

АКТОВЕГИН® В ЛЕЧЕНИИ СУБКЛИНИЧЕСКОЙ ДИСТАЛЬНОЙ СИММЕТРИЧНОЙ СЕНСОРНО-МОТОРНОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Проведено обследование 103 стационарных больных сахарным диабетом 2-го типа с помощью композитного теста (клинические шкалы TSS и NIS-LL + 7 ЭМГ-характеристик состояния периферических нервов ног) для выявления наличия и стадий диабетической полиневропатии. У 75% больных выявлена дистальная симметричная сенсорно-моторная диабетическая полиневропатия, из них у 33% субклиническая стадия. У 30 больных с субклинической стадией диабетической полиневропатии проведено лечение препаратом Актовегин® в течение 5 месяцев: 10 инфузий 250,0 мл 20%-ного раствора и затем прием таблеток Актовегин® в дозе 200 мг 3 раза в день. При обследовании после курса лечения отмечено улучшение капиллярного кровотока, увеличение плотности тонких волокон в эпидермисе и коже (панч-биопсия), содержания эндотелия в коже, активация неоангиогенеза. Обсуждая данные литературы и собственные данные, делается вывод об эффективности препарата Актовегин® у больных сахарным диабетом 2-го типа с полиневропатией, в т. ч. на субклинической стадии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, распространенность диабетической полиневропатии, панч-биопсия, компьютерная капилляроскопия, эффективность лечения препаратом Актовегин®.

A.S. FOKINA, I.A. STROKOV, PhD in medicine, A.V. ZILOV, PhD in medicine

Sechenov First Moscow State Medical University

ACTOVEGIN® IN THERAPY OF SUBCLINICAL DISTAL SYMMETRICAL SENSOR-MOTOR POLYNEUROPATHY IN 2ND TYPE DIABETES MELLITUS

A study of 103 2nd diabetes mellitus inpatients was carried out with the help of the composite test (clinical scales TSS and NIS LL + 7 EMG-characteristics of the leg peripheral nerves' state) for diagnosing and establishing stages of diabetic polyneuropathy. In 75% of patients distal symmetric sensor-motor diabetic polyneuropathy is detected, from them – in 33% subclinical stage. In 30 patients with subclinical stage of the diabetic polyneuropathy treatment by Actovegin® was conducted for 5 months: 10 infusions 250.00 ml of 20%-solution and then administration of Actovegin® tablets at a dosage 200 mg 3 tpd. At examination after the course of treatment improvement of the capillary blood flow, increase of density of thin fibers in epidermis and skin (punch-biopsy), content of endothelium in the skin, activation of neoanginesis. Discussing the literature data and own findings a conclusion about effectiveness of Actovegin® in the 2nd diabetes mellitus patients with polyneuropathy, including at a sub-clinical stage.

Keywords: 2nd type diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy distribution, punch-biopsy, computer capillaroscopy, effectiveness of Actovegin® treatment.

По экспертной оценке IDF (International Diabetes Federation) 2011 г., к 2030 г. в мире должно было насчитываться 520 млн больных сахарным диабетом (СД), однако уже в 2015 г. это число составило 415 млн. По современным уточненным прогнозам, к 2040 г. ожидается рост числа больных СД во всем мире до 642 млн (Diabetes Atlas, 2015). В свою очередь, в 2015 г. количество больных СД с симптомной дистальной симметричной диабетической полиневропатией (ДПН) оценивалось в 30–40 млн. Таким образом, это означает, что к 2040 г. будет насчитываться около 100 млн случаев симптомной ДПН.

Известно, что заболеваемость СД варьирует в зависимости от пола и возраста обследуемых, принадлежности к определенной этнической группе, степени урбанизации

территории проживания, ее географического положения и различных климатических условий. Особый интерес представляют эпидемиологические исследования СД 2-го типа, актуальность которых обусловлена прежде всего тем, что доля заболевания среди других форм СД достигает 85–90%. Кроме того, фактическая распространенность СД 2-го типа в 3–5 раз превышает регистрируемую по обращаемости. По данным Всероссийского эпидемиологического исследования распространенности СД 2-го типа у взрослого населения в России, охватившего более 26 тыс. человек в возрасте от 20 до 79 лет, более 6 млн человек в РФ страдают СД 2-го типа. При этом более половины из них (54%) не знают о своем заболевании, а каждый пятый житель нашей страны находится в состоянии преддиабета [1]. Крайне важной тенденцией являет-

Рисунок 1. Шкала TSS (Total Symptom Score) – Общая Шкала Симптомов

Частота симптома	Интенсивность симптома			
	отсутствие	легкая	средняя	сильная
Редко	0	1,0	2,0	3,0
Часто	0	1,33	2,33	3,33
Постоянно	0	1,66	2,66	3,66

Анализируемые симптомы:

боль, жжение, парестезии, онемение

ся увеличение числа заболевающих СД в возрасте до 50 лет, т.е. «омоложение» СД 2-го типа [2].

В 2009 г. IDF опубликовал наиболее полную информацию о распространенности СД 2-го типа в Европе и других регионах мира. Эти данные являются расчетными, но не вызывает сомнения, что уровень распространенности СД 2-го типа в различных странах существенно различается, и такое различие обусловлено многими факторами, в т.ч. географическим положением исследуемого региона, генетическими, демографическими и средовыми факторами. В разных географических зонах распространенность СД неодинакова, отмечается тенденция роста заболеваемости с юга на север и с востока на запад. Наиболее высокая заболеваемость СД 2-го типа наблюдается в странах Среднего Востока и Северной Африки, Северной Америки и Карибского региона. Сравнительно низкий уровень заболеваемости СД – в Африке [3].

С 2000 г. клинико-эпидемиологический мониторинг СД в Российской Федерации осуществляется посредством Государственного регистра больных СД, методологическим и организационным референс-центром которого является ФГБУ ЭНЦ МЗ России. Официальный показатель распространенности СД в Российской Федерации (85 регионов РФ) на 01.01.2015 г. – 4,094 млн больных, что составляет 2,8% населения РФ (на 01.01.2015 г., по оценке Росстата, в РФ было зарегистрировано 146 310 418 постоянных жителей). Преимущественно увеличение распространенности СД отмечается за счет СД 2-го типа, что соответствует глобальным мировым тенденциям роста распространенности и увеличения доли СД 2-го типа среди всех пациентов с СД. В среднем в РФ доля пациентов с СД 1-го типа составила 5,6%, с СД 2-го типа – 92,2%, с другими типами СД – 2,2%. Диабетическая невропатия регистрировалась у 38,4% пациентов с СД 1-го и 19% пациентов с СД 2-го типа. Показатели частоты невропатии варьировали при СД 1-го типа в диапазоне от 10,2% (Свердловская область) до 60,4% (Чувашская Республика); при СД 2-го типа – от 6,5% (Владимирская область) до 38,2% (Чеченская Республика) [4].

Распространенность ДПН широко варьирует в различных странах и этнических группах, что может определяться как клиническим различием обследованных когорт больных и разнообразием используемых критериев диагностики ДПН, так и генетическими факторами, влияющими на формирование оксидантного стресса [5, 6].

Диагностика ДПН в эпидемиологических и когортных исследованиях должна основываться на стандартных критериях, что позволит сопоставлять распространенность ДПН в различных странах, регионах и этнических группах, а также в клинически различных группах больных (амбулаторных, стационарных и т.д.). Принято, что оптимальным методом, позволяющим судить о наличии ДПН у пациентов с СД, является разработанный в клинике Мейо так называемый композиционный счет – NIS-LL (Neuropathy Impairment Score Low Limb – Счет невропатических знаков в ногах) + 7 электрофизиологических тестов [7]. Важно опираться при выявлении ДПН не на сенсорные феномены, отмечаемые самими больными (например, шкала TSS – Total Symptom Score – Общая Шкала Симптомов) (рис. 1) [8], а на наличие неврологического дефицита, который в большей мере отражает функциональное и морфологическое состояние соматических нервных волокон. Именно в этой связи используется шкала NIS-LL, оценивающая силу мышц, состояние рефлексов и чувствительности в ногах (рис. 2). При электрофизиологическом (ЭМГ) обследовании анализируют амплитуды М-ответа, скорости проведения возбуждения (СПВ) и резидуальной латенции (РЛ) при стимуляции двигательных нервов (n.peroneus, n.tibialis), а также амплитуду чувствительного (S) ответа и СПВ при антидромной или ортодромной стимуляции чувствительного нерва (n.suralis).

При проведении эпидемиологических исследований и выявлении распространенности ДПН важно определение

Рисунок 2. Шкала NIS-LL (Neuropathy Impairment Score Lower Limb – Шкала неврологического дефицита в ногах)

МЫШЕЧНАЯ СИЛА

1. Сгибание бедра
2. Разгибание бедра
3. Сгибание колена
4. Разгибание колена
5. Сгибание голеностопного сустава
6. Разгибание голеностопного сустава
7. Разгибание пальцев стопы
8. Сгибание пальцев стопы

РЕФЛЕКСЫ

9. Коленный
10. Ахиллов

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

(большой палец: терминальная фаланга)

11. Тактильная
12. Болевая
13. Вибрационная
14. Мышечно-суставное чувство

ОБЩИЙ СЧЕТ: Левая сторона + Правая сторона = Сумма

Мышечная сила: 0 – норма, 1 – снижение силы на 25%, 2 – снижение силы на 50%, 3 – снижение силы на 75%, 4 – паралич.

Рефлексы: 0 – норма, 1 – снижение, 2 – отсутствие.

Чувствительность: 0 – норма, 1 – снижение, 2 – отсутствие.

представленности различных стадий ДПН в обследуемых когортах больных, т. к. это может позволить спланировать диагностические, лечебные и профилактические мероприятия для больных СД в масштабах различных регионов и всей страны. Принципы определения стадий ДПН разработаны Р. Дуск из клиники Мейо и подтверждены на совещании Торонтской группы ведущих экспертов по ДПН в 2010 г. [9, 10]. Пациентов без ДПН по данным клинического и ЭМГ-обследования обозначают как ДПН-0. Больные, имеющие ДПН (по данным ЭМГ) и допустимые 2 балла по шкале NIS-LL, но не предьявляющие каких-либо невропатических жалоб, относятся к стадии ДПН-1. К стадии ДПН-2 относят больных с ДПН, у которых выявляются изменения при ЭМГ-обследовании, имеется неврологический дефицит по шкале NIS-LL > 2 баллов и типичные невропатические сенсорные феномены (боль, жжение, онемение, парестезии). В том случае если ДПН вызывает нарушение социальной и/или трудовой адаптации, можно говорить о стадии ДПН-3.

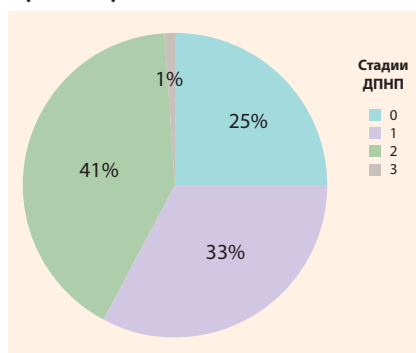
В период 2012–2015 гг. нами проведено когортное обследование с использованием шкал TSS и NIS-LL, ЭМГ (7 тестов) 103 больных СД 2-го типа, госпитализированных в отделение диабетологии и общей эндокринологии Университетской клиники №2 ФГБОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных по полу, возрасту и длительности СД

Параметры	Общая группа n = 103	Мужчины n = 32	Женщины n = 71
Возраст (годы)	58,5 ± 8,6	55,9 ± 8,6	59,7 ± 8,5
Длительность СД (годы)	6,4 ± 5,5	5,6 ± 4,1	6,8 ± 6,0
ДПН "-" (n)	26	7	19
ДПН "+" (n)	77	25	52

Из 77 (74,7%) больных с ДПН 32,5% составили мужчины и 67,5% – женщины. Средний возраст пациентов в группе с ДПН 59,2 ± 8,6 года. Средняя длительность СД составила 6,7 ± 5,7 года. ДПН не выявлено у 26 (25,2%) больных (26,9% мужчин и 73,1% женщин), чей средний возраст составил 55,6 ± 8,1 года, при длительности СД 5,4 ± 3,3 года. В исследуемой когорте больных СД 2-го типа выявлена значительная распространенность ДПН, которая составила 74,7% (n = 77). Следует отметить высокую частоту выявления ДПН в обследованной когорте больных, что, возможно, связано с включением в когорту исключительно стационарных пациентов. Вместе с тем, по данным некоторых исследований, частота выявления ДПН у стационарных больных составляет чуть более 30%

Рисунок 3. Стадии ДПН у обследованных больных с СД 2-го типа (n = 103)



[11]. Нельзя исключить, что в последние годы в стационар госпитализируются более тяжелые больные (только по необходимости), что определило столь высокую распространенность ДПН у обследованной когорты.

При распределении больных с ДПН в исследованной когорте по стадиям несколько неожиданной оказалась высокая частота выявления симптомной ДПН (2-я стадия) – 41%, в то время как частота выявления субклинической стадии (ДПН-1) составила только 33% (рис. 3). Такое распределение стадий ДПН у больных СД 2-го типа существенно отличалось от выявленного нами у стационарных больных СД

1-го типа, у которых частота выявления первой стадии составила 45,8%, а второй стадии – только 17,5% [12]. Достаточно высокая частота выявления субклинической (1-я стадия) ДПН обуславливает необходимость более широкого использования ЭМГ для обследования больных СД, т. к. при отсутствии такого обследования огромное число больных с уже имеющейся патологией периферических нервов не будут получать патогенетического лечения, которое им, безусловно, требуется.

В последние годы во всем мире активно развиваются методы очень ранней диагностики поражения тонких волокон, которые страдают в первую очередь у больных СД. К инвазивным методам относится панч-биопсия кожи стоп с последующим иммуногистохимическим анализом плотности нервных волокон с использованием маркера нервной ткани PGP 9,5, а к неинвазивным методам – исследование плотности тонких нервных волокон в роговице с помощью конфокального микроскопа [13]. Целесообразность столь детального исследования состояния тонких волокон диктуется в первую очередь необходимостью назначения лечения на самых ранних стадиях поражения нервов.

Патогенетическое лечение ДПН определяется механизмами поражения клеточных структур при гипергликемии. Согласно современным представлениям, развитие клеточной патологии при СД определяется двумя основными процессами: нарушением метаболизма и изменениями кровотока в сосудах микроциркуляторной системы, тесно связанными с развитием при СД оксидантного стресса [14]. Основными широко используемыми препаратами для патогенетического лечения ДПН, доказавшими свою эффективность в масштабных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), являются антиоксиданты, уменьшающие выраженность оксидативного стресса (альфа-липоевая кислота, Актовегин®), препараты тиамин, уменьшающие выраженность метаболических нарушений в нерве (бенфотиамин). Существует также большое количество препаратов, действующих на различные механизмы нарушений метаболизма и кровотока в системе микроциркуляции: ингибиторы альдозоредуктазы, γ-лениловая кислота, аналоги простаглицина, фактор роста

нервов, ацетил-L-карнитин, трайкор и многие другие, которые в настоящее время используются при ДПН мало или требуют проведения дополнительных РКИ [15].

В неврологической, терапевтической и хирургической практике широко используется для лечения различных состояний, сопровождающихся ишемией и гипоксией, а следовательно, оксидантным стрессом, препарат Актовегин® («Такеда», Япония) [16–20], который представляет собой высокоочищенный гемодиализат, получаемый методом двойной ультрафильтрации из крови телят. В состав препарата входят более 200 низкомолекулярных соединений (менее 5 000 Да), это исключает попадание опасных частиц, например, таких как прионы. Актовегин® представляет собой смесь природных веществ неорганической (электролиты – натрий, калий, кальций, магний, хлориды, соединения азота) и органической (ацетат, лактат, аминокислоты, гликофинголипиды, инозитолфосфолипосахариды, промежуточные продукты углеводного и жирового обмена, антиоксидантные ферменты, нуклеозиды) природы.

Актовегин® не является классическим препаратом, действующим на конкретный механизм, определяющий клеточную или органную патологию, он обладает плейотропными эффектами. Препарат оказывает инсулиноподобный эффект и стимулирует метаболизм глюкозы, активируя транспорт глюкозы внутрь клетки через белки-переносчики (GLUT1, GLUT4), не взаимодействуя с рецепторами к инсулину, что важно для больных СД 2-го типа с инсулинорезистентностью [21]. Актовегин® увеличивает поглощение тканями кислорода, что повышает устойчивость клеток к гипоксии [22]. В результате поступления кислорода в ткани возрастает образование макроэргических фосфатов (АТФ, АДФ), уменьшается энергетический клеточный дисбаланс. Улучшение кровотока в системе микроциркуляции под действием препарата Актовегин® связано с нормализацией эндотелий-зависимых реакций, что отражает увеличение кислородного метаболизма сосудистой стенки [19]. Антиоксидантный эффект препарата Актовегин® реализуется за счет снижения образования активных форм кислорода. Препарат также регулирует уровень маркеров индукции апоптоза (каспазы-3), обеспечивая тем самым защиту клеток от гибели путем апоптоза [17, 23]. Показано, что у больных с сердечно-сосудистой недостаточностью Актовегин® снижает образование активных форм кислорода, причем эти эффекты носят четкий дозозависимый характер [20]. Актовегин® улучшает проведение возбуждения по чувствительным волокнам и уменьшает апоптоз в волокнах седалищного нерва за счет уменьшения активности PARP (сигнальных полимераз), что подчеркивает влияние препарата на патогенетические механизмы формирования клеточного поражения при СД [24].

Механизмы действия препарата Актовегин® предопределили интерес к его использованию у больных СД, т. к. при этом заболевании клеточная патология связана и с метаболическими нарушениями, и с изменением кровотока в системе микроциркуляции. Основные исследования по оценке его эффективности проведены при диабетическом поражении периферических нервов (ДПН).

Изучено действие таблеток Актовегин® у больных с ДПН в рамках РКИ: одна группа из 35 больных получала плацебо, другая группа из 35 больных – таблетки Актовегин® (по 600 мг 3 раза в день) в течение 24 недель [25]. Улучшение состояния больных в группе лечения препаратом Актовегин® отмечено у большинства пациентов через 8 недель после начала лечения, а оптимальный эффект достигался через 16 недель лечения. Показано достоверное улучшение на фоне лечения препаратом Актовегин® по сравнению с группой плацебо практически всех клинических показателей: расстояния ходьбы без боли, сухожильных рефлексов, поверхностной и глубокой чувствительности ($p < 0,01$). СРВ достоверно ($p < 0,001$) увеличилась в группе лечения по сравнению с группой плацебо.

В рамках открытого исследования Актовегин® применяли для лечения ДПН у 24 больных с СД 1-го и 2-го типов в виде ежедневных инфузий в течение 20 дней [26]. Критериями эффективности служили клинические показатели, данные исследования периферического кровотока и результаты ЭМГ-обследования. Отмечено улучшение клинического состояния больных в виде уменьшения болевого синдрома, улучшения чувствительности и сухожильных рефлексов, увеличения силы мышц. Реовазография показала улучшение кровотока в ногах, а ЭМГ-обследование – увеличение амплитуды М-ответа и СРВ при стимуляции нервов ног.

В исследовании Моргоевой Ф.Э. с соавт. изучена эффективность внутривенной терапии препаратом Актовегин® больных с СД 2-го типа [27]. Исследование показало, что лечение препаратом Актовегин® приводит у больных СД 2-го типа к регрессу клинических проявлений ДПН, что подтверждалось как уменьшением субъективных симптомов, так и улучшением объективных показателей функционального состояния периферических нервов (ЭМГ и количественное сенсорное тестирование). Несмотря на то что все исследования клинической эффективности препарата Актовегин® при ДПН показали целесообразность его использования, требовалось проведение масштабного контролируемого исследования с большим числом больных в группе лечения и группе плацебо.

Так, в 2009 г. опубликованы результаты крупного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по изучению клинической эффективности и безопасности препарата Актовегин® у больных СД 2-го типа с ДПН, которое проводилось в 26 клинических центрах России, Украины, Казахстана и включало 567 больных [30]. Пациенты были рандомизированы на две группы и получали сначала 20 внутривенных инфузий препарата Актовегин® (250 мл 20%-ного раствора) или плацебо, а затем в течение 140 дней Актовегин® или плацебо по 600 мг 3 раза в день в виде пероральной формы. Первичными критериями эффективности препарата в исследовании были шкала TSS и порог вибрационной чувствительности, который определялся биотензиометром. Вторичными критериями эффективности служили шкала NIS-LL и показатели качества жизни. Наилучшие результаты отмечены в отношении неприятных ощущений у больных в ногах, причем достоверное улучшение

Таблица 2. Изменения ключевых показателей к концу исследования [30]

	Актовегин® n = 276	Плацебо n = 276	Разница (95% доверительный интервал)	P
Оценка по шкале TSS	-5,5 ± 2,6	-4,7 ± 2,9	-0,86 (-1,22, -0,50)	< 0,0001
«Стреляющая» боль	-1,2 ± 1,2	-1,0 ± 1,2	-0,20 (-0,32, -0,08)	0,0015
Жгучая боль	-1,5 ± 1,1	-1,3 ± 1,2	-0,26 (-0,38, -0,14)	< 0,0001
Парестезия	-1,3 ± 1,1	-1,2 ± 1,1	-0,21 (-0,33, -0,09)	0,0007
Онемение	-1,4 ± 1,1	-1,2 ± 1,1	-0,24 (-0,38, -0,10)	0,0010
Порог вибрационной чувствительности	-3,6 ± 4,5	-2,9 ± 4,7	-5% (-9%, -1%)	0,017
Сенсорная функция по шкале NIS-LL	-2,1 ± 2,1	-1,7 ± 2,1	-0,38 (-0,64, -0,12)	0,0045
Психическое здоровье по опроснику SF-36	5,5 ± 10,6	3,8 ± 10,1	1,53 (0,17, 2,88)	0,027

отмечалось как по суммарной оценке всех симптомов, так и в отношении каждого конкретного симптома (табл. 2). Выявлено достоверное уменьшение сенсорного неврологического дефицита. Уменьшение порога вибрационной чувствительности было высокодостоверным при использовании препарата Актовегин® по сравнению с плацебо и составило 3,5 балла, что может иметь большое прогностическое значение. Так, в мультицентровом исследовании Abbott A. и соавт. были получены свидетельства того, что увеличение порога вибрационной чувствительности на 1 единицу (1 балл) увеличивает риск развития первой язвы стопы на 5,6% [28]. Таким образом, полученный эффект препарата Актовегин® может свидетельствовать о его потенциальном влиянии на предупреждение развития язв стопы. Также в течение всего исследования проводилось определение уровня глюкозы натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c). Результаты свидетельствуют о том, что эффективность лечения связана с действием препарата, а не с изменением контроля СД. Показано значимое улучшение качества жизни (по шкале психического здоровья) в группе препарата Актовегин® по сравнению с плацебо. Отмечено, что группы пациентов, получавших Актовегин® и плацебо, имели сравнимый профиль безопасности [29, 30]. Проведенные исследования позволяют считать, что Актовегин® может быть использован для лечения ДПН у больных со 2-й стадией ДПН, т. к. больные именно с этой стадией ДПН включались во все открытые исследования и РКИ.

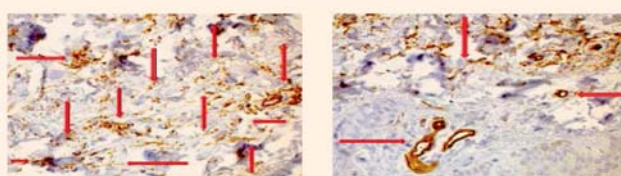
Все РКИ по изучению эффективности и безопасности различных лекарственных препаратов при ДПН проведены на когортах больных с симптомной диабетической полиневропатией – 2-я стадия ДПН, т. к. основой анализа были изменения по шкалам TSS и NIS-LL, т. е. сенсорной симптоматики и неврологического дефицита. Вместе с тем основная масса больных СД, по данным изучения распространенности ДПН, имеет субклиническую форму как при 1-м, так и при 2-м типе сахарного диабета.

Практически полное отсутствие данных по изучению состояния периферической нервной системы при лечении препаратами различных фармакологических групп у больных с субклинической формой ДПН связано с тем, что стандартных конечных точек эффективности лечения (жалобы и неврологический дефицит) у этих больных нет.

Нами проведено исследование эффективности применения препарата Актовегин® при субклинической форме ДПН у 30 больных СД 2-го типа в возрасте 57,6 ± 6,8 лет, 24 женщин и 6 мужчин, средний ИМТ – 33,6 кг/м² и средней длительностью СД 2,3 ± 2,3 лет, не имевших артериальной гипертензии (126 ± 13/76 ± 10) и гиперлипидемии, средний HbA1c – 6,5 ± 0,5%. Наличие ДПН подтверждено при ЭМГ-обследовании – изменения не менее 2 показателей в 2 и более двигательных и чувствительных периферических нервах ног. Всем больным проводилось исследование состояния микроциркуляции в ногтевом ложе второго пальца кисти на компьютерном капилляроскопе GY-0,04 (Россия). Для исследования состояния тонких волокон и сосудистого обеспечения кожи проводили панч-биопсию кожи голени для иммуногистохимического анализа плотности нервных волокон (маркер PGP 9,5) в эпидермисе и дерме, а также анализ содержания эндотелия в дерме (маркер CD 34). Контролем служили биоптаты, взятые у 10 здоровых волонтеров того же возраста. Выявлена достоверно большая плотность нервных волокон у здоровых волонтеров в биоптатах кожи по сравнению с больными СД 2-го типа с субклинической ДПН и снижение содержания структур эндотелия в коже у обследованных больных (рис. 4) (p < 0,05).

Обследование больных проводилось до и после курса лечения препаратом Актовегин® (10 инфузий 250,0 мл 20%-ного раствора и затем прием таблеток Актовегин® в дозе 200 мг 3 раза в день в течение 5 месяцев). В группе больных с субклинической ДПН после лечения препаратом Актовегин® в повторном биоптате определялось достоверное (p < 0,05) увеличение плотности нервных волокон [31], а также содержание эндотелиальных структур. После лечения препаратом Актовегин® отмечено достоверное улучшение основных характеристик капиллярного кровотока, в основном отражающих реологические свойства крови.

Кроме того, отмечено улучшение функционального состояния периферических нервов после лечения препаратом Актовегин® (табл. 3).

Рисунок 4. Сосудистый маркер типа CD34**Здоровый волонтер****Пациент с сахарным диабетом**

По сравнению со здоровым добровольцем у пациента с СД2 количество фибробластов и макрофагов в препарате резко снижено, степень выраженности ангиогенеза минимальная

Таблица 3. Сравнение ЭМГ пациентов до и после лечения

Исследуемые параметры	До лечения n = 30	После лечения n = 30
N.peroneus амплитуда М-ответа (n > 3,5 мВ)	5,0 ± 7,7	5,0 ± 7,4
N.peroneus CPB (n > 40 м/с)	46,0 ± 1,0	47,0 ± 1,2
N.peroneus резидуальная латентность (n < 3,0 мс)	2,42 ± 0,5	2,20 ± 0,5
N.tibialis амплитуда М ответа (n > 3,5 мВ)	5,8 ± 1,8	6,7 ± 1,5
N.tibialis CPB (n > 40 м/с)	43,0 ± 1,6	45,0 ± 1,1
N.tibialis резидуальная латентность (n < 3,0 мс)	1,8 ± 0,5	1,7 ± 0,1
N.suralis амплитуда S-ответа (n > 5,0 мкВ)	4,0 ± 6,0	7,0 ± 14,8
N.suralis CPB (n > 40 м/с)	40,6 ± 15,0	48 ± 12,0

По результатам t-тестов сравнения средних в группах до и после лечения препаратом Актовегин® обнаружены достоверные различия в показателях CPB ($p = 0,03$) и РЛ ($p = 0,01$) для малоберцового нерва, амплитуды М-ответа

($p = 0,01$) и CPB ($p = 0,02$) для большеберцового нерва, амплитуды S-ответа ($p = 0,002$) и CPB ($p = 0,01$) для икроножного нерва.

С клинической и патофизиологической точки зрения не вызывает сомнения, что обладающий антигипоксическим и антиоксидантным действием Актовегин® может широко применяться при столь распространенном неврологическом осложнении СД как диабетическая полиневропатия. Особый интерес представляет его возможность влиять на состояние периферических нервов при субклинической форме ДПН, когда имеется только изменение морфологических и электрофизиологических характеристик периферических нервов, но еще не сформирована клиника диабетической полиневропатии. Число больных СД во всем мире стремительно увеличивается, сахарный диабет 2-го типа «молодеет», а лечение, как правило, назначается на фоне уже сформированного довольно выраженного поражения периферических нервов. Исследование эффективности лечения препаратом Актовегин® на стадии субклинической диабетической полиневропатии открывает новые перспективы для предотвращения инвалидизации больных.



ЛИТЕРАТУРА

- Шестакова М.В., Чазова И.Е., Шестакова Е.А. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Сахарный диабет*, 2016, 19(1): 24-29.
- Karabouta Z, Barnett S, Shield JP et al. Peripheral neuropathy is an early complication of type 2 diabetes in adolescence. *Pediatr Diabet*, 2008, 9: 110-4.
- IDF Diabetes Atlas – 4th ed., 2009.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*, 2015, 18(3): 5-23.
- Nikitin AG, Chudakova DA, Strokov IA et al. Leu54Phe and Val762Ala polymorphisms in the poly(ADP-ribose)polymerase-1 gene are associated with diabetic polyneuropathy in Russian type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 79(3): 446-452.
- Babizhayev MA, Strokov IA, Nosikov VV et al. The role of oxidative stress in diabetic neuropathy: generation of free radical species in the glucation reaction and gene polymorphisms encoding antioxidant enzymes to genetic susceptibility to diabetic neuropathy in population of type I diabetic patients. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(3): 1425-1443.
- Dyck PJ, Davis JL, Litchy WJ et al. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology*, 1997, 49: 229-239.
- Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicenter randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*, 1995, 38: 1425-1433.
- Dyck PJ, Dyck PJ. Diabetic polyneuropathy. In Dyck PJ, Thomas PK ed. "Diabetic polyneuropathy", 2nd ed, Philadelphia, Pa: W.B. Saunders, 1999: 255-278.
- Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*, 2010, 33(10): 2285-2293.
- Show JE, Zimmet PZ, Gries et al. Epidemiology of diabetic neuropathy. In Greis F.A. et al (eds). *Textbook of diabetic neuropathy*. Stuttgart/New York: Thieme. 2003: 64-82.
- Строков И.А., Мельниченко Г.А., Альбекова Ж.С., Зилов А.В., Ахмеджанова Л.Т. Распространенность и факторы риска развития диабетической полиневропатии у стационарных больных сахарным диабетом 1-го типа. *Нервно-мышечные болезни*, 2012, 1: 25-31.
- Ziegler D, Papanas N, Zhivov A et al. Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes*, 2014, 63(7): 2454-2463.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes*, 2005, 54: 1615-1625.
- Ziegler D. Современные принципы ведения больных с диабетической полиневропатией. *Нервно-мышечные болезни*, 2012, 2: 3-19.
- Кунц Г., Шуман Г. Использование актовегина при умеренно выраженной деменции: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования. *Неврологический журнал*, 2004, 1: 40-44.
- Machicao F, Muresanu DF, Hundsberger H, Pflüger M, Guekt A. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci*, 2012, 322(1): 222-227.
- Чугунов А.В., Камчатнов П.Р., Кабанов А.А. и др. Возможности метаболической терапии у больных с хроническими расстройствами мозгового кровообращения. *Consilium medicum*, 2006, 2.
- Учкин И.Г., Зудин А.М., Багдасарян А.Г. и др. Влияние фармакотерапии хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей на состояние микрососудистого русла. *Эффективная фармакотерапия*, 2015, 23: 42-51.
- Асташкин Е.И., Глейзер М.Г. и др. Актовегин снижает уровень радикалов кислорода в образцах цельной крови пациентов с сердечной недостаточностью и подавляет развитие некроза перевиваемых нейронов человека линии SK-N-SH. *Доклады Академии наук*, 2013, 448(2): 232-235.
- Jacob S, Dietze GJ, Machicao F et al. Improvement of glucose metabolism in patients with type II diabetes after treatment with hemodialysate. *Arzneimittelforschung*, 1996, 3: 269-272.
- Reichel H, Weiss C, Leichtweiss HP. The effects of a blood extract on the oxygen uptake of isolated artificially perfused kidneys and skeletal muscles in rats. *Arzneim-Forsch*, 1965, 15: 756-757.
- Elmlinger MW, Kriebel M, Ziegler D. Neuroprotective and antioxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro. *Neuromolecular Med*, 2011, 13(4): 266-274.
- Dieckmann A, Kriebel M, Andriambeloson E et al. 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, 120(3): 132-138.
- Jansen W, Beck E. Лечение диабетической полинейропатии. Контролируемое двойное слепое исследование. В сб. «Опыт клинического применения актовегина в эндокринологии». М., 2005: 11-20.
- Яворская В.А., Егоркина О.В., Машкин О.Н. и др. Клинический опыт применения Актовегина при диабетической полинейропатии. В сб. «Опыт клинического применения Актовегина в эндокринологии». М. 2005: 27-30.
- Моргоева Ф.Э., Аметов А., Строков И.А. Диабетическая энцефалопатия и полиневропатия: терапевтические возможности Актовегина. *ПМЖ*, 2005, 6: 302-304.
- Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJ. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care*, 1998, 21(7): 1071-5.
- Строков И.А. Результаты плацебо-контролируемого многоцентрового исследования «Актовегин по сравнению с плацебо у пациентов с диабетической полиневропатией». *Атмосфера. Нервные болезни*, 2009, 4: 17-21.
- Ziegler D, Movsesyan L, Mankovsky B, Gurieva I, Zhangentkhan A, Strokov I. Treatment of symptomatic polyneuropathy with Actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2009, 32(8): 1479-1484.
- Строков И.А., Фокина Ф.С., Зилов Ф.В. Актовегин в лечении неврологических осложнений сахарного диабета. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*, 2015, 43(5): 20-27.