

# ЛЕЧЕНИЕ СОЧЕТАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА И ПОДАГРЫ

С. В. ТОКАРЕВА<sup>1</sup>, Р. В. КУПЕЕВ<sup>2</sup>, А. А. ХАДАРЦЕВ<sup>1</sup>, С. В. БЕЛЯЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

<sup>2</sup> ООО «Аирмед», Москва

**Цель работы.** Показать целесообразность применения комплексной терапии ДПН тиогаммой-600 в сочетании с ТЭС, В<sub>12</sub>-анкерманом и фебуксостатом. **Материалы и методы исследования.** В исследовании участвовало 28 пациентов, мужчин, страдающих СД2 в возрасте 56–77 лет, при среднем возрасте 64,6±0,7 лет. Исходные значения средних показателей глюкозы крови натощак были 7,8±1,52 ммоль/л, гликозилированного гемоглобина 7,4±0,13%. Выделены две группы: группа 1 (основная) — 14 человек и группа 2 (контрольная) — 16 человек. В группе 2 применялась базисная терапия ДПН (тиогамма 600 мг/сутки в течение 4 месяцев). Первые 14 дней препарат вводился внутривенно капельно, а затем назначался перорально. В группе 1 в дополнение к базисной терапии ДПН получали В<sub>12</sub>-анкерман и фебуксостат (аденурик) — 80 мг/сутки. ТЭС осуществлялась на портативном устройстве ТЭС-03 по 15 мин ежедневно. Такая схема лечения применялась в течение 4 месяцев. Оценка качества жизни (КЖ) проводилась с помощью опросника MOS SF-36. **Результаты и их обсуждение.** Через четыре месяца от начала терапии более выраженные изменения отмечались у больных первой группы. Общий показатель суммы баллов шкалы НСС в этой группе увеличился на 28,9%, а в группе 2 — на 18,8%. Положительное влияние терапии с аденуриком и ТЭС на течение ДПН показывает, что применение данного лечения закономерно приведет к улучшению КЖ пациентов, динамика которого изучалась по результатам опросника SF-36.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, диабетическая полинейропатия, тиоктовая кислота, витамин В<sub>12</sub> (анкерман), низкоэнергетическое лазерное излучение, лазерофорез, подагра, фебуксостат.

К тяжелым и частым осложнениям сахарного диабета 2 типа (СД2) относится диабетическая полинейропатия (ДПН), зачастую приводящая к ухудшению качества жизни пациентов, к их инвалидизации из-за последующих ампутаций конечностей и к увеличению смертности. Морфологической основой ДПН является диффузное, очаговое, или сочетанное поражение нервных волокон (периферических и автономных, или и тех, и других). Гипергликемия и глюкозотоксичность обуславливают эндоневральное накопление сорбитола, функциональные и структурные изменения капилляров, обеспечивающих микроциркуляцию нервных волокон. Усиливается гликозилирование белков, снижается активность Na/K- АТФ-азы, нарушается свертывающая система крови, наблюдается аксоноглиальная дисфункция, сегментарная демиелинизация. Выделяют метаболический, иммунозависимый, сосудистый и наследственный механизмы развития ДПН [1,3,7]. Контроль над

гипергликемией замедляет прогрессирование ДПН и является основой адекватной терапии с возможностью частичного регресса симптоматики, профилактики диабетических язв. Патогенетическое лечение заключается — в торможении полиолового пути метаболизма глюкозы и уменьшении накопления токсичного сорбитола и фруктозы в Шванновских клетках миелиновой оболочки аксонов (ингибиторы альдозоредуктазы), в замещении эссенциальных жирных кислот (*g*-линоленовая кислота), в снижении окислительного стресса ( $\alpha$ -липоевая кислота, витамин *E*), в блокаде протеинкиназы *C* (рубоксισταурин), в регенерации нейронов (факторы роста нервов), в улучшении эндоневрального кровотока (иАПФ), в торможении образования токсичных продуктов [5,9].

Патогенетическое лечение ДПН основывается на использовании *альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты*, эффект которой основан на доказательной базе, в том числе при проведении рандомизи-

рованных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [2]. Основными препаратами *тиоктовой кислоты* являются *берлитион* и *тиогаμμα*. Они выпускаются для перорального и парентерального применения в дозировке 300–600 мг. В большом международном клиническом исследовании SYDNEY эффективность *тиоктовой кислоты* была подтверждена. Монотерапия препаратами *тиоктовой кислоты* не всегда бывает достаточной, особенно при СД2, поэтому обоснованным является использование комплексного лечения. Известны клинические синдромы поражения нервной системы при дефиците витамина  $B_{12}$ , в том числе  $B_{12}$ -дефицитная полинейропатия с аксональным и демиелинизирующим типом поражения с той же симптоматикой, что и при ДПН (чувство «ватности» ног, «ползания мурашек», онемения, гипестезии, снижение сухожильных рефлексов, легкие парезы в дистальных отделах конечностей, атрофия мышц и др.). Витамин  $B_{12}$  участвует в переводе фолиевой кислоты в активную форму, в синтезе ДНК (делении клеток) и антиоксиданта глутатиона. Обеспечивает — созревание эритроцитов, превращение гомоцистеина в метионин, синтез фосфолипидов и метилирование миелина, синтез коэнзима А и янтарной кислоты, увеличение уровня Т-супрессоров, что способствует ограничению аутоиммунных процессов [6, 10]. Оптимальным для пациентов с ДПН препаратом для перорального применения — является  $B_{12}$ -анкерман, содержащий 1 мг цианкобаламина. Учитывая центральные механизмы патогенеза СД2, применялась также мезодиэнцефальная модуляция, *транскраниальная электростимуляция* (ТЭС) [4, 8].

Дополнительная сложность выбора программы лечения вызывают случаи сочетания с СД2, осложненного ДПН, с подагрой, как составной частью *метаболического синдрома* (МС).

**Цель работы.** Показать целесообразность применения комплексной терапии ДПН *тиогаммой-600* в сочетании с ТЭС,  $B_{12}$ -анкерманом и *фебуксостатом*.

**Материалы и методы исследования.** В исследовании участвовало 28 пациентов, мужчин, страдающих СД2 в возрасте 56–77 лет, при среднем возрасте  $64,6 \pm 0,7$  лет. Исходные значения средних показателей глюкозы крови натощак были  $7,8 \pm 1,52$  ммоль/л, гликозилированного гемоглобина  $7,4 \pm 0,13\%$ . Продолжительность заболевания составляла 7–14 лет. У всех пациентов была диагностирована *артериальная гипертензия*, данные за ранее перенесенные инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе отсутствовали. Во время включения в исследование *артериальное давление* (АД) было контролировалось на целевых значениях

гипотензивными препаратами (*лерканидипин*, *эналаприлом*, *лозартаном*). Контроль глюкозы крови осуществлялся применением *метформина* в сочетании с *ситаглиптином* (препарат — *кселевия*).

Выделены две группы: *группа 1* (основная) — 14 человек и *группа 2* (контрольная) — 16 человек. В *группе 2* применялась базисная терапия ДПН (*тиогаμμα* 600 мг/сутки в течение месяцев). Первые 14 дней препарат вводился внутривенно капельно, а затем назначался перорально. В *группе 1* в дополнение к базисной терапии ДПН получали  $B_{12}$ -анкерман и аденурик — 80 мг/сутки. ТЭС осуществлялась на портативном устройстве ТЭС-03 по 15 мин ежедневно. Такая схема лечения применялась в течение 4 месяцев. Протокол исследования одобрен этическим комитетом.

Диагностика периферической ДПН и определение ее степени тяжести осуществлялось по шкале НСС — *Нейропатический Симптоматический Счет* (шкала оценки выраженности субъективных симптомов) и НДС — *Нейропатический Дисфункциональный Счет* (шкала оценки выраженности объективных симптомов). Глюкоза крови натощак определялась унифицированным калориметрическим глюкозооксидазным методом с помощью набора фирмы «Lachema» (Чехия). Гликозилированный гемоглобин исследовался с помощью набора «Фосфосорб», Россия, методом аффинной хроматографии. Оценка качества жизни (КЖ) проводилась с помощью опросника MOS SF-36. Данный опросник характеризует физическое, психическое состояние пациентов, их социальное функционирование и отражает степень выраженности болевого синдрома. При помощи методов параметрической и непараметрической статистики выполняли обработку результатов исследования. Полученные результаты представлены в виде  $M \pm t$ , где  $M$  — среднее значение,  $t$  — ошибка среднего. Достоверность различий между показателями оценивалась при помощи  $t$ -критерия Стьюдента и точного метода Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Через четыре месяца от начала терапии более выраженные изменения отмечались у больных первой группы. Общий показатель суммы баллов шкалы НСС в этой группе увеличился на 28,9%, а в группе 2 — на 18,8%, что отразилось на уменьшении покалывания, жжения, онемения, ноющей боли, судорог и гиперестезий. Разница между двумя группами была статистически незначима. По шкале НДС, которая оценивает уровень коленных и ахилловых рефлексов, болевую, температурную и вибрационную чувствительность в группе 1 отмечено увеличение общего балльного показателя на 25,2% ( $p < 0,001$ ), а в группе 2 —

на 13,6% ( $p < 0,05$ ). Положительное влияние терапии с фебуксостатом и ТЭС на течение ДПН показывает, что применение данного лечения закономерно приведет к улучшению КЖ пациентов, динамика которого изучалась. По результатам опросника SF-36 исходно у двух групп наших пациентов отмечались низкие показатели качества жизни, связанные с ухудшением физического и эмоционального состояния. Через четыре месяца от начала лечения в первой группе больных обнаружено улучшение показателей, характеризующих восприятие боли и состояние физического здоровья. Подобная динамика КЖ может быть обусловлена уменьшением симптомов ДПН, подтверждаемая при проведении корреляционного анализа. В нашем исследовании обнаружено наличие умеренной отрицательной связи между показателем «физического функционирования» и выраженностью: субъективных симптомов периферической сенсомоторной нейропатии ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,05$ ) и объективных симптомов периферической сенсомоторной нейропатии ( $r = -0,32$ ;  $p < 0,05$ ). Отрицательная связь средней силы обнаружена между показателем, отражающим ограничение жизнедеятельности, связанное с физическим состоянием и шкалами НСС ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,05$ ) и НДС ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ). При анализе корреляционных взаимодействий между симптоматикой ДПН и показателями опросника SF-36 выявлено наличие положительной связи умеренной силы между показателем «физического функционирования» и пониженной активности ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ). Отмеченные в нашем исследовании улучшения показателей, характеризующих КЖ и течение периферической сенсомоторной нейропатии могут быть связаны с влиянием комплексного лечения на энергетические процессы в клетках с последующим увеличением синтеза АТФ, а также улучшением кровоснабжения нервной ткани, за счет уменьшения эндотелиальной дисфункции.

**Заключение.** Включение анкермана ( $B_{12}$ ) в комплексную терапию обусловлено особенностями его поставки в организм и участия в патогенезе ДПН. Витамин  $B_{12}$  (кобаламин) входит в состав продуктов только животного происхождения: мясо, печень, почки, рыба, молоко, яйца, сыр. При этом в тканях животных он является производным бактерий кишечника. Под влиянием кулинарной обработки и протеолитических ферментов желудка в последнем витамин  $B_{12}$  высвобождается из комплекса с белками и быстро образует комплекс с транскобаламином I. В дистальном отделе двенадцатиперстной кишки образуется комплекс с внутренним фактором Касла (гликопротеином, синтезируемым обкладочными клетками желудка), который адсорбируется в дистальном отделе подвздошной

кишки. В сыворотке крови кобаламин связывается с транспортным белком транскобаламином II, который и доставляет витамин  $B_{12}$  к тканям-мишеням — гепатоцитам и гемопоэтическим клеткам. Роль витамина  $B_{12}$  в организме определяется следующими функциями: участием в переводе фолиевой кислоты в активную форму; участием в синтезе ДНК (деление клеток) и антиоксиданта глутатиона, что обеспечивает созревание эритроцитов. ТЭС обеспечила благоприятную динамику эндогенных опиоидных пептидов, что способствовало положительному результату лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Аметов А. С. Диабетическая полинейропатия — от профилактики к патогенетически обоснованному лечению. Ремедиум. 2021. № 2. С. 79–80.
2. Дадашева М.Н., Горенков Р. В., Дадашева К. Н. Ранняя диагностика и современные аспекты лечения диабетической полинейропатии // Трудный пациент. 2020. Т. 18. № 4. С. 6–9.
3. Каракулова Ю.В., Филимонова Т. А., Каракулов А. О. Способ прогнозирования тяжелого течения диабетической полинейропатии и развития синдрома диабетической стопы. Патент на изобретение RU2687978 С1. 17.05.2019. Заявка № 2018135934 от 10.10.2018.
4. Малыгин А.В., Хадарцев А. А., Токарев А. Р., Наумова Э. М., Валентинов Б. Г., Трусов С. В. Транскраниальная электростимуляция / Под ред. В. П. Лебедева, 2021. 224 с.
5. Путилина М. В. Диабетическая полинейропатия. особенности дифференциальной диагностики и терапии // Трудный пациент. 2020. Т. 18. № 3. С. 8–12.
6. Сорокин Ю.Н., Черникова И. В., Сорокина Е. Ю. Клинические синдромы поражения нервной системы при дефиците витамина B12 // Университетская клиника. 2017. Т. 13, № 1. С. 75–79.
7. Сорокина Ю.А., Чечевичкина М.А., Береснева Т.Л. Влияние сахароснижающих препаратов и препаратов для лечения диабетической полинейропатии на лечение болевого синдрома // Международный научно-исследовательский журнал. 2019. № 2 (80). С. 87–91.
8. Фролков В.К., Марченкова Л. А., Кузьминов Г. Г. Мезодиэннефальная модуляция в комплексной терапии диабетической полинейропатии // Физиотерапевт. 2020. № 6. С. 50–57.
9. Ширалиева Р.К., Гейдарова Н. Г., Ахмедова З. Г., Оруджева С. Р. Роль гормона адипонектина в развитии диабетической полинейропатии // Национальный журнал неврологии. 2017. Т. 1. № 12. С. 65–70.
10. Щепанкевич Л.А., Танащян М. М., Николаев Ю. А., Новикова Е. Г., Пинхасов Б. Б., Первунинская М. А., Антонова КВ. Болевая форма диабетической полинейропатии: фокус на улучшение качества жизни пациента // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2019. Т. 119, № 5. С. 76–79.

## TREATMENT OF A COMBINATION OF DIABETIC POLYNEUROPATHY WITH TYPE2 DIABETES AND GOUT

S. V. TOKAREVA, R. V. KUPEEV, A. A. KHADARTSEV, S. V. BELYAEVA

*The purpose of the work. To show the expediency of using a complex DPN therapy with thiogammoy-600 in combination with TPP, B12-ankerman and febuxostat. Materials and research methods. The study involved 28 male patients suffering from DM2 aged 56–77 years, with an average age of  $64.6 \pm 0.7$  years. The initial values of average fasting blood glucose were  $7.8 \pm 1.52$  mmol/l, glycosylated hemoglobin  $7.4 \pm 0.13\%$ . Two groups were identified: group 1 (main) — 14 people and group 2 (control) — 16 people. In group 2, basic DPN therapy was used (thiogamma 600 mg/day for 4 months). For the first 14 days, the drug was administered intravenously, and then administered orally. In group 1, in addition to basic DPN therapy, B12-ankerman and febuxostat (adenuric) — 80 mg/day were received. TPP was carried out on a portable device TPP-03 for 15 minutes daily. This treatment regimen was used for 4 months. The assessment of the quality of life (QL) was carried out using the MOS SF-36 questionnaire.*

*Results and their discussion. Four months after the start of therapy, more pronounced changes were observed in patients of the first group. The total score of the NSS scale in this group increased by 28.9%, and in group 2 — by 18.8%. The positive effect of therapy with adenuric and TES on the course of DPN shows that the use of this treatment will naturally lead to an improvement in the quality of life of patients, the dynamics of which was studied according to the results of the SF-36 questionnaire.*

**Keywords: ???**