

## **Применение актовегина в лечении диабетической полинейропатии и профилактике синдрома диабетической стопы у больных хирургического профиля с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией**

И.П.ГОРШКОВ, В.И.ЗОЛОЕДОВ, А.П.ВОЛЫНКИНА

### **Actovegin application in treatment of diabetic polyneuropathy and preventive maintenance of diabetic foot syndrome in surgical patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension**

I.P.GORSHKOV, V.I.ZOLOEDOV, A.P.VOLYNKINA

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко

На базе МУЗ ГО г. Воронеж «ГКБ СМП №10» у больных сахарным диабетом 2 типа с диабетической полинейропатией и артериальной гипертензией обнаружено повышение общей оксидативной и снижение общей антиоксидантной способности с увеличением уровня антител к окисленным ЛПНП. Установлены антиоксидантное и антигипоксантное действия актовегина в дозе 400 мг в сутки у данной категории больных. Выявлено, что актовегин оказывает корригирующее воздействие на параметры оксидативного стресса и способствует уменьшению клинических проявлений диабетической полинейропатии и профилактике синдрома диабетической стопы.

*Ключевые слова: диабетическая полинейропатия, перокисное окисление липидов, актовегин, оксидативный стресс, синдром диабетической стопы*

On the basis of the Voronezh municipal hospital of the first help №10 in type 2 diabetes mellitus patients with diabetic polyneuropathy and arterial hypertension total oxidative capacity increase, LDLc oxidized antibodies enhanced level and total antioxidative capacity deficiency were revealed. Antioxidative and antihypoxemic action caused by actovegin in 400 mg daily dose in diabetic patients are established. We observed that actovegin indication produces corrective influence on lipid peroxidation parameters and promotes improvement of diabetic polyneuropathy clinical implications preventive maintenance of diabetic foot syndrome.

*Key words: diabetic polyneuropathy, lipid peroxidation, actovegin, oxidative stress, diabetic foot syndrome*

Сахарный диабет (СД) представляет собой наиболее распространённое заболевание органов эндокринной системы, сопровождающееся развитием хронических осложнений: ангио- и нейропатии, влияющих на качество жизни больных и нередко приводящих к стойкой утрате нетрудоспособности [2, 11, 19]. Наиболее распространённым хроническим осложнением СД 2 типа является диабетическая полинейропатия (ДПН) [1, 2, 11]. По современным представлениям, клинические проявления ДПН наблюдаются более чем у половины больных СД. Частота поражения нервной системы зависит как от степени компенсации углеводного обмена, так и от индуцированного гипергликемией и цитокинами оксидативного стресса (ОС) [6, 10, 17].

В развитии ДПН можно выделить 6 основных патогенетических концепций: сосудистая гипотеза (повреждение vasa nervorum), активация полиолового шунта с недостаточностью миоино-

зитола, неферментативное гликирование белков, ОС, дефицит факторов роста нервов, иммунологическая гипотеза [11, 17]. Одним из универсальных путей развития ДПН является ОС, представляющий дисбаланс между прооксидантами и антиоксидантными системами защиты (АОСЗ), ведущий к прогрессированию сосудистых и неврологических осложнений СД 2 типа и развитию синдрома диабетической стопы (СДС) [3-7, 12, 17]. Уменьшение эндоневрального кровотока способствует развитию ишемии аксонов периферических нервов и потенцирует перекисное окисление липидов (ПОЛ). Дезактивация супероксиддисмутазы (СОД) вызывает дефицит NO и одновременный избыток пероксинитрита, содействующих прогрессированию дисфункции аксонов нейронов и эндотелия сосудов [10-12, 17]. ДПН часто предшествует развитию СДС, определяемого как комплекс анатомо-функциональных изменений стопы у больного СД, связанного с ДПН, анги-

опатией, остеоартропатией, на фоне которых развиваются гнойно-некротические процессы, требующие хирургического лечения. С 1991 г. принято выделение нейропатической (без или с остеоартропатией), ишемической и нейроишемической форм СДС [1, 2, 5, 8]. В последнее время ишемическую форму как отдельную не выделяют, относя ее к нейроишемической из-за наличия ДПН. Кроме того, как отдельную выделяют нейроостеоартропатическую форму [1, 8]. Развитие гнойно-некротических процессов на фоне СДС в 50-75% случаев приводит к ампутации. Одним из ведущих факторов риска СДС является ДПН и поражение периферических сосудов [1, 5, 8], что определяет важность лечения ДПН.

Действие препаратов с антиоксидантными свойствами, таких как актовегин, направлено на усиление окисления глюкозы, что увеличивает синтез АТФ и нейтрализацию свободных радикалов [3, 4, 6, 19]. Влияние гемодиализата и инсулина на клетки различно, т. к. актовегин не вызывает фосфорилирования рецепторов инсулина, что позволяет предположить его влияние на пострецепторные компоненты инсулинового каскада, прежде всего, вследствие увеличения количества и активности ГЛЮТ-4 [3-7, 14, 16, 19]. Убедительно показано, что на фоне ОС при ДПН и СДС дополнительную роль играет недостаток макроэргов и факторов роста нервов. Нарастание ОС, активация внутриклеточной индуцибельной NO-синтазы, цитокиновый дисбаланс, гиперпродукция ФНО- $\alpha$ , приводят к синтезу нуклеарного фактора  $\kappa\text{B}$ , опосредующего апоптоз нейронов [3, 4, 10]. СОД актовегина, участвуя в каскаде ферментативных процессов в условиях недостаточности периферического кровообращения, оказывает мембраностабилизирующий, энергорегулирующий и иммуномодулирующий эффект, опосредованно способствует белоксинтезирующей функции клеток [6, 14, 19].

Таким образом, изучение применения актовегина в лечении ДПН и профилактике СДС у больных СД 2 типа представляется перспективным. В связи с этим, целью исследования явилось изучение клинической эффективности в коррекции ДПН и антиоксидантных возможностей актовегина у больных хирургического профиля с СД 2 типа и артериальной гипертензией (АГ).

### Материалы и методы

Под наблюдением на базе МУЗ ГО г. Воронеж ГКБ СМП №10 находилось 51 человек с

диагнозом: СД 2 типа, средней степени тяжести, стадия суб- и декомпенсации, диабетическая ретинопатия (ДР) 1 стадия, ДПН нижних конечностей, дистальный симметричный тип, сенсорная форма, диабетическая нефропатия (ДН) 0-1 стадия, АГ 1-2 степень, риск ССО 4 степени. Диагноз СД и его типа устанавливался анамнестически и подтверждался лабораторными исследованиями: гликемическим профилем, HbA<sub>1c</sub>. Степень ДР и ДН устанавливалась согласно общепринятым классификациям [2]. Для исследования ДПН применяли стандартные методы [2, 11, 13, 18]: оценка неврологических симптомов по шкале нейропатического симптоматического счета (NSS) и интенсивности их выраженности по шкале общего симптоматического счета (TSS), тактильной чувствительности 10г монофиламентом Semmes-Weinstein 5.07; порога болевой чувствительности при помощи ручки Neugoren; температурной чувствительности с помощью термического прибора Thip-term; порога вибрационной чувствительности градуированным неврологическим камертоном Rydel-Syfel 128 Гц; ахиллова и коленного рефлексов неврологическим молоточком. Чувствительность определялась в зонах согласно протоколу расчёта шкалы нейропатического дисфункционального счета (NDS) с последующим вычислением индекса NDS и индекса нейропатической боли по шкале DN4 [9]. ДПН классифицировалась по стадиям согласно P.J. Dyck (1988), P.K. Thomas (1997) [13, 18]. Диагностика АГ проводилась согласно рекомендациям ВНОК стандартными методами. Все пациенты получали комбинированную пероральную гипогликемизирующую и антигипертензивную терапию.

В исследование был включен 51 человек, из них женщин – 24 (47%), мужчин – 27 (53%). Средний возраст пациентов составил 53,4±0,7 лет, средняя длительность СД 2 типа – 5,6±0,2 лет, ДПН – 4,9±0,2 лет, АГ – 6,0±0,2 лет. В зависимости от вида аддитивной терапии больные были разделены на две группы: пациенты первой (n=26) составили группу контроля, второй (n=25) – дополнительно получали в/в инфузию 400 мг актовегина в течение 14 дней, пролонгируемую пероральным приемом актовегина по 400 мг 3 раза в день в течение 6-8 недель. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности СД, ДПН, АГ. Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам при поступлении и на 14 сутки нахождения в стационаре. У больных изучали сле-

Таблица 1

**Общая характеристика наблюдаемой группы больных сахарным диабетом 2 типа с диабетической полинейропатией и артериальной гипертензией до начала лечения**

Параметр	Значение параметра, М±m
САД, мм рт. ст.	159,4±0,95
ДАД, мм рт. ст.	102,2±1,01
Уровень HbA1c, %	10,45±0,18
Глюкоза крови в 8 ч, мМ/л	10,38±0,22
Глюкоза крови в 11 ч, мМ/л	13,54±0,19
Глюкоза крови в 14 ч, мМ/л	10,54±0,26
Индекс NSS, баллов	9,25±0,09
Индекс TSS, баллов	10,47±0,18
Индекс NDS, баллов	17,42±0,31
Индекс DN4, баллов	7,26±0,14
ТОС, мМ/л	3,58±0,046
ТАС, мкМ/л	102,7±0,72
MDA-LDLc IgG, мЕд/л	358,47±4,26
OSI, УЕ	3,5±0,07

У всех пациентов до начала лечения отмечалось повышение ТОС и уровня MDA-LDLc IgG на фоне падения ТАС крови и неудовлетворительного состояния углеводного обмена, о чём свидетельствовал высокий уровень HbA1c. Индекс ОС был повышен на фоне снижения АОСЗ [12, 17]. Индексы нейропатического статуса (НС) у больных СД 2 типа соответствовали умеренной и выраженной степени ДПН (табл. 1).

Таблица 2

**Состояние исследуемых параметров у пациентов группы контроля до и после традиционного лечения**

Параметр	Значение параметра до начала лечения, М±m	Значение параметра после традиционного лечения, М±m
САД, мм рт.ст.	158,68±1,26	136,56±1,50*
ДАД, мм рт.ст.	100,80±1,36	85,36±1,05*
Глюкоза крови в 8 ч, мМ/л	10,42±0,38	7,79±0,09*
Глюкоза крови в 11 ч, мМ/л	13,50±0,37	10,29±0,21*
Глюкоза крови в 14 ч, мМ/л	10,94±0,48	9,25±0,23*
NSS, баллов	9,14±0,13	8,19±0,13*
TSS, баллов	10,06±0,26	9,44±0,25
NDS, баллов	17,47±0,44	16,91±0,44
DN4, баллов	7,24±0,20	6,04±0,14*
ТОС, мМ/л	3,54±0,07	3,48±0,06
ТАС, мкМ/л	103,88±0,98	110,18±1,15*
MDA-LDLc IgG, мЕд/л	362,63±6,14	356,32±6,07
OSI, УЕ	3,43±0,08	3,17±0,07*

\* - уровень значимости  $p < 0,05$  при использовании критерия Вилкоксона (W)

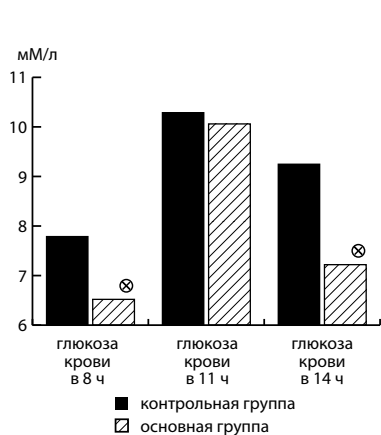
дующие параметры ОС: общую окислительную способность сыворотки крови (ТОС), общую антиокислительную способность сыворотки крови (ТАС), уровень антител IgG к окисленным ЛПНП (MDA-LDLc IgG). ТОС и ТАС крови определялась с использованием реактивов «CanAg Diagnostics AB» (Швеция) методом твердотельного иммуноферментного анализа на ИФА-ридере «Униплан» фирмы «Пикон» (Россия). Исследование MDA-LDLc IgG проводилось методом твердотельного иммуноферментного анализа ELISA с использованием реактивов «Biomedica» (Германия) на ИФА-ридере «Униплан» фирмы «Пикон» (Россия). Дополнительно вычисляли индекс окислительного стресса (OSI) по формуле [15]:

$$OSI = TOC / TAC \times 100 \quad (1).$$

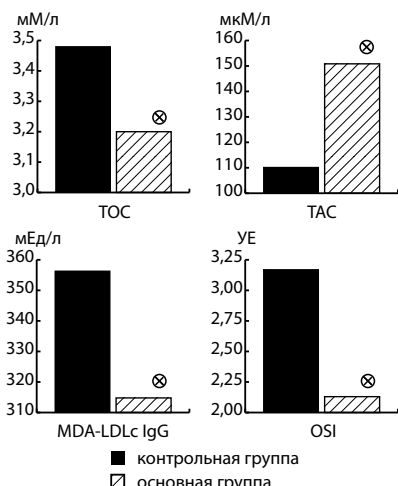
Статистическая обработка выполнена с помощью программ Excel 2007 (Microsoft) и Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.), исследуемые показатели приведены в виде М±m, для внутригруппового сравнения использовали критерий Вилкоксона (W), для межгруппового – критерий Манна-Уитни (U), критический уровень значимости (p) принимали равным 0,05.

### Результаты и их обсуждение

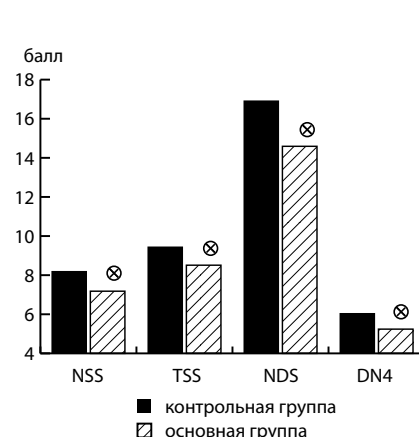
В наблюдаемой группе развитие АГ предшествовало возникновению СД 2 типа от 6 до 12 мес. Первые жалобы, характерные для ДПН нижних конечностей, выявлялись спустя 12-18 мес от верификации СД.



**Рис. 1.** Параметры гликемического профиля у пациентов основной и контрольной группы после окончания стационарного этапа терапии.  
⊗ - уровень значимости  $p < 0,05$  при использовании критерия Манна-Уитни (U).



**Рис. 2.** Параметры, характеризующие активность окислительного стресса, у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией и артериальной гипертензией в основной и контрольной группе после окончания стационарного этапа терапии.  
⊗ - уровень значимости  $p < 0,05$  при использовании критерия Манна-Уитни (U).



**Рис. 3.** Степень выраженности диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией группы сравнения и контрольной группы после окончания стационарного этапа терапии.  
⊗ - уровень значимости  $p < 0,05$  при использовании критерия Манна-Уитни (U).

Исследование корреляционных взаимосвязей выявило корреляционную зависимость величины АД с субъективными и инструментальными параметрами НС,  $r$  (коэффициент ранговой корреляции Спирмена) от  $+0,31$  до  $+0,63$  ( $p < 0,05$ ). ТОС и уровень MDA-LDLc IgG обнаруживали сильную взаимосвязь со значением АД, индексами НС,  $r$  от  $+0,46$  до  $+0,81$  ( $p < 0,01$ ). Была найдена отрицательная корреляция между ТАС и степенью вы-

раженности ДПН и АД,  $r$  от  $-0,29$  до  $-0,52$  ( $p < 0,05$ ). Уровень постпрандиальной гликемии коррелировал умеренно со значениями индексов НС,  $r = 0,24$  ( $p = 0,08$ ). Анализ исследуемых параметров у больных СД 2 типа с ДПН в группе контроля показал, что традиционная терапия частично эффективна в коррекции ОС и недостаточно эффективна в профилактике и лечении хронических неврологических нарушений при диабете (табл. 2).

Таблица 3

**Состояние исследуемых параметров у пациентов основной группы до и после традиционного лечения в сочетании с применением актовегина**

Параметр	Значение параметра до начала лечения, $M \pm m$	Значение параметра после традиционного лечения и актовегина, $M \pm m$
САД, мм рт.ст.	160,12 $\pm$ 1,44	135,96 $\pm$ 0,92*
ДАД, мм рт.ст.	103,64 $\pm$ 1,45	85,40 $\pm$ 0,64*
Глюкоза крови в 8 ч, мМ/л	10,33 $\pm$ 0,20	6,52 $\pm$ 0,06*
Глюкоза крови в 11 ч, мМ/л	13,58 $\pm$ 0,11	10,06 $\pm$ 0,10*
Глюкоза крови в 14 ч, мМ/л	10,14 $\pm$ 0,13	7,22 $\pm$ 0,10*
NSS, баллов	9,36 $\pm$ 0,10	7,18 $\pm$ 0,11*
TSS, баллов	10,88 $\pm$ 0,21	8,51 $\pm$ 0,21*
NDS, баллов	17,37 $\pm$ 0,44	14,59 $\pm$ 0,39*
DN4, баллов	7,28 $\pm$ 0,19	5,24 $\pm$ 0,16*
ТОС, мМ/л	3,61 $\pm$ 0,07	3,20 $\pm$ 0,07*
ТАС, мкМ/л	101,54 $\pm$ 1,03	150,84 $\pm$ 1,98*
MDA-LDLc IgG, мЕд/л	354,3 $\pm$ 5,92	314,78 $\pm$ 5,30*
OSI, УЕ	3,58 $\pm$ 0,10	2,13 $\pm$ 0,05*

\* - уровень значимости  $p < 0,05$  при использовании критерия Вилкоксона (W).

Применение в/в инфузии актовегина у пациентов основной группы, благодаря его антигипоксическому и антиоксидантному эффекту, позволяет снизить активность ОС, стимулируя синтез макроэргов, что положительно сказывается на выраженности клинических проявлений ДПН [4, 6, 7, 14, 16, 19] (табл. 3, рис. 1).

Инфузионная терапия актовегином способствовала значимому изменению параметров, характеризующих ПОЛ: у больных было выявлено снижение ТОС, MDA-LDLc IgG и увеличение ТАС, что сопровождалось падением интегрального индекса ОС в основной группе [12, 17, 19] (рис. 2).

Активация микросомального окисления глюкозы, улучшение эндоневрального кровотока,

высокая СОД-активность позволяет уменьшить клинические проявления ДПН, препятствуя её прогрессированию и развитию нейропатической формы СДС [3-7, 19]. У пациентов основной группы, получавших актовегин, индексы НС (NSS, TSS, NDS, DN4) были достоверно ниже в сравнении с больными группы контроля [19] (рис. 3).

Антигипоксические, антиоксидантные, нейрорепараторные способности актовегина позволяют с высокой эффективностью применять его в лечении диабетической нейропатии центрального и периферического типов и осуществлять как профилактику развития СДС, так и ее лечение при СД 2 типа с АГ у больных терапевтического и хирургического профиля.

### Список литературы

1. Дедов И.И., Удовиченко О.В., Галстян Г.Р. Диабетическая стопа. – М.: Практическая медицина, 2005; 197.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. – М.: Медиа сфера, 2009; 103.
3. Креминская В.М., Гурьева И.В. Возможность применения Актовегина при поздних осложнениях сахарного диабета. Русский медицинский журнал. 2004; 12: 9: 564-567.
4. Моргоева Ф.Э., Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая энцефалопатия и полиневропатия: терапевтические возможности Актовегина. Русский медицинский журнал. 2005; 13: 6: 302-304.
5. Оболенский В.Н. Комплексное лечение больных с синдромом диабетической стопы. Фарматека 2008; 8: 49-52.
6. Опыт клинического применения Актовегина в эндокринологии. – М.: РКИ Соверо пресс, 2005; 72.
7. Сыч Ю.П., Зилов А.В. Актовегин: лечение и профилактика осложнений сахарного диабета. Врач 2005; 3: 56-59.
8. Apelqvist J., Bakker K., van Houtum W.H., Schaper N.C. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot: based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007). Diabetes Metab Res Rev 2008; 24: 1: 181-187.
9. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 2005; 114: 1-2: 29-36.
10. Cameron N.E., Cotter M.A. Pro-inflammatory mechanisms in diabetic neuropathy: focus on the nuclear factor kappa B pathway. Curr Drug Targets 2008; 9: 1: 60-67.
11. Veves A., Malik R.A. Diabetic Neuropathy: Clinical Management SE. Humana Press 2007; 516.
12. Dordević G., Durić S., Apostolskit S. et al. Total antioxidant blood capacity in patients with type 2 diabetes mellitus and distal symmetrical polyneuropathy. Vojnosanit Pregl 2008; 65: 9: 663-669.
13. Dyck P.J. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. Muscle Nerve 1988; 11: 1: 21-32.
14. Jacob S., Dietze G.J., Machicao F. et al. Improvement of glucose metabolism in patients with type II diabetes after treatment with a hemodialysate. Arzneimittelforschung 1996; 46: 269-272.
15. Kaya A., Uzunhasan I., Baskurt M. Oxidative status and lipid profile in metabolic syndrome: gender differences. Metab Syndr Relat Disord 2010; 8: 1: 53-58.
16. Obermaier-Kusser B., Muhlbacher C., Mushack J. et al. Further evidence for a two-step model of glucose-transport regulation. Inositol phosphate oligosaccharides regulate glucose-carrier activity. Biochem J. 1989; 261: 699-705.
17. Pop-Busui R., Sima A., Stevens M. Diabetic neuropathy and oxidative stress. Diabetes Metab Res Rev. 2006; 22: 4: 257-273.
18. Thomas P.K. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy / P.K. Thomas. Diabetes 1997; 46: 2: S54-S57.
19. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2009; 32: 8: 1479-1484.  
Поступила 28.05.2010 г.

### Информация об авторах

1. Горшков Иван Петрович – ассистент кафедры эндокринологии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко, e-mail: ivan.gorshkov@mail.ru
2. Золоедов Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко, e-mail: cunc@vsma.ac.ru
3. Волынкина Анна Петровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко, e-mail: en-do@yandex.ru