

НУКЛЕО Ц.М.Ф. ФОРТЕ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ.

Магалов Ш.И., Мамедгасанов Р.М., Халилова Д.М.

Диабетическая полинейропатия (ДП) или дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия (ДССП) – одно из наиболее тяжелых и распространенных осложнений сахарного диабета (СД).

Данные разных авторов о распространенности ДССП несколько переменны и колеблются от 200 до 371 на 100 000 населения [4,5,6]. Распространенность ДПН возрастает с 14 % при длительности СД не менее 5 лет и до 44 % при длительности заболевания более 30 лет [10].

В большом популяционном исследовании, проведенном в Италии, полинейропатия была выявлена у 77 % пациентов с диабетом. [3]; в клинике Мэйо (США) получены аналогичные результаты — 78 % [4]. По данным ряда эпидемиологических исследований, частота ДП при всех типах СД варьирует от 70 до 100%. [7,8]

Интерес к ДП в последние годы значительно возрос в связи со все большим распространением этой патологии, а также с тяжестью и выраженностью ее клинических проявлений.

ДП характеризуется выраженным алгическим синдромом, рядом тяжелых клинических проявлений со стороны соматического и/или вегетативного отдела периферической нервной системы, приводящих к ранней инвалидизации пациентов и значительному ухудшению качества жизни больных в целом [1].

Одним из самых ранних признаков заболевания является хроническая нейропатическая боль. Японские исследователи, изучавшие ДП на протяжении 20 лет выявили, что у 13 % больных имело место периодическая сильная боль в конечностях. [12]. В опросе (USNHANES — the National Health and Nutrition Examination Survey), проведенном в США, было выявлено, что у 10,9 % взрослых с диагнозом «диабет» имелись симптомы болевой периферической нейропатии [13]. В английских исследованиях среди пациентов с диабетом, получавших

инсулин, у 10,7 % больных имелись симптомы болевой сенсорной полинейропатии[14]. По другим данным распространенность болевых форм диабетической полинейропатии колеблется от 16,2 до 26,4 % [15-18].

Вместе с тем, в 2006 году в Великобритании лишь 65% пациентов с ДП получали лечение по поводу нейропатической боли, хотя 96% жаловались на нее своим врачам [19]. Показано влияние гипергликемии на развитие ДП, так риск заболевания повышается на 10–15 % на каждый ммоль подъема уровня гликемии натощак [9]. Выявлена взаимосвязь между ДП и висцеральным ожирением, ДП и ростом больного, а также влияние таких факторов, как артериальная гипертензия, курение, недостаточность инсулина, дислипидемия, длительность заболевания, степень гипергликемии, возраст пациента, мужской пол. ДП чаще встречается у больных с диабетической ретинопатией и нефропатией. Предполагается, что факторы питания (недостаток витаминов) также играют определенную роль в развитии ДП [11]. .

Наиболее подвержены развитию нейропатии нижние конечности и прежде всего стопы, поскольку из-за значительной протяженности нервных волокон на них более всего сказывается нарушенная обеспеченность кислородом и энергией.

Согласно современной теории патогенеза, ДП – это патология, которая развивается на фоне метаболических (активация полиолового пути метаболизма глюкозы) и сосудистых нарушений (развитие эндоневральной гипоксии на фоне снижения продукции оксида азота), свойственных сахарному диабету[21]/ Активация полиолового пути метаболизма глюкозы посредством фермента альдозоредуктазы приводит к феномену "окислительного стресса" (избыточное накопление свободных радикалов при снижении активности собственных антиоксидантных систем организма), который через активацию транскрипционного фактора Nf-kB изменяет на генетическом уровне синтез белков, составляющих сосудистую стенку, что приводит к снижению кровоснабжения нерва с развитием гипоксии [22] .

Активация фермента альдозоредуктазы способствует снижению уровня глутатиона, опосредованно усиливает перекисное окисление липидов, тем самым

разрушая мембраны шванновских клеток, образованных в основном липидами [23]. Полиоловый путь метаболизма глюкозы приводит к истощению НАДФ – Н (никотинамидадениндинуклеотидфосфат), являющегося необходимым компонентом NO- синтазы, недостаточное количество которого ухудшает кровоснабжение нерва [23]. В то же время при диабетической полинейропатии уменьшается периваскулярная иннервация [24].

Исходя из сказанного, представляется, что при лечении ДП целесообразно назначение препаратов, воздействующих как на течение нейродегенеративного процесса, так и обладающих нейропротекторным и регенерирующим действием. Одним из таких препаратов является Nucleo CMP Forte.

Nucleo CMP Forte в своем составе содержит пиримидиновые нуклеотиды - которые являются необходимыми компонентами при лечении заболеваний нервной системы. Фосфатные группы, входящие в состав Nucleo CMP Forte, преобразуются в цереброзиды и фосфатидные кислоты, из которых в основном состоит сфингомиелин – основная составляющая миелиновой оболочки нервных клеток. Сфинголипид и глицерофосфолипиды обеспечивают ремиелинизацию нервных волокон, регенерацию аксонов и миелиновой оболочки при повреждении периферической нервной системы и способствуют восстановлению проведения нервного импульса, а также восстанавливают трофику мышечной ткани. В результате этого улучшается двигательная функция и чувствительность, уменьшается воспаление, боль и чувство онемения. Фосфатные группы являются предшественниками ДНК и РНК – нуклеиновых кислот, необходимых для процессов клеточного метаболизма и синтеза белка, а также энергетическим источником в процессе сокращения мышечных волокон.

Цель исследования Исследовать воздействие препарата Nucleo CMP Forte на течение ДП у больных сахарным диабетом II типа.

Материал и методы В исследование включены 60 больных сахарным диабетом: 40 больных (19 мужчин, 21 женщин) составили основную ; 20 (5 мужчин, 15 женщин) – контрольную группу.

Критериями выбора больных были :

- 1) больные сахарным диабетом II типа;
- 2) наличие у больного диагностированной дистальной диабетической полинейропатии;
- 3) отсутствие иных причин помимо диабета, могущих вызвать поражение периферических нервов.

Критериями исключения из исследования стали:

- 1) пациенты с сахарным диабетом I-го типа
- 2) пациенты с сахарным диабетом II типа, возраст которых составлял 75 лет и более, страдающие тяжёлыми поражениями сердца, печени, почек, глаз, окклюзией сосудов ног;
- 3) пациенты, у которых диагностировано наличие других причин и заболеваний, могущих вызвать развитие полинейропатии.

Исследование проводилось на базе неврологического отделения Клинического Медицинского центра и Учебно-терапевтической клиники АМУ.

Назначение препарата Nucleo CMP Forte проводилась по схеме:

Nucleo CMP Forte в амп. внутримышечно – 14 дней и 2 месяца Nucleo CMP Forte в капсулах по 1 кап 2 раза в день. Пациенты как основной, так и контрольной групп продолжали прием сопутствующих медикаментов, таких как антидиабетические, гипотензивные или сердечные средства. Препараты с потенциальным воздействием на полинейропатию (например, витамины или сосудистые препараты) не назначались. Контроль курса терапии основывался на показателях клинических, лабораторных и ЭМГ исследований больных. Параметры исследования измерялись и регистрировались в начале терапии (t_0) и через 10 недель от начала лечения (t_1).

На каждого больного была заполнена рандомизированная карта обследования НДС (шкала Нейропатического Дисфункционального Счета) (Neuropathy Disability Score (NDS)) и опросник OCC (Общий Симптоматический Счет) во время первого визита и по истечении 10 недель от начала лечения препаратом Nucleo CMP Forte в основной группе и без применения препарата Nucleo CMP Forte в контрольной группе (таб.№ 1).

Карта включала в себя паспортные данные больного, факторы риска, данные клинического, лабораторного и ЭМГ обследования. Для каждого респондента проведен расчет по шкале НДС (шкала Нейропатического Дисфункционального Счета): набор от 0 до 4 баллов свидетельствовал об отсутствии либо наличии у пациента начальных признаков периферической сенсо-моторной нейропатии; от 5 до 13 баллов - умеренно выраженной нейропатии, НДС \geq 14 баллам соответствует выраженной периферической полинейропатии, позволяющей отнести пациента к группе риска развития синдрома диабетической стопы.

Помимо параметров, отраженных в карте был подробно изучен неврологический статус больных.

Была проведена статистическая обработка полученных данных: количественная непараметрическим методом U- Уилкоксона и качественная с помощью критерия Пирсона (χ^2).

Результаты исследования

В нашем исследовании жалобы на болевые ощущения, постоянного или преходящего характера отмечались у всех больных как основной, так и контрольной группы. Однако, жалобы пациента не всегда отражают степень тяжести периферической нейропатии, поэтому с целью объективной оценки мы дали количественную характеристику выраженности симптомов нейропатии в соответствии с Общим Симптоматическим Счетом (ОСС), предложенным D Ziegleretal. (1996г.) [20].

Для подсчета ОСС больные при первом и втором посещении заполняли специальный опросник, в котором отражается наличие и выраженность следующих симптомов нейропатии: парестезии, жжения, онемения, боли, судорог, гиперестезии. Согласно опроснику ОСС у 19 больных (47,5%) основной группы итоговый показатель составил 13-14 баллов, что соответствует резко выраженному болевому синдрому. В контрольной группе аналогичная степень болевого синдрома отмечалась у 9 (45%) пациентов. 16 (40,0%) обследованных из основной группы и 7 из контрольной (35%) по опроснику ОСС набрали 7-9 баллов, что также соответствует выраженному болевому

синдрому. 5 больных (12,5%) из основной и 4 (20%) из контрольной группы набрали 3-4 балла, что свидетельствует об умеренной невралгической боли. К 10 неделе выраженность болевого синдрома, в основной группе снизилась с 13-14 до 5-7 баллов (у 19 больных), с 7-9 баллов до 2-3 баллов (у 21 больного). Средний балл ОСС в основной группе за период лечения снизился с 13,72 до 6,21, т.е. более, чем в 2 раза. В контрольной группе отмечалось небольшое увеличение болевых ощущений со среднего балла - 9,8 до 10,4.

В сравнении с исходной ситуацией болевые ощущения после применения Nucleo CMP Forte оказались менее выраженными, чем в контрольной группе. Снижение или отсутствие боли по ночам в основной группе привело к восстановлению сна, и как следствие, улучшению качества жизни пациентов с ДП. Различия между группами оказались в высокой степени достоверны ($p < 0,001$).

Следует отметить, что наличие и выраженность алгического синдрома не всегда соответствует степени тяжести полинейропатии, вследствие чего нами были исследованы моторная, сенсорная функции, а также трофические изменения, встречающиеся у этой категории больных. В таблице № 1 отражены симптомы поражения ПНС у обследованных больных, как при первом визите, так и по истечении 10 недель от начала исследования.

Таблица № 1. Симптомы поражения ПНС у обследованных больных.

| | Группы | Время измерения | Параметры и число случаев, подразделенных по интенсивности реакции на исследование | | | |
|----------------------------|---------------------|-----------------|--|--------------|-----------|------------|
| | | | отсутствует | сомнительная | умеренная | Выраженная |
| Коленный рефлекс | Основная (n= 40) | t ₀ | 16 | 5 | 18 | 1 |
| | | t ₁ | 10 | 5 | 24 | 1 |
| | Контрольная (n= 20) | t ₀ | 6 | 4 | 9 | 1 |
| | | t ₁ | 5 | 4 | 10 | 1 |
| Рефлекс ахиллова сухожилия | Основная (n= 40) | t ₀ | 37 | 3 | 0 | 0 |
| | | t ₁ | 28 | 3 | 9 | 0 |

| | | | | | | |
|---|------------------------|----------------|----|----|----|---|
| | Контрольная (n= 20) | t ₀ | 14 | 2 | 4 | 0 |
| | | t ₁ | 13 | 3 | 4 | 0 |
| Вибрацио нная чувстви- тельность | Основная (n= 40) | t ₀ | 26 | 8 | 6 | 0 |
| | | t ₁ | 8 | 9 | 23 | 0 |
| | Контрольная (n= 20) | t ₀ | 9 | 7 | 4 | 0 |
| | | t ₁ | 10 | 6 | 4 | 0 |
| Болевая чувствител ьность | Основная (n= 40) | t ₀ | 21 | 9 | 10 | 0 |
| | | t ₁ | 11 | 7 | 22 | 0 |
| | Контрольная (n= 20) | t ₀ | 4 | 7 | 7 | 2 |
| | | t ₁ | 4 | 7 | 8 | 1 |
| Тактильна я чувствител ьность | Основная (n= 40) | t ₀ | 25 | 9 | 6 | 0 |
| | | t ₁ | 14 | 7 | 19 | 0 |
| | Контрольная (n= 20) | t ₀ | 8 | 8 | 4 | 0 |
| | | t ₁ | 9 | 7 | 4 | 0 |
| Трофическ ие Изменения | Основная (n= 40) | t ₀ | 19 | 17 | 4 | 0 |
| | | t ₁ | 18 | 18 | 4 | 0 |
| | Контрольная (n= 20) | t ₀ | 12 | 5 | 3 | 0 |
| | | t ₁ | 12 | 5 | 8 | 0 |

Как видно из таблицы №1 у больных основной группы практически по всем параметрам отмечалось улучшение показателей по сравнению с контрольной группой, где состояние больных оставалось либо без изменений, либо ухудшалось.

По нашим данным после 10 недельного приема Nucleo SMP Forte вибрационная чувствительность на голени и стопах появилась у 17 пациентов и была сомнительна в 9 случаях, что в сумме составило 65% (26 боль.) от обследуемых, входивших в основную группу, против 35%(14 боль) основной группы до лечения ($p < 0,001$; $\chi^2 = 29,21$ $r = 0,355$). В контрольной же группе значимых изменений вибрационной чувствительности при первом и втором визите не отмечалось ($p - \text{н/д}$; $\chi^2 = 4,111$ $r = 0,102$).

Было также исследовано изменение поверхностной чувствительности у больных основной (до и после применения Nucleo CMP Forte) и контрольной групп (без применения Nucleo CMP Forte).

Результаты эпикритического теста также продемонстрировали положительный эффект Nucleo CMP Forte на состояние тактильной чувствительности: 19 пациентов (по сравнению с 6-ю до лечения) имели умеренно выраженную реакцию на тест, и у 11 больных появилась тактильная чувствительность различной степени выраженности ($p < 0,001$; $\chi^2 = 33,03$ $r = 0,382$). В контрольной группе же отмечалось небольшое снижение реакции на прикосновение у 2-х больных (p – н/д; $\chi^2 = 4,792$ $r = 0,119$). Ухудшение показателя тактильной чувствительности у этих больных, возможно, было связано с высокими цифрами глюкозы в крови.

В основной группе в результате лечения количество больных с умеренно выраженной болевой чувствительностью возросло с 10 до 22 человек. В контрольной группе значимых изменений болевой чувствительности не отмечалось.

Полученная положительная динамика чувствительных расстройств свидетельствует о том, что назначение Nucleo CMP Forte способствует улучшению функционального состояния афферентных нервных волокон при диабетической полинейропатии.

Рефлекс с ахиллова сухожилия (РАС) и коленный рефлекс (КР) до начала лечения были значительно ослаблены в обеих группах. В основной группе выраженность рефлексов нарастала, начиная с 8 недели применения препарата Nucleo CMP Forte. За время лечения количество пациентов, у которых рефлексы не вызывались, уменьшилось с 37 до 28 (РАС) и с 16 до 10 человек (КР). В основной группе число пациентов с умеренно выраженным РАС возросло с нуля до девяти человек, с умеренно выраженным КР – увеличилось с 18 до 24 человек ($p < 0,001$; $\chi^2 = 36,27$ $r = 0,413$). В контрольной группе клинически значимых изменений рефлексов отмечено не было. ($p < 0,05$ $\chi^2 = 6,591$ $r = 0,163$).

Было рассмотрено влияние препарата Nucleo CMP Forte на динамику трофических расстройств у больных ДП. По данным двух измерений (в начале исследования и через 10 недель от начала лечения) как в основной так и в контрольной группе положительной динамики не наблюдалось.

Важным объективным показателем состояния периферических нервов при СД является ЭНМГ. Всем больным как основной, так и контрольной групп проводилось исследование ЭНМГ в начале исследования и через 10 недель после начала лечения. В динамике были изучены 4 параметра. Данные ЭНМГ отражены в таблице №2.

Таблица №2 Данные ЭМГ исследуемых больных.

| Группы Больных | Время измерения | скорость проведения импульсов (среднее значение) | СРВ –с (среднее значение) | СРВ-м (среднее значение) | М-ответ (среднее значение) |
|----------------|-----------------|--|---------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Основная | До лечения | 28,8m/s±1,4 | 1,83mv±0,2 | 3,32±0,6mv*ms | 5,32±0,5ms |
| | После лечения | 32,9±1,3m/s ^ | 2,98±0,2mv ^^^ ** | 5,61±0,9mv*ms ^ * | 8,91±0,79ms ^^^ |
| Контроль ная | До лечения | 32,4±1,9m/s | 2,06±0,2mv | 3,75±1,1mv*ms | 7,12±1,5ms |
| | После лечения | 29,7±1,6m/s | 1,97±0,2mv | 3,0±0,7mv*ms | 6,89±1,4ms |

По сравнению с контрольной группой * $t_{0<0,05}$; ** $t_{0<0,01}$; *** $t_{0<0,001}$;
по сравнению с показателями до лечения ^ $t_{1<0,05}$; ^^ $t_{1<0,01}$; ^^ $t_{1<0,001}$.

Согласно таблице № 2 чувствительные волокна у всех обследованных обеих групп (по данным СРВ –с) страдают в большей степени, чем двигательные. Значительное снижение скорости проведения импульса по нервам в начале исследования (28,8m/s – в основной группе и 32,4m/s – в контрольной) свидетельствуют о выраженном демиелинизирующем нарушении у этой категории больных, а значения М- ответов указывают на незначительные аксональные поражения. После лечения в основной группе отмечалось увеличение скорости проведения импульсов в среднем на 14,3 %, показателя СРВ –с на 63,1%, показателя СРВ-м на 69,1%, а М-ответа на 67,5%, что подтверждает факт положительного воздействия препарата Nucleo CMP Forte в

основной группе. В контрольной же существенного изменений ЭНМГ выявлено не было.

За период лечения больных основной группы препаратом Nucleo СМР Forte жалоб на плохую переносимость или побочные эффекты от приема не наблюдалось.

Таким образом, применение препарата Nucleo СМР Forte по предложенной схеме у больных с диабетической полинейропатией приводит к снижению интенсивности болевых ощущений, оказывает стимулирующее действие на скорость распространения возбуждения по чувствительным и двигательным волокнам периферических нервов, способствует регенерации миелина, не вызывает нежелательных лекарственных реакций даже при длительном применении.

Список литературы:

1. Galer BS, Gianas A, Jensen M P. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res ClinPract* 2000;47:123-28.
2. Shaw JE, Zimmet PZ, Gries FA Epidemiology of diabetic neuropathy. *Textbook of diabetic neuropathy*. Thieme, Stuttgart, Neu York, 2003, 64-82.
3. Savettieri G. et al. Prevalence of diabetic neuropathy with somatic symptoms: a door-to-door survey in two Sicilian municipalities // *Neurology*. — 1993. — Vol. 43. — P. 1115-1120.
4. Dyck P. et al. Prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in population-based cohort: Rochester Diabetic Neuropathy Study // *Neurology*. — 1993. — Vol. 43. — P. 817-824.
5. Bharucha N.E., Bharucha A.E., Bharucha E.P. Prevalence of peripheral neuropathy in the Parsi community of Bombay // *Neurology*. — 1991. — Vol. 41. — P. 1315-1317.
6. MacDonald B.K. et al. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK // *Brain*. — 2000. — Vol. 123. — P. 665-676
7. Мищенко Т.С. Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний периферической нервной системы // *Здоров'я України*. — 2008. — № 7(1). — С. 40-41.
8. Тронько Н.Д. По материалам 42-го конгресса Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета // *Здоров'я України*. — 2006. — № 21(154). — С. 10-11.)

9. Partanen J, Niskanen L, et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 89-94.
10. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetic Society (SDS). Diabetologia* 1998;41:1263-69.
11. Shaw JE, Zimmet PZ, Gries FA, et al. Epidemiology of Diabetic Neuropathy. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D (Eds.). *Textbook of diabetic neuropathy*. 2003;64-82.
12. Kawano M. et al. *A questionnaire for neurological symptoms in patients with diabetes — cross-sectional multicenter study in Saitama Prefecture, Japan // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2001. — Vol. 54. — P. 41-47.*
13. National Center for Health Statistics. *Health.USA, 2005 with Chartbook on Trends in the Health of Americans*. — Hyattsville; Maryland, 2005
14. Boulton A.M.J. et al. The prevalence of symptomatic, diabetic neuropathy in an insulin-treated population // *Diabetes Care*. — 1985. — Vol. 8(2). — P. 125-128.)
15. Daousi C. et al. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes // *Diabetic Medicine*. — 2004. — Vol. 21. — P. 976-982.
16. Данилов А.Б. Фармакотерапия болевого синдрома при диабетической полиневропатии // *Consilium medicum*. — 2006. — № 9. — С. 123-126.
17. Davis M. et al. The prevalence, severity and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29. — P. 1518-1522.
18. Schmader K. Epidemiology and impact a quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy // *Clin. J. Pain*. — 2002. — Vol. 18. — P. 350-354.
19. Daosi C., Bendow JS. , Woodward A., Macfarlane IA. The natural history of xronik painful peripheral neuropathy in a community diabetes population, *DiabetMed* 2006; 23; 1021-4.
20. Ziegler D. Diagnosis and Management of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetic Medicine*, 1996; 13; S34-S38.
21. *Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature 2001; 414: 813-820*
22. *Дедов И.И. Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г. и др. Сахарный диабет: ангиопатия и окислительный стресс. Пособие для врачей. М. 2003*
23. Bierhaus A. Chevion S. Chevion M. et al. Advanced glucation end product-induced activation of Nf-kB is suppressed by a-lipoic acid in cultured endothelial cells. *Diabetis* 1997; 46; 1481-1490.
24. Giannini C., Dyck P.J. Pathologic alternations of human diabetic polyneuropathy. *Diabetic neuropathy*. Eds. P.J Dyck, P.K. Tomas. 2-nd Ed. Phyladelphia 1999; 270-295

Список сокращений

ДП - Диабетическая полинейропатия

ДССП - Дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия

СД – Сахарный диабет

ЭНМГ – электронейромиография

СРВ –с – скорость распространения волны (сенсорная)

СРВ-м - скорость распространения волны (моторная)

УТФ – Уридин Трифосфат

НДС - Нейропатический Дисфункциональный Счет

РАС - Рефлекс с ахиллова сухожилия

КР – коленный рефлекс