

## ХАРАКТЕР ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И ИХ КОРРЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ

*Н.И. Нечипуренко, И.Д. Пашковская, Л.А. Василевская*

*Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии*

В патогенезе диабетической полиневропатии (ДПНП), возникающей почти у 30% страдающих сахарным диабетом, большое значение имеют нарушения процессов микроциркуляции, обусловленные эндотелиальной дисфункцией, и дисметаболические сдвиги, вызванные гипергликемией. Нейропатический болевой синдром (НБС) возникает у 20% пациентов с ДПНП [1].

Поиски средств повышения эффективности лечения хронических болевых синдромом относятся к приоритетным направлениям медико-биологических наук, имеющим большое научное и практическое значение.

**Цель работы** — изучение клинических проявлений, патобиохимических и функциональных нарушений у пациентов с ДПНП и НБС под влиянием комплексного лечения.

**Материал и методы.** Изучены клинические особенности, биохимические показатели и вазомоторная функция эндотелия у 41 пациента с ДПНП, сопровождающейся НБС, госпитализированного в неврологические

отделения РНПЦ неврологии и нейрохирургии. Выполнено открытое проспективное рандомизированное исследование. В основную группу вошли 25 пациентов (13 мужчин, 12 женщин, средний возраст — 56,5±12,5 года), в группу сравнения — 16 человек (9 мужчин, 7 женщин, средний возраст — 55,3±15,5 года).

Критериями включения в исследование явились незначительные и умеренно выраженные клинические проявления ДПНП при сохранной функции передвижения и самообслуживания, наличие НБС, компенсированный сахарный диабет. Критериями исключения были наличие грубых трофических изменений, тяжелые соматические нарушения со стороны сердца, почек, легких и сосудов (хроническая легочная, почечная, печеночная недостаточность, тяжелая ИБС), декомпенсированный сахарный диабет, онкологические заболевания.

Базисная терапия (БТ) пациентов с ДПНП включала: лекарственную коррекцию гликемии; курс ежедневных внутривенных инфузий тиоктацида (по 600 мг раствора № 10), внутримышечных инъекций витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub> (по 1 мл 5%-го раствора № 10). Пациенты основной группы дополнительно к БТ получали курс ВЛОК, который осуществляли полупроводниковым лазером «Люзар МП» с длиной волны 0,67 мкм и выходной мощностью 3 мВт. Курс лечения, который начинали сразу после подтверждения диагноза, составлял 7–8 20-минутных процедур. Сочетанная терапия пациентов включала дополнительно прием  $\alpha_1$ -адреноблокатора ницерголина (сермион) в таблетированной форме по 10 мг 3 раза/сут на протяжении стационарного лечения с дальнейшим амбулаторным приемом в течение не менее 1 мес.

Для количественной оценки жалоб пациентов использовали шкалы нейропатии NSS (Neuropathy Symptom Score) и ВАШ (визуально-аналоговая шкала).

Показатели углеводного обмена, про- и антиоксидантной системы, субстанции Р и норадреналина в крови определены у всех пациентов с ДПНП и у 25 практически здоровых лиц, средний возраст которых, как и у пациентов, составил 40,9±10,5 года ( $p>0,05$ ). Активность процессов ПОЛ в плазме крови измеряли по содержанию продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-П); определяли активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Концентрацию субстанции Р и норадреналина в плазме крови исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа ELISA с применением тест-наборов фирмы DRG (США).

Сосудистая реактивность изучена методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии с использованием прибора «Минимакс-Допплер-К», имеющего непрерывный высокочастотный ультразвуковой датчик с частотой излучения 20 МГц, позволяющий определять кровоток в микрогемодициркуляторном русле кожных покровов с использованием модифицированной манжеточной пробы Целермайера. Определяли показатели линейных скоростей кровотока (см/с) ( $V_{as}$  — максимальная систолическая,  $V_{am}$  — средняя) и объемных скоростей кровотока (мл/мин) ( $Q_{as}$  — систолическая,  $Q_{am}$  — средняя).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0 с использованием параметрических и непараметрических методов.

**Результаты и их обсуждение.** При проведении сравнения двух независимых выборок по критерию Манна–Уитни (возраст и давность патологии) и Хи-квадрату (соотношение мужчин и женщин) на момент включения пациентов в исследование указанные параметры в обеих группах не имели статистически значимых различий. При анализе болевого синдрома до и после лечения установлена достоверная положительная динамика у пациентов обеих групп по шкалам NSS и ВАШ. Для оценки эффективности включения в схему лечения ВЛОК и ницерголина нами определена величина разницы баллов по оценочным шкалам до и после лечения (таблица). В итоге показан более значимый терапевтический эффект у пациентов основной группы, что подтверждает обоснованность включения в схему лечения ДПНП ВЛОК и ницерголина.

Таблица

Оценка разности баллов до и после лечения пациентов обеих групп (тест Манна–Уитни)

Шкала сравнения	Основная группа ( $n = 25$ )	Группа сравнения ( $n = 16$ )	$p$
NSS	2,0 (2–3)	2,0 (1–2,5)	0,007
ВАШ	20 (16–23)	15 (10–20)	0,032

У всех обследованных до лечения установлено наличие дисбаланса в про-, антиоксидантной системе крови, что свидетельствует о развитии окислительного стресса. У пациентов основной и группы сравнения отмечалось значимое повышение концентрации ТБК-П ( $p=0,003$  и  $p=0,002$  соответственно), достоверное снижение активности ферментов антиоксидантной защиты — СОД и каталазы ( $p=0,0008$  и  $p=0,01$ ) в основной группе и тенденция к падению их активности в группе сравнения относительно нормы.

Анализ содержания ряда нейромедиаторов ноцицептивной и антиноцицептивной систем в крови выявил увеличение уровня субстанции Р у пациентов обеих групп до 1,11 (0,72–1,47) нг/мл ( $p=0,019$ ) и 0,84 (0,6–1,36) нг/мл ( $p=0,051$ ) относительно нормы — 0,53 (0,47–0,72) нг/мл на фоне существенного снижения концентрации норадреналина до 0,09 (0,04–0,18) нг/мл ( $p=0,016$ ) и 0,1 (0,07–0,24) нг/мл ( $p=0,038$ )

соответственно по сравнению со здоровыми лицами — 0,29 (0,16–0,35) нг/мл. При этом уровень субстанции Р был значительно выше нормы ( $p=0,019$ ) и положительно коррелировал с балльной оценкой жалоб пациентов по шкале NSS ( $r=0,44$ ;  $p=0,03$ ) и соответственно с выраженностью болевого синдрома при ДПНП.

После курсового лечения у пациентов основной и группы сравнения установлено достоверное уменьшение концентрации ТБК-П до 2,1 (1,9–2,5) и 2,3 (1,9–2,8) мкмоль/л соответственно по сравнению с исходным уровнем ( $p_1=0,01$ ). Сочетанное лечение ВЛОК и ницерголином способствовало возрастанию активности СОД, которая составила 95,3 (76,4–117,1) Е/мл ( $p_1=0,007$ ), относительно первоначальных данных, в то время как у пациентов группы сравнения наметилась лишь тенденция к повышению активности ферментов антиоксидантной защиты.

Использование лазерной гемотерапии и ницерголина в комплексном лечении привело к значимому ( $p_1=0,014$ ) понижению концентрации субстанции Р в крови — до 0,77 (0,52–1,12) нг/мл по сравнению с исходными данными. Кроме того, наметилась тенденция к увеличению содержания норадреналина на 33% относительно показателей до лечения. Применение БТ у пациентов группы сравнения не влияло на содержание изученных нейромедиаторов — субстанции Р и норадреналина в крови пациентов с ДПНП и НБС.

При выполнении теста реактивной гиперемии у здоровых лиц установлено, что прирост значений скоростных характеристик кровотока в течение 2 мин реперфузионного периода в сравнении с исходными данными составил не менее 23,2 (10,8; 74,8)% ( $p=0,01$ ) и не более 78,3 (0; 119,7)% ( $p=0,01$ ). Полученные данные приняты нами за нормальные показатели, характеризующие сохранность вазодилаторных механизмов регуляции функции эндотелия. В основной группе пациентов с ДПНП и НБС при выполнении теста реактивной гиперемии в 24% случаев сосудистые реакции носили парадоксальный характер со снижением значений скоростных характеристик кровотока в период декомпрессии плечевой артерии и появлением адекватных по направленности реакций у большинства пациентов зарегистрировано спустя 1–2 мин после восстановления кровотока.

После курса лазерной гемотерапии в сочетании с сермионом в составе комплексного лечения количество пациентов в основной группе с адекватными по направленности реакциями при выполнении окклюзионной пробы увеличилось до 96–100%. Следовательно, ВЛОК с ницерголином на фоне БТ не только оптимизирует характер сосудистых реакций при выполнении данного теста (увеличивается количество пациентов с позитивными изменениями), но и значительно улучшает вазомоторную функцию эндотелия, что проявляется в более раннем появлении адекватных по направленности и достаточных по выраженности реакций микрогемодинамического русла кожных покровов на напряжение сдвига в декомпрессионном периоде.

Многоплановый терапевтический эффект НИЛИ обусловлен его фотоактивирующим и нормализующим действием на активность важнейших ферментов метаболизма, биосинтез белков, ДНК, РНК, стимуляции гуанилатциклазы и NO-синтазы, регенерацию тканей, состояние иммунной системы и микрогемодинамику [2].

*Рекомендации по использованию результатов:* инструкция по применению «Методы диагностики и сочетанного лечения симметричной дистальной сенсомоторной диабетической полиневропатии с нейропатическим болевым синдромом» регистрационный № 199-1213, утверждена МЗ РБ 05.12.2013. Инструкция внедрена в лечебную работу 1, 2 и 3-го неврологических отделений РНПЦ неврологии и нейрохирургии МЗ РБ; неврологическое отделение областной больницы г. Гродно.

#### **Выводы:**

1. У пациентов с ДПНП и НБС развивается окислительный стресс при значимом снижении активности антиоксидантных ферментов — СОД и каталазы; выявлено существенное повышение уровня субстанции Р, достоверно коррелирующее с выраженностью болевого синдрома и снижение содержания антиноцицептивного нейромедиатора – норадреналина; нарушение вазомоторной функции эндотелия.

2. Установлена патогенетическая обоснованность применения в составе комплексной терапии ВЛОК и ницерголина, способствующих снижению проявлений окислительного стресса, улучшению вазомоторной функции эндотелия и баланса ноцицептивной и антиноцицептивной нейромедиации при снижении тяжести НБС, что проявляется улучшением терапевтического эффекта по оценке выраженности болевого синдрома.

## **FUNCTIONAL AND METABOLICAL DISTURBANCES AND ITS CORRECTION IN PATIENTS WITH DIABETIC POLYNEUROPATHY**

*N.I. Nechipurenko, I.D. Pashkouskaya, L.A. Vasilevskaya*

The influence of intravenous laser irradiation of blood (ILIB) with nicergoline on the pain severity, the lactate and piruvate plasma level and ratio of them, pro-, antioxidant system, substance P and noradrenalin concentrations, vascular reactivity in patients with neuropathic pain (NP) due to diabetic polyneuropathy have been investigated. Visual analog scale and Neuropathy Symptom Score have been used to evaluate the pain. The patients of main group received basic therapy and ILIB by semi-conductor laser at  $\lambda=0.67 \mu\text{m}$  and radiation power at 3.0 mW with application time of 20 min and nicergoline. It has been established the reduction of NP in patients in main group was move

evident than patients in control group. Combined treatment with ILIB led to the restriction of the lipid peroxidation reactions, the normalization of substance P concentration and the improvement of endothelium vasoregulation function in patients.

**Fields of application:** neurology, course of pathologic physiology.

### **Литература**

1. Силантьев, К. Классическая неврология: руководство по периферической нервной системе и хроническим болевым синдромам / К. Силантьев. — Волгоград, 2006. — 400 с.
2. Лазерная гемотерапия при ишемических цереброваскулярных заболеваниях (экспериментальные и клинические аспекты) / Н.И. Нечипуренко [и др.]; под ред. Н.И. Нечипуренко. — Минск: Бизнесофсет, 2010. — 192 с.