

## КОРРЕКЦИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Шутеева Т.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, e-mail: shuteeva@list.ru

Одним из самых тяжелых заболеваний, осложняющих течение сахарного диабета (СД), является диабетическая нейропатия (ДН), встречающаяся у 30-90% пациентов (по разным источникам), вероятность развития которой повышается с увеличением стажа и тяжести заболевания. Целью исследования явилось определение возможности использования келтикана как метаболического средства у больных с диабетической нейропатией на фоне традиционной терапии; оценить его переносимость. Обследовано 50 пациентов с диагнозом диабетическая нейропатия, 30 из которых (основная группа) получали в течение 40 дней келтикан в дозе 1 капсула в сутки. Контрольная группа была представлена 20 пациентами. Обе группы получали комплексную терапию, включающую сахароснижающие средства, препараты альфа-липоевой кислоты, вазоактивные препараты. Пациенты соответствовали по возрасту, особенностям жалоб, результатам клинического, инструментального и нейропсихологического обследований. Отмечено уменьшение нейропатической боли, улучшение общего состояния в группе получавших наряду с базовой терапией келтикан. Применение келтикана в составе комплексного лечения способствовало уменьшению клинических проявлений заболевания. При этом не было отмечено аллергических реакций, негативных влияний на субъективное состояние пациентов, обострения сопутствующей патологии. Келтикан может быть рекомендован в качестве политропного средства в составе комплексной терапии диабетической нейропатии.

Ключевые слова: диабетическая нейропатия, нейропатическая боль, келтикан.

## CORRECTION OF PAIN SYNDROME IN DIABETIC NEUROPATHY: A MODERN VIEW OF THE PROBLEM

Shuteeva T.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FGBOU VO "Kursk State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Kursk, e-mail: shuteeva@list.ru

One of the most serious diseases complicating the course of diabetes mellitus is diabetic neuropathy (DV), occurring in 30% to 90% of patients (according to different sources), the probability of which increases with the increase in length of service and the severity of the disease. The aim of the study was to determine the possibility of using keltican as a metabolic agent in patients with diabetic neuropathy on the background of traditional therapy; assess its tolerability. A total of 50 patients with diabetic neuropathy were examined, 30 of whom (the main group) received Keltican at a dose of 1 capsule per day for 40 days. The control group was represented by 20 patients. Both groups received complex therapy, including hypoglycemic agents, preparations of alpha-lipoic acid, vasoactive drugs. Patients matched each other by age, the characteristics of complaints, the results of clinical, instrumental and neuropsychological examinations. There was a decrease in neuropathic pain, improvement in the general condition in the group, along with the basic therapy, Keltikan. The use of keltic in the complex treatment helped to reduce the clinical manifestations of the disease. In this case, there were no allergic reactions, negative effects on the subjective state of patients, exacerbation of concomitant pathology. Keltikan can be recommended as a polytropic agent in the complex treatment of diabetic neuropathy.

Keywords: diabetic neuropathy, neuropathic pain, Keltikan.

По последним данным ВОЗ, во всем мире возрастает количество пациентов, страдающих сахарным диабетом. СД увеличивает риск сердечно-сосудистых нарушений. Одним из самых тяжелых заболеваний, осложняющих течение СД, является диабетическая нейропатия, встречающейся у 30-90% пациентов (по разным источникам). Вероятность развития данного осложнения повышается с увеличением стажа и тяжести заболевания [1]. Кроме того, ДН существенно снижает качественные показатели жизни пациента,

способствует быстрой инвалидизации, значительно ухудшает физическое, психическое и социальное здоровье [2-4].

Нервная ткань чрезвычайно чувствительна к повышению гликемического профиля. Повышенная гликемия лежит в основе функциональных нарушений различных отделов нервной системы при СД [1; 2]. Причем значительные колебания концентрации уровня глюкозы с подъемом до очень высоких критических показателей носят большой деструктивный характер, чем постоянный повышенный уровень глюкозы в крови. Метаболизация глюкозы в нервной ткани происходит по градиенту концентрации и не определяется уровнем инсулина [2; 3]. Исходя из этого нервная ткань, как инсулиннезависимая, не может уменьшить поступление глюкозы в случае гипергликемии. При хроническом повышении глюкозы в крови включают активность другие альтернативные пути метаболизма глюкозы (полиоловый, гексозаминовый, путь протеинкиназы С), что способствует развитию сосудисто-метаболических нарушений, которые, изначально являясь функционально обратимыми, впоследствии способствуют грубой дегенерации и демиелинизирующим изменениям нервного волокна, развитию эндотелиальной дисфункции, что порождает тяжелые поражения нервной ткани [2; 3].

По теории сосудистых расстройств в основе развития нейропатии при СД лежат микрососудистые поражения [5]. Микроангиопатия при сахарном диабете проявляется микротромботическими осложнениями и стойкими спастическими феноменами капилляров, которые способствуют развитию дегенеративно-ишемических поражений нервных волокон. В основе патологических нарушений лежит эндотелиальная дисфункция, приводящая сразу к многообразным повреждающим воздействиям [6]. Гипергликемия различными путями (прямым и опосредованным) через механизмы эндотелиальной дисфункции способствует существенным нарушениям в формировании коагуляционного гомеостаза за счет увеличения прокоагулянтной активности плазмы [7]. Нарушение кровотока способствует ишемии и гипоксии, что приводит к увеличению активности бета-2 подтипа протеинкиназы С, которая токсично воздействует на процессы аксонального транспорта [7]. Существенным моментом в патоморфозе ДН являются истончение и дегенеративные изменения миелинизированных волокон, диффузные или локальные участки демиелинизации [7].

Для ДН характерен симметричный характер расстройств. Дистальное нарушение иннервации развивается в первую очередь в ногах, и сенсорные расстройства преобладают над двигательными. Клинические проявления диабетической нейропатии могут проявиться через 5-10 лет от начала гипергликемии [7; 8]. Дегенерация аксонов периферических нервов приводит к нарушениям чувствительности, понижению или полному исчезновению рефлексов, формированию слабости мышц и развитию на поздних стадиях заболевания

типичных трофических язв стоп [7; 8]. Болевые проявления при диабетической нейропатии сопровождаются онемением в стопах и голенях, усиливаются в ночное время. Вместе с этим могут возникать жгучие, стреляющие, колющие боли достаточно высокой интенсивности.

Важным аспектом лечения ДН является коррекция уровня глюкозы. Адекватный контроль гликемии способствует предотвращению или значительному снижению риска формирования и прогрессивного развития хронических осложнений у пациентов с СД [9]. Медикаментозная коррекция гипергликемии осуществляется с помощью сахароснижающих средств и направлена на стабилизацию индивидуально соответствующих метаболических значений. Характер индивидуальной терапии заболевания определяется возрастным аспектом пациента, масштабами осложнений сахарного диабета и риска развития тяжелой гипогликемии [9]. Для этиопатогенетической терапии ДН успешно применяют альфа-липоевую кислоту, основными препаратами для лечения болевого синдрома при ДН являются антиконвульсанты, антидепрессанты. Вместе с тем сложность и полиморфность патогенеза ДН способствует разработке разнообразных способов лечебного воздействия включая медикаментозную коррекцию, способствующую улучшению процессов метаболизма в тканях нервной системы [3; 9]. На протяжении длительного времени для лечения проявлений диабетической нейропатии используют витамины группы В, которые снижают негативные влияния повышенного содержания глюкозы и продуктов ее метаболизма в тканях нервной системы [9]. Витамины группы В обладают мощными нейротропным и анальгетическим эффектами, ускоряют регенеративные процессы. В последнее время для симптоматического лечения диабетической полинейропатии применяется препарат келтикан. Келтикан комплекс содержит биогенный элемент уридинмонофосфат, фолиевую кислоту, витамин В<sub>12</sub>. Одним из новых направлений в лечении периферической нейропатии является применение физиологических пиримидиновых нуклеотидов. Действия уридина носят многокомпонентный характер и включают механизмы, направленные на восстановление структуры и профилактику дальнейших дегенеративных изменений периферической нервной системы. Характер воздействия уридина определяется двумя основными путями: внутри- и внеклеточным. Общеизвестно, что только нуклеозиды (цитидин, уридин), но не нуклеотиды (их фосфорилированные формы), проникают через биологические мембраны [10; 11].

Внутри нервной клетки уридин частично аминирован, в результате чего образуется цитидин. Оставшийся свободный уридин и вновь образованный цитидин ложатся в основу синтеза ДНК и РНК, увеличивая активность процессов транскрипции и трансляции. Им также отводится существенная роль в биосинтезе таких составляющих мембранных компонентов, как фосфолипиды, гликолипиды и гликопротеины. Эти вещества определяются

в высоких концентрациях в периферических нервных волокнах, и им отводится важная роль в образовании и созревании аксонов и миелиновой оболочки. В дополнение к их внутриклеточным механизмам воздействия пиримидиновые нуклеотиды также существенно влияют на нервную систему, активируя рецепторы P2Y в мембранах нейронов. По результатам недавних фундаментальных [10; 11] исследований, это способствует пролиферации шванновских клеток, миграции и адгезии к аксону поврежденного нерва [8; 10; 11]. Кроме того, витамин В<sub>12</sub> и фолиевая кислота потенцируют положительные механизмы работы уридина.

Многообразные клинические и патоморфологические исследования показали, что при поражениях периферических нервов, вызванных различными неблагоприятными механизмами, увеличивается потребность в пиримидиновых нуклеотидах, таких как уридинмонофосфат. Поэтому его попадание в человеческий организм очень существенно для регенерационных и восстановительных процессов. Метаболизация уридинмонофосфата обеспечивает восстановление нейронных клеточных мембран, а также доставку адекватного запаса ферментов к пораженным клеткам.

Витамины группы В являются важной составляющей в лечении диабетической нейропатии. Они активируют генетически заложенные процессы регенерации структуры и восстановления поврежденных функций нервных волокон, обеспечивают защиту от различных повреждающих агентов (например, оксидантного стресса), улучшают проведение нервного импульса, уменьшают болевые ощущения. Все эти механизмы способствуют уменьшению нейропатических проявлений и коррекции неврологического дефицита. Все витамины группы В обеспечивают нейротрофические эффекты и нейромодуляцию. Но каждый из них представляет собой незаменимую составляющую лечения, так как несет ответственность за конкретные функции и действует на соответствующие этапы патогенеза нейропатии [7; 8].

Фолиевая кислота и витамин В<sub>12</sub> занимают важное место в процессах метаболизма нейронов (белковый обмен, миелинизация), а также профилактируют и уменьшают проявления микроангиопатий. Витамин В<sub>12</sub> способствует процессам регенерации нервной ткани через активацию синтеза липопротеинов, которые необходимы для синтеза клеточных мембран и процессов миелинизации. Также действие витаминов группы В на центральную нервную систему осуществляется через метаболизацию  $\gamma$ -аминомасляной кислоты и серотонина, и это способствует развитию анальгетического эффекта [6]. Келтикан комплекс активирует собственные восстановительные процессы в организме [8].

**Цель:** определить возможности использования келтикана как метаболического средства у больных, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, осложненным диабетической

нейропатией, на фоне традиционной терапии, включающей препараты альфа-липоевой кислоты, вазоактивные и сахароснижающие средства; оценить его переносимость.

### **Материалы и методы**

Исследование выполнено на 2 группах пациентов с ДН дистального типа. Все они страдали диабетом 2-го типа. Основная группа составила 30 человек (16 женщин и 14 мужчин), контрольная - 20 человек (10 мужчин и 10 женщин) в возрастной категории от 48 до 62 лет. Все они были сопоставимы по характеру жалоб (жгучие, стреляющие боли в стопах, онемение, парестезии, судороги в голени, судороги и жжение усиливались в ночное время), длительности течения заболевания и характеру терапии диабета, также по сопутствующей соматической патологии.

В обеих группах пациенты ежедневно оценивали уровень глюкозы натощак. Пациенты основной группы получали келтикан в дозе 1 капсула в день в течение 40 дней на фоне традиционной терапии, включающей препараты альфа-липоевой кислоты, сосудистые и сахароснижающие средства. Пациенты контрольной группы получали только обычную традиционную терапию указанными выше лекарственными средствами, келтикан не назначался. Состояние пациентов оценивалось до начала исследования и через 40 дней после начала лечения. Исследование проводилось на условиях информированного согласия.

Методы диагностики включали:

- клиническое обследование с использованием опроса (жалобы), оценку соматического и неврологического статусов;
- оценку выраженности нейропатического компонента боли по опроснику для диагностики нейропатической боли DN4;
- оценку выраженности болевого синдрома с помощью шкалы ВАШ;
- оценку качества жизни с помощью русской версии опросника EQ-5D.

Статистическая обработка проводилась с помощью комплекса статистических программ Statistica 6.0 с использованием критерия Манна-Уитни для 2 не связанных выборок.

### **Результаты**

На фоне лечения пациенты обеих групп отмечали уменьшение боли и улучшение субъективного состояния. Существенных сдвигов в показателях соматического и неврологического статусов не произошло. Пациенты обеих групп соответствовали по степени выраженности болевых проявлений. На фоне лечения отмечалась положительная динамика по данному показателю, но в группе пациентов, получавших келтикан, выраженность положительных сдвигов была в большей степени (табл. 1).

Средний балл по опроснику DN4 до и после лечения

Баллы	Основная до лечения	Группа после лечения	Контрольная до лечения	Группа после лечения
	7,3±1,3	5,4±1,1*	7,2±1,2	6,1±1,3*

\*P<0,05.

На фоне лечения отмечалось уменьшение интенсивности показателей болевых ощущений в обеих группах, что нашло отражение в положительной динамике показателей по опроснику DN4.

После лечения в обеих группах было отмечено достоверное улучшение количественных и качественных характеристик нейропатической боли (табл. 2).

Таблица 2

Выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ и его отдельных характеристик до и после лечения

Показатель	Основная до лечения	Группа после лечения	Контрольная до лечения	Группа после лечения
Интенсивность боли	6,7 ±1,2	3,1±1,3**	6,5±1,2	4,8±1,2*
Жжение	6,8±1,3	3,6±1,2*	6,6±1,3	4,4±1,3
Колющие боли	6,6±1,1	3,2±1,1	6,7±1,2	4,5±1,2*
Болезненные судороги	7,1±1,3	3,1±1,2**	6,7±1,3	4,6±1,3

\*P<0,05, \*\*P<0,001.

При анализе отдельных характеристик боли по шкале ВАШ (табл. 2) до лечения отмечались особо выраженные жжение, колющие боли, болезненные судороги в икроножных мышцах в обеих группах. На фоне проводимой терапии выраженность симптомов уменьшалась в обеих группах, но в группе келтикана более существенно.

Практически все пациенты отмечали наличие разнообразных расстройств по аспектам привычной повседневной деятельности, ухода за собой, подвижности, боли и дискомфорта, психоэмоциональной сферы по всем подшкалам опросника EQ-5D, отражающего качество жизни пациента. Наиболее выраженные нарушения были связаны с болью и дискомфортом. По этим параметрам на фоне лечения с использованием келтикана произошли положительные сдвиги в состоянии пациентов, значительное улучшение произошло и в части состояния здоровья пациента (сегодня). Помимо снижения выраженности боли в

течение дня прием препарата также привел к улучшению качественных характеристик жизни, уменьшению тревожно-депрессивных расстройств. Пациенты при заполнении опросника отмечали увеличение объема повседневной работы, активизацию участия в делах семьи, возвращение к различным видам досуга, хобби.

Пациенты обеих групп получали комплексное лечение, в состав которого входили сахароснижающие, сосудистые лекарственные средства, препараты альфа-липоевой кислоты. У пациентов группы келтикана не было сообщений о его непереносимости и данных о межлекарственных взаимодействиях.

### **Заключение и выводы**

Проведенное исследование по шкалам и опросникам, отражающим уровень выраженности нейропатической боли и ее интенсивности и качественных показателей жизни пациентов, показало существенный лечебный эффект препарата келтикан для лечения диабетической нейропатии. Позитивный регресс параметров нейропатического синдрома на фоне приема келтикана способствовал улучшению качества жизни пациентов, уменьшению тревожно-депрессивных расстройств. Применение келтикана в составе комплексного лечения способствовало уменьшению клинических проявлений заболевания. При этом не было отмечено аллергических реакций, негативных влияний на субъективное состояние пациентов, обострения сопутствующей патологии. В рутинной ежедневной лечебной практике келтикан показал необходимость и целесообразность включения его в состав комплексной терапии пациентов с диабетической нейропатией. Существенным фактором является возможность его гибкого использования, низкого профиля побочных проявлений, возможности комбинации с другими лекарственными средствами. Применение келтикана в терапевтических дозировках с учетом его механизмов действия, результатов клинических наблюдений может быть эффективно использовано при лечении диабетической нейропатии как в качестве патогенетического средства, направленного на коррекцию этиопатологических процессов, способствующих развитию симптомов заболевания, так и в составе симптоматического и восстановительного лечения. Включение этого препарата в состав комплексной медикаментозной коррекции проявлений ДН будет способствовать повышению эффективности и безопасности лекарственной терапии.

Келтикан может быть рекомендован в качестве политропного средства в составе комплексной терапии диабетической нейропатии. Рекомендованная дозировка – 1 капсула в день. Курс – 40 дней.

## Список литературы

1. Усанова Е.А., Чаусова С.В., Гуревич К.Г., Арутюнова Е.Э. Исследование функциональной активности полиморфно-ядерных лейкоцитов крови у пациентов с гнойно-воспалительными осложнениями при сахарном диабете 2-го типа // Человек и его здоровье: Курский научно-практический вестник. – 2017. – № 2. – С. 5-10.
2. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В. Глюкованс – высокоэффективная комбинация метформина и глибенкламида в одной таблетке // РМЖ. - 2008. - № 15. - С. 1017-1024.
3. Бирюкова Е.В. Нейромультивит в комплексной терапии нейропатии // РМЖ. - 2015. - № 2. - С. 100-102.
4. Логачева Е.А., Гриднев М.А., Шутеева Т.В. Проблемы коррекции тревожно-депрессивных и болевых проявлений диабетической полинейропатии // Сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 83-летию Курского государственного медицинского университета. – Курск, 2018. - С. 33-37.
5. Строков И.А., Баринов А.Н., Новосадова М.В. и др. Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии // Неврологический журнал. - 2000. – № 5. - С. 14-19.
6. Топчий Н.В., Топорков А.С., Денисова Н.В. Полиневропатии в работе врача общей практики – возможности диагностики, профилактики и коррекции // РМЖ. - 2015. - № 16. - С. 946-957.
7. Садырин А.В., Карпова М.И., Долганов М.В. Диабетическая полинейропатия: вопросы патогенеза и возможности лечения // РМЖ. - 2016. - № 1. - С. 47-50.
8. Панькив В.И. Новый подход к лечению поражений периферических нервов с помощью пиримидиновых нуклеотидов // Международный эндокринологический журнал. - 2006. - № 3 (5). - С. 17-23.
9. Еременко Н.Н., Ших Е.В., Махова А.А. Место витаминов группы В и липоевой кислоты в фармакотерапии полинейропатий // РМЖ. - 2015. - № 12. - С. 674-679.
10. Данилов А.Б., Монтеро Дж. Новые возможности управления болью: обзор // Эффективная фармакотерапия. - 2016. - № 1. - С. 46-50.
11. Данилов А.Б., Монтеро Дж. Роль нуклеотидов в лечении периферических нейропатий: обзор // Manage pain. - 2015. - № 4. - С. 33-38.