — Vol. 17, № 2. — P. 468-480.
14. Elminger M., Kriebel M., Ziegler D. *Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro* // *Neuromolecular Med*. — 2011. — Vol. 13, № 4. — P. 266-274.
15. Аметов А.С., Строчков И.А. *Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее* // *Рос. мед. вести*. — 2001. — № 1. — С. 35-40.
16. Комелягина Е.Ю., Анциферов М.Б. *Новые возможности лечения диабетической периферической невропатии* // *Фармака*. — 2011. — № 3. — С. 58-63.
17. Маньковский Б.Н., Жердева Н.Н., Юзвенко Т.Ю. *Эффективность сочетания назначения нейробиона и актівегіна в лікуванні пацієнтів з діабетическою невропатією* // Ліки України. — 2010. — № 1. — С. 96-98.
18. Галиева Г.Р., Джанашия П.Х., Мириня Е.Ю. *Лечение диабетической нейропатии* // *Международный неврологический журнал*. — 2008. — № 1. — С. 77-81.
19. Товажнянская Е.Л. *Диабетическая периферическая полинейропатия: современные аспекты метаболической терапии* // *Здоров'я України*. — 2010. — Тематический номер, октябрь. — С. 11-12.

Получено 07.02.12 □