

# Клиническая эффективность актовегина в коррекции оксидативного стресса при диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией

Горшков И.П., Золоедов В.И., Волюнкина А.П.

Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко, Воронеж  
(ректор – д.м.н., профессор, И.Э. Есауленко)

**Цель.** Изучить эффективность актовегина в коррекции оксидативного стресса (ОС) при диабетической полинейропатии (ДПН) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) и артериальной гипертензией (АГ).

**Материалы и методы.** Обследованы 51 пациент (24 женщины и 27 мужчин) с СД2, ДПН и АГ в возрасте  $53,4 \pm 0,7$  лет со средней длительностью СД  $5,6 \pm 0,2$  лет, ДПН –  $4,9 \pm 0,2$  лет и АГ –  $6,0 \pm 0,2$  лет. Оценивалась суточная альбуминурия, скорость клубочковой фильтрации (СКФ); применялись стандартные методы для диагностики ДПН. 26 пациентов получали терапию актовегином в течение 6–8 недель, остальные составили группу контроля. Изучали параметры ОС.

**Результаты.** У больных СД2 с ДПН и АГ обнаружено повышение общей оксидативной и снижение общей антиоксидантной способности с увеличением уровня антител к окисленным липопротеидам низкой плотности (ЛПНП). Установлены антиоксидантное и антигипоксантное действие актовегина в дозе 400 мг в сутки у данной категории больных.

**Заключение.** Актовегин оказывает корригирующее воздействие на параметры оксидативного стресса и способствует улучшению клинических проявлений диабетической полинейропатии.

**Ключевые слова:** диабетическая полинейропатия, перекисное окисление липидов, актовегин, оксидативный стресс, сахарный диабет

## Clinical efficacy of oxidative stress correction by actovegin in diabetic polyneuropathy at type 2 diabetic patients with arterial hypertension

Gorshkov I.P., Zolodov V.I., Volynkina A.P.

Voronezh State Medical Academy named by N.N. Burdenko, Voronezh

**Aim.** To study Actovegin efficacy in oxidative stress (OS) correction at diabetic polyneuropathy (DPN) in patients with diabetes mellitus type 2 (DM 2) and arterial hypertension (AH).

**Materials and Methods.** 51 patients (24 women and 27 men) aged  $53.4 \pm 0.7$  with the average duration of DM2  $5.6 \pm 0.2$  years, DPN –  $4.9 \pm 0.2$  years and AH –  $6.0 \pm 0.2$  years were examined. Daily albuminuria, glomerular filtration rate (GRF) were evaluated, standard methods for diagnosis of DPN were used. 26 patients took Actovegin therapy during 6–8 weeks, the rest 25 patients were in the control group. Parameters of the OS were studied.

**Results.** The increase of total oxidative capacity, the decrease of total antioxidant capacity and the rise of levels of antibodies to oxidated LDL were revealed in patients with DM2, DPN and AH. Antioxidant and anti-hypoxic effects of 400 mg/day of Actovegin were established in this group of patients.

**Conclusions.** Actovegin impacts oxidative stress parameters and improves the clinical manifestation of diabetic polyneuropathy.

**Key words:** diabetic polyneuropathy, lipid peroxidation, Actovegin, oxidative stress, diabetes mellitus.

Сахарный диабет (СД) представляет собой наиболее распространенное заболевание органов эндокринной системы, сопровождающееся развитием хронических осложнений – ангио- и нейропатии, влияющих на качество жизни больных, их социальную интеграцию и часто приводящих к стойкой утрате нетрудоспособности [1–4]. Изучение динамики роста заболеваемости СД, в том числе 2 типа (СД2), свидетельствует об его лавинообразной экспансии, прежде всего среди лиц среднего возраста вследствие трансформации клинически стертых форм нарушения углеводного обмена в манифестную стадию СД [2]. Предиабетические формы патологии обмена углеводов в сочетании с нарушениями метаболизма липидов, систем регуляции АД, избыточным весом или ожирением формируют синдром инсулинорезистентности. Его основным патогенетическим звеном является компенсаторная гиперинсулинемия в условиях умеренной глюкозо- и липотоксичности, выраженность и длительность существования которых ухудшает резистентность к инсулину, инициирует и пролонгирует дисфункцию  $\beta$ -клетки [1, 2, 6, 7]. Изучение синдрома инсулинорезистентности и СД2 открывает ранее мало исследованные общие патогенетические звенья

этих заболеваний. Так, роль цитокин-индуцированного снижения чувствительности к инсулину, пролонгирования глюкозотоксичности, активации процессов апоптоза, стимулирования перекисного окисления липидов (ПОЛ), низкой эффективности антиоксидантных систем защиты (АОСЗ) в развитии как метаболического синдрома (МС), так и СД2 не вызывают сомнений [2, 6, 8–10]. Большинство исследователей отмечают возрастание активности ПОЛ и снижение возможностей и восстановления АОСЗ, что способствует непрерывной регенерации свободных радикалов, нарушающих структуру фосфолипидов и стабильность мембран клеток, что сопровождается нарушением их функции у больных СД2 [7–9, 11, 12]. Сродство патогенетических звеньев МС и СД2, инициируемых дисбалансом цитокинов с преобладанием провоспалительных субстратов (фактор некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , интерлейкин 6, интерлейкин 1 $\beta$ , интерферон- $\gamma$ ) на фоне длительной гипергликемии, стимулирует формирование хронических осложнений, характерных для больных СД, уже на этапе синдрома инсулинорезистентности с нарушенной гликемией натощак или нарушенной толерантностью к глюкозе [3, 9, 10]. Латентное течение МС с предиабетическими наруше-

ниями углеводного обмена ведет к диагностике классических хронических осложнений СД только на этапе его выявления [2, 3].

Наиболее частым хроническим осложнением СД является диабетическая полинейропатия (ДПН), представляющая собой патологию нервной системы, которая очевидно клинически или субклинически, при СД в отсутствие других причин ее развития [1-3, 5, 13, 14]. По современным представлениям, клинические проявления ДПН наблюдаются более чем у половины больных СД. Углубленное исследование с использованием электронной миографии выявляет нарушение функционального состояния периферической нервной системы у 65-85% больных СД. Часто у пациентов с СД2 электрофизиологические, инструментальные, в ряде случаев клинические проявления ДПН могут опережать диагностику основного заболевания, выполняя роль своеобразного маркера вероятностного развития диабета. Частота поражения нервной системы зависит как от степени компенсации углеводного обмена, так и от индуцированного гипергликемией и цитокинами оксидативного стресса (ОС) [15-18].

Патогенез ДПН – следствие взаимодействия многочисленных метаболических, средовых и генетических факторов, главным из которых является гипергликемия на фоне ассоциированных процессов. По современным представлениям, в развитии ДПН можно выделить 6 основных патогенетических концепций: сосудистая гипотеза (повреждение *vasa nervorum*), активация полиолового шунта с недостаточностью миоинозитола, неферментативное гликирование белков (роль конечных продуктов гликирования (КПГ)), ОС, дефицит факторов роста нервов, иммунологическая гипотеза [2, 10, 12, 17-19].

В условиях достаточной оксигенации нервной ткани глюкоза в цитоплазме в результате реакции гликолиза превращается в пируватградную кислоту. Гликолизирование не зависит от уровня оксигенации, в то же время метаболизм пирувата полностью детерминируется уровнем кислорода, поступающего в клетки. В случае избыточной кислородной среды пируват подвергается микросомальному преобразованию под влиянием пируватдегидрогеназы до ацетил-КоА, окисление которого в цикле Кребса до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  сопровождается энергопродукцией, аккумулируемой в НАДН (никотинамидадениндинуклеотид) и ФАДН2 (флавопротенадениндинуклеотид). Эти соединения являются донаторами в цепи переноса электронов, генерирующих разность электрических потенциалов и градиент рН на внутренней мембране митохондрий, что необходимо для синтеза АТФ [3, 12, 20]. Разобщение процесса гликолиза от последующего митохондриального окисления пирувата является причиной возникновения внутриклеточного метаболического ацидоза. Дефицит макроэргов, нарастание концентрации кислых валентностей изменяют структуру белков, пролонгируя энзимопатию, нарушают функциональную активность клеток, угнетая активность АОСЗ, инициируют ПОЛ [3, 18, 20, 21].

Одним из универсальных путей развития ДПН, одновременно объединяющим все остальные патогенетические звенья этого хронического осложнения СД2, является ОС. ОС – это дисбаланс в организме между прооксидантами и АОСЗ, который в различной степени выраженности сопровождается дисфункцию  $\beta$ -клеток или инсулинорезистентность и ведет к прогрессированию неврологических осложнений СД2 [11, 12, 20, 22]. Известно, что эскалация продуктов перекисидации липидов, прежде всего окисленных липопротеинов, выявляется на субклинической стадии СД2 и МС и влияет на формирование еще недиагностируемых неврологических и сосудистых осложнений. С раскрытием механизмов формирования ОС связываются перспективы профилактики и лечения ДПН [5, 13-15, 23].

Показано, что КПГ являются катализаторами реакции образования свободных радикалов. В условиях длительной гипергликемии происходит гликирование альдозоредуктазы, что приводит к повышению ее активности и инициированию

сорбитолового пути метаболизма глюкозы, сопровождаясь накоплением сорбитола и истощением пула миоинозитола. Процессы гликирования протеинов повышают активность оксидативных факторов и снижают уровень NO [11, 17, 24-26]. Агрегация и адгезия эритроцитов, склонность к гиперкоагуляции, эндотелиальная дисфункция, повышение сосудистого сопротивления способствуют уменьшению эндоневрального кровотока и развитию длительной ишемии аксонов периферических нервов, которая вносит свой вклад в повышение активности свободнорадикальных процессов, снижение АОСЗ. Кроме того, гликированные белки и полинасыщенные жиры склонны к аутоокислению, что еще в большей мере стимулирует ОС. В случае снижения активности супероксиддисмутазы (СОД) происходит лавинообразное взаимодействие NO с супероксид-анионом, что сопровождается снижением количества NO и одновременным увеличением пероксинитрита, высокореактивного окислителя белков, липидов и ДНК, способствующих дальнейшему прогрессированию дисфункции аксонов нейронов и эндотелия [10, 17, 20, 24, 26]. Дефицит внеклеточного NO, обладающего вазодилатирующими свойствами, в условиях ОС и избыточного накопления КПГ приводит к вазоконстрикции, усугубляя гипоксию аксонов, составляющих периферические нервы, нарушает активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы нервной ткани. Оксидативные реакции ингибируют действие нейрональных факторов роста, а также снижают инсулинопосредованное воздействие на факторы роста нервов, что комплексно усиливает аксональную дегенерацию и демиелинизацию нервных волокон [3, 12, 17, 18].

Действие различных метаболических корректоров с антиоксидантными свойствами, таких как актовегин, направлено на усиление митохондриального окисления глюкозы, ингибирование  $\beta$ -окисления жирных кислот и опосредованное окисление глюкозы, что увеличивает синтез АТФ и нейтрализацию свободных радикалов, продукция которых в условиях тканевой гипоксии возрастает [4, 5, 11, 19, 20, 22].

Актовегин представляет собой гемодиализат, который получают при многократной ультрафильтрации через фильтры с фиксированным размером пор. Актовегин состоит более чем из 90 компонентов, среди которых около 30% приходится на органические соединения, в том числе аминокислоты, пептиды, нуклеозиды, продукты обмена жиров и углеводов, жирные кислоты, липиды и олигосахариды. Молекулярная масса всех этих соединений не превосходит 5000 дальтон. Главный эффект актовегина связан с ускорением транспорта глюкозы в клетки различных органов и тканей человека [27, 28]. Усиление образования АТФ положительно влияет на клеточную функциональную активность. Из актовегина хроматографически удалось получить активную фракцию, которая оказывает инсулиноподобное действие. В результате воздействия активной фракции актовегина на клетки возрастает активность пируватдегидрогеназы, фермента, лимитирующего скорость окисления метаболитов глюкозы. Механизм действия гемодиализата отличается от влияния на клетки инсулина, так как актовегин не вызывает фосфорилирования рецепторов инсулина, что позволяет предположить его влияние на пострецепторные компоненты инсулинового каскада [15, 27, 28]. Усиление транспорта глюкозы является следствием увеличения количества и активности глюкозо-транспортёров (GLUT4) в плазматической мембране. Это имеет большое значение, поскольку эффекты актовегина наблюдаются также при инсулиновой резистентности [4, 5, 13-15, 19, 22]. Актовегин является энергетическим стимулятором клеток разных типов, усиливающим транспорт глюкозы в цитоплазму, а также окисление глюкозы (пирувата) в митохондриях, т.е. проявляет свойства антигипоксанта. При развитии ДПН в условиях эндоневральной гипоксии, происходит нарастание числа свободных радикалов, угнетение АОСЗ, оказывающих цитотоксическое воздействие и вызывающих аксонопатию нейронов [4, 15, 27-29].

Избыточные реакции ПОЛ повреждают в первую очередь мембраны клеток и их внутриклеточных органелл (митохондрий, ядер, лизосом, эндоплазматической сети). На сегодняшний день есть все основания считать ОС одним из наиболее значимых механизмов повреждения тканей, ограничение которого представляет собой актуальнейшую проблему диабетологии и неврологии [11–14, 18, 20].

Убедительно показано, что на фоне разворачивающегося ОС в механизмах гибели нейронов при диабетической нейропатии начинают играть дополнительную роль недостаток макроэргов, интрацеллюлярная гипекальциемия в результате гиперстимуляции рецепторов нейромедиатором глутаматом, а также недостаточность факторов роста нервных клеток, обладающих модулирующими свойствами и поддерживающими пластичность нейронов. Нарастание ОС, мобилизация все большего и большего количества свободных радикалов, активация внутриклеточной индукцибельной NO-синтазы, цитокиновый дисбаланс, гиперпродукция ФНО- $\alpha$  приводят к синтезу нуклеарного фактора  $\kappa\text{B}$ , опосредующего системой каспаз апоптоз нейронов [10, 17, 19, 22, 24].

В актовегине содержится целый спектр макроэлементов и эссенциальных, нейроактивных микроэлементов, являющиеся составной частью легко усваиваемых организмом биологических соединений (нейропептидов, ферментов и аминокислот) и входящих в состав простетических групп многих металлоэнзимов, в частности СОД (Zn, Cu, Mn), играющей ключевую роль в АОСЗ клеток и тканей при СД. На клеточном уровне СОД в актовегине может действовать в каскаде ферментативных метаболических процессов наряду с другими металлоферментами, активизируемыми инозитолфосфатолгосахаридной фракцией препарата, действующей синергично с СОД и, вероятно, с магнием, присутствующим в препарате в активном состоянии, что обеспечивает актовегину не только мембраностабилизирующий эффект, но и способность регулировать энергетическое обеспечение клеток в условиях гипоксии. Кроме того, точкой приложения действия актовегина является коррекция тканевого метаболизма в условиях недостаточности периферического кровообращения. Улучшая цитоплазматический транспорт глюкозы в клетках и микросомальный пул ее окисления в условиях их ишемического повреждения, актовегин опосредованно способствует белок-синтезирующей функции клеток и оказывает иммуномодулирующее действие [4, 15, 27, 29].

Таким образом, изучение применения актовегина в комплексном лечении больных СД2, осложненным ДПН, в условиях активных оксидативных реакций представляется весьма перспективным. В связи с этим, целью исследования явилось изучение эффективности актовегина в коррекции ОС при ДПН у больных СД2 в сочетании с артериальной гипертензией (АГ).

## Материалы и методы исследования

Под наблюдением на базе эндокринологического отделения МУЗ ГО г. Воронеж ГКБ СМП № 10 находился 51 человек с диагнозом: «СД2, 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 2 стадия, 1-2 степень, риск ССО 4 степени». Диагноз СД и его типа устанавливался анамнестически, на основании характерной клинической картины, и при необходимости подтверждался лабораторными обследованиями: гликемическим профилем, уровнем  $\text{HbA}_{1c}$ . Степень ДР устанавливалась согласно общепринятой классификации [1, 2, 30]. У больных исследовалась суточная экскреция альбумина с мочой, скорость клубочковой фильтрации оценивалась по формуле Кокрофта-Голта, ранжирование стадий хронического осложнения осуществлялось согласно принятой в России классификации ДН [1, 2, 31]. Для исследования

ДПН применяли стандартные методы [2, 3]: оценка неврологических симптомов по шкале нейропатического симптоматического счета (NSS) и интенсивности их выраженности по шкале общего симптоматического счета (TSS), тактильной чувствительности 10 г монофиламентом Semmes-Weinstein 5.07; порога болевой чувствительности при помощи ручки Neuropen; 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 расчета шкалы невропатического дисфункционального счета (NDS) с последующим вычислением индекса NDS и индекса нейропатической боли по шкале DN4 [32]. ДПН классифицировалась по стадиям (0, 1, 2, 3) согласно Дучк Р.Д. (1988), Thomas P.K. (1997) [33, 34]. Диагностика АГ проводилась согласно рекомендациям ВНОК стандартными методами с учетом анамнеза заболевания, неоднократного измерения АД, ЭКГ.

Критериями включения больных в исследование были: возраст 40–60 лет, длительность СД2 не менее 1,5 лет и не более 10 лет, средняя степень тяжести СД2, суб- или декомпенсация без кетоза, 1–2 стадия и степень АГ, 1 или 2 стадия ДПН длительностью не более 10 лет. Из исследования исключались больные СД2 тяжелой формы или длительностью более 10 лет, синдромом диабетической стопы, ангиопатией нижних конечностей с хронической артериальной ишемией 2 стадии и выше по Фонтейну-Покровскому [35], с острым нарушением мозгового кровообращения или острым инфарктом миокарда в анамнезе, АГ 3 стадии или 3 степени, хронической сердечной недостаточностью выше 2 стадии, обострениями хронических воспалительных заболеваний (бронхиты, гастроудодениты, холециститы, панкреатиты, пиелонефриты), аутоиммунной патологией соединительной ткани, острой или активной формой хронического гепатита. Также из исследования исключались больные, получавшие терапию другими антиоксидантами длительно или в течение месяца до госпитализации.

Все пациенты получали комбинированную гипогликемическую терапию производными сульфонилмочевины в сочетании с метформином в режиме титрации доз; антигипертензивная терапия осуществлялась ингибиторами АПФ, кардиоселективными  $\beta$ -блокаторами, антагонистами медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, тиазидоподобными диуретиками до достижения целевых показателей, рекомендуемых для больных СД2 согласно национальным рекомендациям [1].

В исследование был включен 51 человек, из них женщин – 24 (47%), мужчин – 27 (53%). Средний возраст пациентов составил  $53,4 \pm 0,7$  лет, средняя длительность СД2 –  $5,6 \pm 0,2$  лет, ДПН –  $4,9 \pm 0,2$  лет, АГ –  $6,0 \pm 0,2$  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, растворенного в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия 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. При оценке биохимических параметров за основу брались физиологические нормы, соответствующие международной системе единиц в клинических исследованиях.

У больных изучали следующие параметры ОС: общую окислительную способность сыворотки крови (ТОС), общую антиокислительную способность сыворотки крови (ТАС), уровень антител IgG к окисленным ЛПНП.

ТОС и ТАС сыворотки крови определялись с использованием реактивов «CanAg Diagnostics AB» (Швеция) методом твердотель-



Таблица 1

Общая характеристика наблюдаемой группы больных СД2 типа с ДПН и АГ до начала лечения	
Параметр	Значение параметра, М±m
Возраст, лет	53,44±0,71
Длительность СД, лет	5,54±0,18
Длительность АГ, лет	5,97±0,19
Длительность ДПН, лет	4,83±0,16
САД, мм рт.ст.	159,4±0,95
ДАД, мм рт.ст.	102,2±1,01
Уровень HbA <sub>1c</sub> , %	10,45±0,18
Уровень глюкозы крови в 8 ч, мМ/л	10,38±0,22
Уровень глюкозы крови в 11 ч, мМ/л	13,54±0,19
Уровень глюкозы 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
TAC, мкМ/л	102,7±0,72
MDA-LDLc IgG, мЕд/л	358,47±4,26
OSI, UE	3,5±0,07

ного иммуноферментного анализа на ИФА-ридере «Униплан» фирмы «Пикон» (Россия).

Исследование уровня антител IgG к окисленным ЛПНП (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 [7]:

$$OSI = TOC / TAC \times 100,$$

где TOC – общая окислительная способность, TAC – общая антиоксидантная способность.

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*
Уровень HbA <sub>1c</sub> , %	10,51±0,29	10,29±0,31*
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
TAC, мкМ/л	103,88±0,98	110,18±1,15*
MDA-LDLc IgG, мЕд/л	362,63±6,14	356,32±6,07
OSI, UE	3,43±0,08	3,17±0,07*

Примечание: «\*» – уровень значимости p<0,05 при использовании критерия Вилкоксона (W).

Статистическая обработка выполнена с помощью программ Excel 2007 (Microsoft) и Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.), тип распределения выборки оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, 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 исследования и их обсуждение

В наблюдаемой группе развитие АГ предшествовало возникновению СД2 от 6 до 12 мес. Первые жалобы, характерные для ДПН нижних конечностей, выявлялись в течение 12-18 мес от верификации СД.

У всех пациентов до начала лечения отмечалось повышение ТОС и уровня MDA-LDLc IgG на фоне сниженного показателя TAC крови и неудовлетворительного состояния углеводного обмена как на момент исследования, так и в течение предшествующих 10-12 нед, о чем свидетельствовал высокий уровень HbA<sub>1c</sub>. Индекс ОС был повышен на фоне снижения АОСЗ [8, 11, 12, 18, 20].

Индексы оценки нейропатического статуса (НС) (NSS, TSS, NDS, DN4) у больных СД2 соответствовали умеренной и выраженной степени полинейропатии (табл. 1).

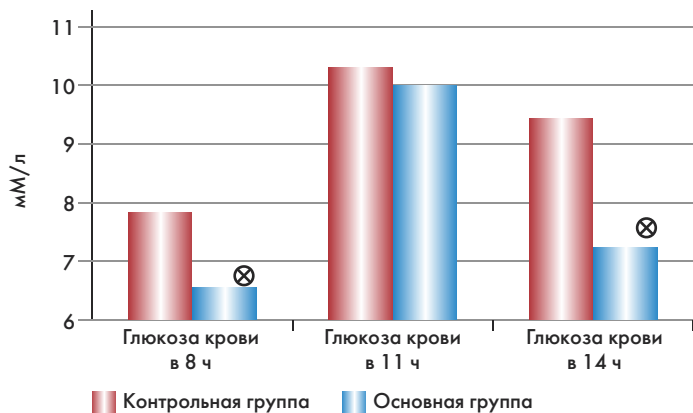
Исследование корреляционных взаимосвязей выявило высокую корреляционную зависимость длительности СД2 и ассоциированного хронического нейропатического осложнения со степенью выраженности нейропатических проявлений по вычисленным индексам НС г (коэффициент ранговой корреляции Спирмена) от +0,54 до +0,73 (p<0,01). Уровень как САД, так и ДАД коррелировал с субъективными и инструментальными параметрами НС, г от +0,31 до +0,63 (p<0,05). Значения ТОС и уровня MDA-LDLc IgG обнаруживали сильную взаимосвязь с величиной АД, индексами шкал НС, г от +0,46 до +0,81 (p<0,01). Была найдена отрицательная корреляционная взаимосвязь между TAC и степенью выраженности ДПН и АГ, г от -0,29 до -0,52 (p<0,05). Уровень постпрандиальной гликемии коррелировал умеренно со значениями индексов шкал НС, г=0,24 (p=0,08).

Анализ исследуемых параметров у больных СД2 с ДПН в группе контроля показал, что традиционная гипогликемиче-

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, М±m	Значение параметра после традиционного лечения и актовегина, М±m
САД, мм рт.ст.	160,12±1,44	135,96±0,92*
ДАД, мм рт.ст.	103,64±1,45	85,40±0,64*
Уровень HbA <sub>1c</sub> , %	10,38±0,19	9,69±0,18*
Глюкоза крови в 8 ч, мМ/л	10,33±0,20	6,52±0,06*
Глюкоза крови в 11 ч, мМ/л	13,58±0,11	10,06±0,10*
Глюкоза крови в 14 ч, мМ/л	10,14±0,13	7,22±0,10*
NSS, баллов	9,36±0,10	7,18±0,11*
TSS, баллов	10,88±0,21	8,51±0,21*
NDS, баллов	17,37±0,44	14,59±0,39*
DN4, баллов	7,28±0,19	5,24±0,16*
ТОС, мМ/л	3,61±0,07	3,20±0,07*
TAC, мкМ/л	101,54±1,03	150,84±1,98*
MDA-LDLc IgG, мЕд/л	354,3±5,92	314,78±5,30*
OSI, UE	3,58±0,10	2,13±0,05*

Примечание: «\*» – уровень значимости p<0,05 при использовании критерия Вилкоксона (W).



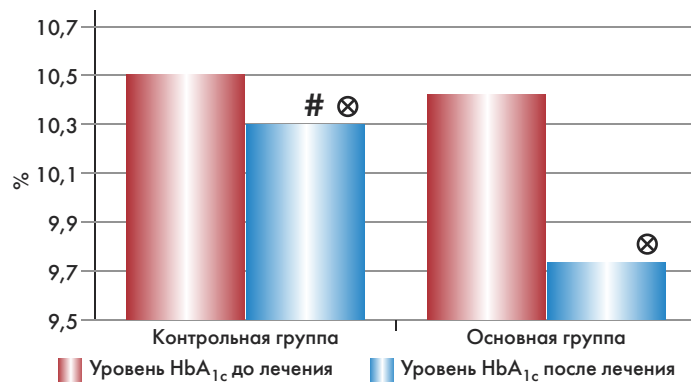
⊗ – уровень значимости  $p < 0,05$  при использовании критерия Манна-Уитни (U).

Рис. 1. Параметры гликемического профиля пациентов контрольной и основной группы после окончания стационарного этапа терапии

ская и антигипертензивная терапия частично эффективна в коррекции ОС и ингибировании прооксидантных систем и недостаточно эффективна в профилактике и лечении хронических неврологических нарушений при диабете. Так, у пациентов этой группы отмечалось снижение ТОС на 1,7%, MDA-LDLc IgG – на 1,8%, OSI – на 7,6%, рост TAC – на 6,1%. Изменение величин индексов HC характеризовалось падением NSS на 10,4%, TSS – 6,2%, NDS – 3,2%, DN4 – 16,6%. Базисная терапия способствовала достоверному снижению уровня пре- и постпрандиальной гликемии и концентрации HbA<sub>1c</sub> по завершении стационарного периода наблюдения: гликемии в 8 часов – на 25,2%, в 11 часов – на 23,8%, в 14 часов – на 15,5%, гликогеоглобина – на 2,1% соответственно (табл. 2).

Применение в/в инфузии актовегина у больных основной группы, благодаря его выраженному антигипоксическому и антиоксидантному действию в сочетании с неспецифическим инсулинотропным эффектом, позволяет снизить активность ОС, способствуя регенерации АОСЗ и стимулируя поглощение глюкозы клетками и включение ее в цепь синтеза макроэргов, что положительно сказывается на выраженности клинических проявлений ДПН [4, 13, 19, 27, 28]. Изменения значений индексов HC характеризовались уменьшением NSS на 23,3%, TSS – 21,8%, NDS – 16,0%, DN4 – 28,0%.

У пациентов основной группы достоверно корригировался как уровень глюкозы крови натощак и в 14 часов, а также и спустя 2 часа после приема пищи: значение гликемии снижалось на 36,9%, 25,9% и 28,8% соответственно. Величина HbA<sub>1c</sub>



⊗ – уровень значимости  $p < 0,05$  при внутригрупповом сравнении с использованием критерия Вилкоксона (W);

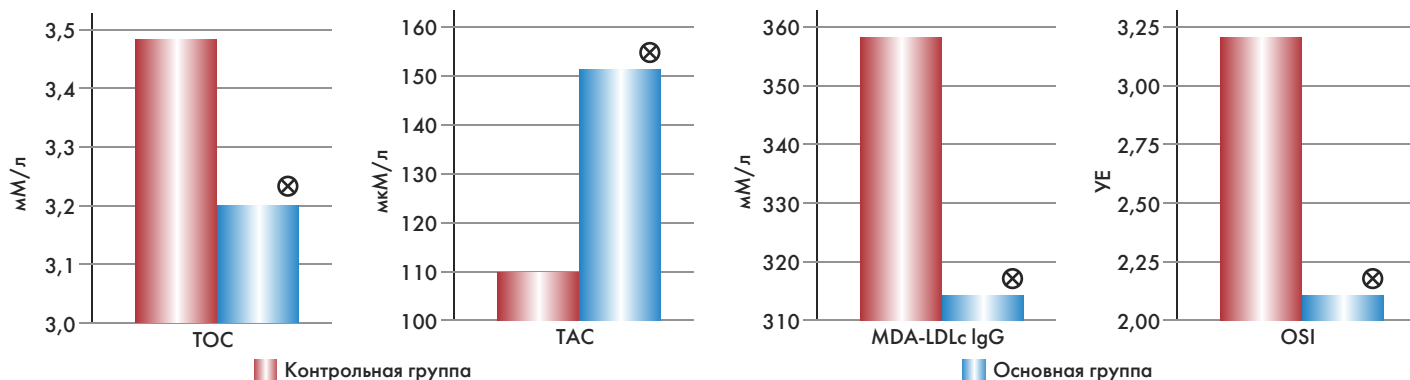
# – уровень значимости  $p = 0,095$  при межгрупповом сравнении параметра с использованием критерия Манна-Уитни (U) после окончания стационарного этапа лечения.

Рис. 2. Уровень гликированного гемоглобина у больных контрольной и основной группы до и после проведенного лечения

значимо уменьшалась среди больных этой группы на 0,69% (табл. 3). Изучение параметров гликемического статуса и HbA<sub>1c</sub> двух групп показало, что сочетание актовегина с базисной гипогликемической терапией оказывало более благоприятное влияние на уровень препрандиальной гликемии в 8 и 14 часов, и гликогеоглобина в сравнении с соответствующими параметрами у больных группы контроля (рис. 1, рис. 2). У больных основной группы после окончания стационарного этапа лечения величина гликемии в 8 и 14 часов по отношению к аналогичным параметрам в контрольной группе на базисной терапии была ниже на 16,3% и 22%, а HbA<sub>1c</sub> – на 5,8% соответственно.

Инфузионная терапия актовегином способствовала существенному изменению параметров, характеризующих ПОЛ: у больных было выявлено снижение ТОС, MDA-LDLc IgG и увеличение TAC, что сопровождалось падением интегрального индекса ОС в основной группе [29]. Так, уменьшение ТОС составило 11,4%, MDA-LDLc IgG – 11,2%, OSI – 40,5%, прирост TAC – 48,6% (рис. 3).

Активация микросомального окисления глюкозы, улучшение утилизации кислорода клетками, потенцирование реакций, ингибирующих формирование и эскалацию КППГ и высокая супероксиддисмутазная активность позволяет уменьшить активность ОС при ДПН и ее клинические проявления у больных СД2 с АГ [4, 13-15, 19, 22, 36]. При сравнении параметров ОС по окончании стационарного этапа лечения в контрольной и основной группах выявлено значимое преимущество модификации базисной гипогликемической и антигипертензивной терапии включе-



⊗ – уровень значимости  $p < 0,05$  при использовании критерия Манна-Уитни (U); ТОС – общая оксидативная способность, TAC – общая антиоксидантная способность, MDA-LDLc IgG – антитела класса IgG к окисленным ЛПНП, OSI – индекс окислительного стресса.

Рис. 3. Параметры про- и антиоксидантных систем, характеризующих состояние окислительного стресса, у больных СД2 в сочетании с ДПН и АГ в контрольной и основной группе после окончания стационарного этапа терапии

нием в/в инфузии актовегина. Так, снижение величины ТОС, MDA-LDLc IgG и OSI было на 8,1%, 11,7% и 32,8%, а увеличение ТАС на 36,9% больше в группе пациентов, дополнительно получавших инфузию актовегина, что отразилось на субъективных и объективных проявлениях ДПН.

Таким образом, применение аддитивной терапии актовегином подавляет активность прооксидантных ферментных систем и потенцирует АОСЗ, уменьшает напряженность ОС, что под-

тверждается снижением интегрального индекса ОС и лимитированием накопления антител класса IgG к окисленным ЛПНП. Ограничение окислительных реакций, стимулирование внутриклеточного поступления глюкозы со стабилизацией энергообеспечения клеточных структур оказывают благоприятное воздействие на течение ДПН как одного из часто выявляемых хронических осложнений у больных СД2, что позволяет использовать актовегин в комплексной терапии больных диабетом.

## Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. – М.: Медиа сфера, 2009. – 103 с.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: Руководство для врачей. – М.: Универсум Паблшинг, 2003. – 455 с.
3. Diabetic Neuropathy: Clinical Management SE / Ed. by A. Veves, R.A. Malik // Humana Press, 2007. – 516 p.
4. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B., Gurieva I., Abylaiuly Z., Strokov I. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32, N 8. – P. 1479–1484.
5. Верткин А.Л. Применение актовегина у больных сахарным диабетом: Метод. рекомендации. – Москва, 2006. – 31 с.
6. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома / под ред. проф., д.м.н. И.Е. Чазова. – М.: ВНОК, – 2009. – 32 с.
7. Kaya A., Uzunhasan I., Baskurt M., Ozkan A., Ataoglu E., Okcun B., Yigit Z. Oxidative status and lipid profile in metabolic syndrome: gender differences // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2010. – Vol. 8, № 1. – P. 53–58.
8. Ahmed F.N., Naqvi F.N., Shafiq F. Lipid peroxidation and serum antioxidant enzymes in patients with type 2 diabetes mellitus // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2006. – Vol. 1084. – P. 481–489.
9. Alexandraki K., Piperi C., Kalofoutis C., Singh J., Alaveras A., Kalofoutis A. Inflammatory process in type 2 diabetes: the role of cytokines // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2006. – Vol. 1084. – P. 89–117.
10. Allen D.A., Yaqoob M.M., Harwood S.M. Mechanisms of high glucose-induced apoptosis and its relationship to diabetic complications // *J. Nutr. Biochem.* – 2005. – Vol. 16, № 12. – P. 705–713.
11. Dordević G., Durić S., Apostolskić S., Dordević V., Živković M. Total antioxidant blood capacity in patients with type 2 diabetes mellitus and distal symmetrical polyneuropathy // *Vojnosanit Pregl.* – 2008. – Vol. 65, № 9. – P. 663–669.
12. Figueroa-Romero C., Sadidi M., Feldman E.L. Mechanisms of disease: the oxidative stress theory of diabetic neuropathy // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2008. – Vol. 9, № 4. – P. 301–314.
13. Сыч Ю.П., Зилов А.В. Актовегин: лечение и профилактика осложнений сахарного диабета // *Врач*. – 2005. – № 3. – С. 56–59.
14. Сыч Ю.П., Зилов А.В. Возможности применения актовегина в лечении сахарного диабета // *Проблемы эндокринологии*. – 2003. – Т. 49, № 3. – С. 51–53.
15. Опыт клинического применения Актовегина в эндокринологии. Сборник статей. – М.: РКИ Соверо пресс, 2005. – 72 с.
16. Инчина В.И., Смирнов Л.Д., Кокорева Е.В., Морозов М.Ю. Ангиопротекторная активность комбинации этилметилгидроксипиридин сульфата (мексикора) с актовегином при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 58–62.
17. Cameron N.E., Cotter M.A. Pro-inflammatory mechanisms in diabetic neuropathy: focus on the nuclear factor kappa B pathway // *Curr. Drug. Targets*. – 2008. – Vol. 9, № 1. – P. 60–67.
18. Vincent A.M., Russell J.W., Low P., Feldman E.L. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy // *Endocr. Rev.* – 2004. – Vol. 25, N 4. – P. 612–628.
19. Моргоева Ф.Э., Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая энцефалопатия и полиневропатия: терапевтические возможности Актовегина // *Русский медицинский журнал*. – 2005. – Т. 13, № 6. – С. 302–304.
20. Pop-Busui R., Sima A., Stevens M. Diabetic neuropathy and oxidative stress // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2006. – Vol. 22, № 4. – P. 257–273.
21. Ziegler D., Sohr C.G., Nourooz-Zadeh J. Oxidative stress and antioxidant defense in relation to the severity of diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, № 9. – P. 2178–2183.
22. Креминская В.М., Гурьева И.В. Возможность применения Актовегина при поздних осложнениях сахарного диабета // *Русский медицинский журнал*. – 2004. – Т. 12, № 9. – С. 564–567.
23. Kopprasch S., Pietzsch J., Kuhlisch E. In vivo evidence for increased oxidation of circulating LDL in impaired glucose tolerance // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51. – P. 3102–3106.
24. Cameron N.E., Gibson T.M., Nangle M.R., Cotter M.A. Inhibitors of advanced glycation end product formation and neurovascular dysfunction in experimental diabetes // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2005. – Vol. 1043. – P. 784–792.
25. Nourooz-Zadeh J., Ziegler D., Sohr C., Betteridge J.D., Knight J., Hotherhall J. The use of phalasin as a probe for the determination of plasma total antioxidant capacity // *Clin. Biochem.* – 2006. – Vol. 39, № 1. – P. 55–61.
26. Obrosova I.G. Increased sorbitol pathway activity generates oxidative stress in tissue sites for diabetic complications // *Antioxid Redox Signal.* – 2005. – Vol. 7, № 11–12. – P. 1543–1552.
27. Jacob S., Dietze G.J., Machicao F., Kuntz G., Augustin H.J. Improvement of glucose metabolism in patients with type II diabetes after treatment with a hemodialysate // *Arzneimittelforschung*. – 1996. – Vol. 46. – P. 269–272.
28. Obermaier-Kusser B., Mühlbacher C., Mushack J., Seffer E., Ermel B., Machicao F., Schmidt F., Häring H.U. Further evidence for a two-step model of glucose-transport regulation. Inositol phosphate oligosaccharides regulate glucose-carrier activity // *Biochem. J.* – 1989. – vol. 261. – P. 699–705.
29. Pavlov O.O. Effect of antihypoxant actovegin on dynamics of markers of the oxygen cascade // *Klin. Khir.* – 2008. – Vol. 9. – P. 57–59.
30. Kohner E.M., Porta M. Protocols for screening and treatment of diabetic retinopathy in Europe // *Eur. J. Ophthalmol.* – 1991. – Vol. 1, № 1. – P. 45–54.
31. National Kidney Foundation. KDOQI™ Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. // *Am. J. Kidney. Dis.* – 2007. – Vol. 49, № 2 (Suppl. 2). P. S1–S180.
32. Bouhassira D., Aitai N., Alchaar H., Boureau F., Brochet B., Bruxelle J., Cu-nin G., Fermanian J., Ginies P., Grun-Overdyking A., Jafari-Schluep H., Lan-téri-Minet M., Laurent B., Mick G., Serrie A., Valade D., Vicaud E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) // *Pain*. – 2005. – Vol. 114, № 1-2. – P. 29–36.
33. Dyck P.J. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics // *Muscle. Nerve*. – 1988. – Vol. 11, № 1. – P. 21–32.
34. Thomas P.K. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy / P.K. Thomas // *Diabetes*. – 1997. – Vol. 46, Suppl. 2. – P. S54–S57.
35. Fontaine R., Fontaine J.L. Diabetic arteritis and gangrene in surgical clinic // *Cah. Coll. Med. Hop. Paris*. – 1969. – Vol. 10, № 3. – P. 165–179.
36. Оболенский В.Н. Комплексное лечение больных с синдромом диабетической стопы // *Фарматека*. – 2008. – № 8. – С. 49–52.

**Горшков Иван Петрович**

ассистент кафедры эндокринологии, ГОУ ВПО Воронежская государственная медицинская академия, Воронеж

**E-mail: en-do@yandex.ru**

**Золотоев Владимир Иванович**

д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии, ГОУ ВПО Воронежская государственная медицинская академия, Воронеж

**Волынкина Анна Петровна**

к.м.н., главный внештатный эндокринолог города, ассистент кафедры эндокринологии, ГОУ ВПО Воронежская государственная медицинская академия, Воронеж