

## КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСТАЛЬНОЙ СЕНСОМОТОРНОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ

© *Нечипуренко Н.И.<sup>1</sup>, Пашковская И.Д.<sup>1</sup>, Ласков В.Б.<sup>2</sup>, Василевская Л.А.<sup>1</sup>, Ходулев В.И.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> **Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Республика Беларусь;** <sup>2</sup> **Курский государственный медицинский университет, Курск**  
E-mail: [prof\\_nin@mail.ru](mailto:prof_nin@mail.ru)

В динамике при госпитализации и после курса лечения изучены клинические проявления, биохимические и микроциркуляторные нарушения, электронейромиографические (ЭНМГ) данные у пациентов с дистальной сенсомоторной нейропатией (ДСМНП) и нейропатическим болевым синдромом (НБС). У 16 из них проведена базисная терапия (группа сравнения), у 25 дополнительно назначались внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) и ницерголин (основная группа). ДСМНП характеризовалась преимущественно аксональным типом поражения периферических нервов с наиболее измененными ЭНМГ-показателями сенсорных волокон и нервов нижних конечностей. Включение ВЛОК и ницерголина в базисную терапию ДСМНП значимо понизило активацию реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ), повысило активность супероксиддисмутазы при сохранении окислительно-восстановительных сдвигов с лактацидемией и повышением соотношения лактат/пируват, а также существенно уменьшило содержание в крови субстанции Р. В основной группе коррекция эндотелиальной дисфункции и нормализация показателей сосудистой реактивности была более эффективной. Полученные данные подтверждают патогенетическую обоснованность использования ВЛОК и ницерголина для лечения пациентов с ДСМНП и НБС.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, дистальная сенсомоторная нейропатия, болевой синдром, электронейромиография, внутривенное лазерное облучение, ницерголин.

### CLINICAL-FUNCTIONAL AND METABOLIC DISTURBANCES AND THEIR CORRECTION IN PATIENTS WITH DIABETIC POLYNEUROPATHY

*Nechipurenko N.I.<sup>1</sup>, Pashkouskaya I.D.<sup>1</sup>, Laskov V.B.<sup>2</sup>, Vasilevskaya L.A.<sup>1</sup>, Khodulev V.I.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> **Republican Science and Practice Centre for Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus;** <sup>2</sup> **Kursk State Medical University, Kursk**

The clinical manifestations, biochemical and microhemocirculatory disorders, electroneuromyographic (ENMG) changes in patients with distal sensorimotor neuropathy and neuropathic pain syndrome including 16 persons of the comparison group (basic therapy) and 25 – of the main group (basic therapy + blood intravenous laser irradiation + nicergoline) at the time of hospitalization and after the course of treatment were studied. The patients showed a mixed, predominantly axonal type of nerve damage with the most pronounced changes in the ENMG indicators of sensory fibers in the lower limbs nerves. The use of blood intravenous laser irradiation and nicergoline contributes to a significant decrease in the activation of lipid peroxidation reactions and an increase in the activity of superoxide dismutase, while maintaining redox shifts characterized by lactic acid and an increase in the lactate / pyruvate ratio. Along with this, a significant reduction in the blood content of the substance P, was achieved in the patients of the main group. More effective correction of the disturbances in the vasomotor function of the endothelium was achieved. The obtained data confirm the pathogenetic validity of the use of blood intravenous laser irradiation and nicergoline for the treatment of patients with distal sensorimotor neuropathy and neuropathic pain syndrome.

**Keywords:** diabetes mellitus, distal sensorimotor neuropathy, pain syndrome, electroneuromyography, intravenous laser irradiation, nicergoline.

При сахарном диабете (СД) почти у 30% больных развивается хроническая периферическая нейропатия, вызывающая у 10% из них длительную или стойкую утрату трудоспособности [7, 29]. Наиболее распространена дистальная сенсомоторная нейропатия (ДСМНП), в генезе которой большая роль отводится нарушениям микроциркуляции вследствие эндотелиальной дисфункции и изменениям метаболизма, прежде всего в углеводном обмене. Разнонаправленные сдвиги активности гексокиназы и альдолатредуктазы, рост содержания сорбитола изменяют активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  аденозинтрифосфатазы и проницаемость клеточных мембран, ведут к митохондриальной

дисфункции и внутриклеточному накоплению свободных радикалов [19].

Альтернативные пути метаболизма глюкозы и образование конечных продуктов гликирования повышают уровень свободнорадикального супероксид-аниона и образующихся из него активных форм кислорода [27]. Это, в свою очередь, снижает активность глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы – ключевого фермента гликирования, запуская альтернативные пути и замыкая порочный круг патобиохимических реакций. Оксидантный стресс на фоне недостаточности эндогенных антиоксидантных систем углубляет патологические мембранные процессы [9].

Структурной основой ДСМНП является поражение преимущественно аксонов тонких немиелинизированных и маломиелинизированных сенсорных и вегетативных волокон; степень поражения коррелирует со сроками и тяжестью гипергликемии, и в 20% случаев развивается нейропатический болевой синдром (НБС) [20, 31]. Гипергликемия становится причиной центральной и периферической сенситизации, понижающей болевой порог и эффективность лечения [8], а также микроангиопатии [18].

Лечение ДСМНП в соответствии с принципами доказательной медицины направлено на улучшение функции периферических нервов и купирование болевого синдрома с его этиопатогенетическими и клиническими особенностями и возможной коморбидностью [10, 11, 17]. Базовым препаратом служит  $\alpha$ -липоевая (тиоктовая) кислота, обладающая мультимодальным эффектом в виде блокирования механизмов окислительного стресса, улучшения утилизации глюкозы, активации эндоневрального кровотока и регенерации, снижения болевых ощущений [12, 25, 34, 36]. В клинических исследованиях, посвященных проблеме НБС, показан позитивный эффект  $\alpha_2$ -адреноблокаторов [19, 24, 26, 30, 33]. Это позволяет обосновать целесообразность применения  $\alpha$ -адреноблокатора ницерголина, имеющего антиагрегантный и полинейромедиаторный эффекты, для лечения больных с ДСМНП.

Наряду с фармакотерапией, в лечении заболеваний периферической нервной системы широко используется низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ). Его эффект иммуноопосредован, связан с коррекцией активности важнейших ферментов метаболизма, стимуляцией биосинтеза белков, ДНК и РНК, что позволяет улучшить регенерацию и микрогемоциркуляцию [21]. Вариант НИЛИ – внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) – улучшает микроциркуляцию в структурах ЦНС, особенно в гипоталамусе и лимбической системе в целом [10, 11]. ВЛОК активирует адаптивные механизмы, способствуя развитию анальгетического, седативного и вазодилатирующего эффектов [16]. Рассматривая перспективы использования ВЛОК при ангиопатии, следует учитывать его позитивное влияние на эндотелиальные структуры путем стимуляции гуанилатциклазы и NO-синтазы – первичных акцепторов лазерного излучения [2]. В комплексном лечении пациентов с диабетической ангиопатией и полинейропатией ВЛОК оказывает гипогликемическое, гиполипидемическое и иммунокорректирующее действие [5].

Цель работы – изучение динамики клинико-неврологических характеристик, метаболично-

функциональных нарушений и электронейромиографических (ЭНМГ) показателей у пациентов с диабетической ДСМНП и НБС под влиянием комплексной терапии с дополнительным назначением ВЛОК и ницерголина.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено открытое проспективное рандомизированное исследование клинико-неврологических, электронейромиографических, биохимических особенностей и вазомоторных функций эндотелия у 41 больного с ДСМНП и НБС на фоне СД 2 типа. Больные находились на стационарном лечении в неврологических отделениях РНПЦ; диагноз СД верифицирован эндокринологом и клинико-лабораторными данными. Работа выполнена в рамках государственной Программы научных исследований, утвержденной Минздравом РБ (№ 199-1213 от 09.12.2013); дизайн ее одобрен Комитетом по этике РНПЦ (протокол N 15 от 28.04.2011).

Среди пациентов методом случайного распределения образованы 2 группы: основная из 25 чел. (13 мужчин, 12 женщин; средний возраст  $56,5 \pm 12,5$  года) и контрольная из 16 чел. (9 мужчин, 7 женщин;  $55,3 \pm 15,5$  года). Средняя продолжительность ДСМНП в основной и контрольной группах – 3,8 (1,0; 5) года и 2,5 (1,0; 3,5) года соответственно.

Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз СД; подписание информированного согласия на участие; легкие и умеренно выраженные клинические проявления ДСМНП при сохранной функции передвижения и самообслуживания; наличие НБС.

Критерии исключения: выраженные трофические нарушения; наличие онкоанамнеза, хронических и декомпенсированных форм заболеваний легочной, сердечно-сосудистой, гепатобилиарной систем, почек; декомпенсированный СД.

Обе группы получали базисную терапию (БТ) в виде лекарственной коррекции гликемии, 10-дневного курса внутривенных инфузий препарата  $\alpha$ -липоевой кислоты (Тиоктацид) по 600 мг в день и внутримышечных инъекций тиамин и пиридоксина гидрохлорида по 1 мл 5% раствора.

Пациентам основной группы дополнительно к БТ назначали курс ВЛОК (10 ежедневных процедур) и ницерголин (Сермион) внутрь по 10 мг 3 раза в сутки в течение 1 мес. ВЛОК проводили аппаратом «Люзар МП» (Республика Беларусь) с длиной волны 0,67 мкм и выходной мощностью 3 мВт (8 сеансов по 20 мин).

Для количественной оценки жалоб пациентов использовали шкалы нейропатии NSS (Neuropathy Symptom Score) и визуально-аналоговую шкалу (ВАШ). Неврологический дефицит регистрировали по шкале NIS LL (Neuropathy Impairment Score Lower Limbs) и разработанной нами шкале «Интегрированная оценка нейропатии / полинейропатии» – ИОН [4].

Показатели углеводного обмена, про- и антиоксидантной систем, субстанции P и норадреналина в крови определены у всех пациентов с ДСМНП и у 25 практически здоровых лиц (контрольная группа, средний возраст  $40,9 \pm 10,5$  года;  $p > 0,05$ ). Концентрацию глюкозы и лактата определяли на анализаторе Biosen C\_line, содержание пирувата – методом Умбрайт. Определяли также активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови [14], супероксиддисмутазы (СОД) цельной крови [15] и активность каталазы в плазме [13]. О развитии нейрогенного воспаления при НБС и скорости его регресса в результате лечения судили по Индексу воспалительной активности – ИВА [3, 28]. ИВА определяет соотношение активности СОД и 2-тиобарбитуровой кислоты (ТБК). При нормальных концентрациях ТБК и СОД величина ИВА = 1; при гипоксическом повреждении ИВА > 1; величина отклонения пропорциональна степени воспалительной активности. При интенсификации репарации ИВА  $\leq 1$ . Концентрацию субстанции P и норадреналина в плазме крови исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа ELISA с применением тест-наборов фирмы DRG (США) на иммуноферментном анализаторе BioTek (США).

Сосудистая реактивность изучена методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии на аппарате «Минимакс-Допплер-К» (Россия) с помощью датчика с частотой излучения 20 МГц. Нами модифицирована методика исследования реактивной гиперемии путем проведения окклюзионной пробы (манжеточная проба Целермайера). Компрессия плечевой артерии длилась в течение 1 мин с последующей быстрой декомпрессией. Запись доплерограммы начинали через 1 мин после декомпрессии и вели в течение 5 мин. Для оценки сосудистой реактивности микроциркуляторного русла здоровых лиц и пациентов с ДПНП полученные результаты сравнивали с данными, полученными до проведения теста реактивной гиперемии в каждой группе, а также между группами.

ЭНМГ проведена по общепринятой программе тестирования моторных волокон срединного, малоберцового, большеберцового нервов и сенсорных волокон срединного и икроножного нервов у всех больных всех трех групп на диагностическом комплексе Viking Select IV фирмы «Nicolet» (США) [17].

Статистический анализ осуществлялся с помощью программы Statistica 6.0; проверка нормальности распределения производилась с использованием критерия Шапиро–Уилки. При нормальном распределении вычисляли среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), межгрупповые различия устанавливали с помощью *t*-критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, данные представлялись как медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). Межгрупповые различия характеризовали критериями Манна–Уитни и Хи-квадрата. Данные до и после лечения в одной группе оценивали с помощью критерия Уилкоксона, между группами – критерия Краскела–Уоллиса. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$  [6].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Различий по гендерному составу и возрасту между группами основной и сравнения не установлено. При поступлении в клинику 85,4% пациентов отмечали те или иные нарушения чувствительности (гипо- или гиперестезии, парестезии); они преобладали в пальцах ног, распространяясь на стопы в 48,8% случаев и на голени в 36,6%. При этом гипестезию по типу носков имели 19 больных (46,3%), по типу носков и перчаток – 12 пациентов (29,3%).

Легкий НБС (0-25 баллов по ВАШ) имели 6 пациентов (14,6%); 23 (56,1%) – умеренный (26-50 баллов); 6 (14,6%) – выраженный (не более 51-75 баллов).

Нарушение болевой чувствительности в 31 случае (75,6%) комбинировалось со снижением вибрационной чувствительности. Температурная чувствительность страдала лишь у 8 больных (19,5%). Еще реже – в 14,6% случаев – выявлено ухудшение проприоцептивной чувствительности.

Ахилловы рефлексы не вызывались у 34,1% пациентов, были понижены у 31,7% и не изменены у 34,1%.

Сравнительный анализ болевого синдрома и неврологического статуса до и после лечения указал на достоверную положительную динамику в обеих группах по шкалам NSS и ВАШ, однако по шкале NIS LL статистически значимое улучшение выявлено лишь у пациентов основной группы (табл. 1).

Для оценки эффективности включения в схему лечения ВЛОК и ницерголина нами определена величина разницы баллов по оценочным шкалам до и после лечения (табл. 2).

Таблица 1

Динамика жалоб на самочувствие, болевого синдрома и неврологического статуса у пациентов с ДСМНП до и после лечения в группах основной и сравнения

Шкалы сравнения, Ме (25%-75%)	Основная группа, n=25		p	Группа сравнения, n=16		p**
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
NSS	4 (4-5)	2 (1-3)	<0,001	4,5 (3,5-9,5)	3,5 (3-7)	=0,002
ВАШ	33 (30-42)	15 (10-20)	<0,001	40 (30-52,5)	22,5 (17,5- 30)	<0,001
NIS LL	12 (6-18)	12 (6-17)	=0,027	10 (10-16)	10 (6-16)	=0,068
ИОН*	38 (31; 41)	25 (17; 27)	<0,001	29 (27; 32)	23 (22; 27)	=0,012

Примечание: \* – ИОН – интегрированная оценка невропатии/полиневропатии; \*\* – статистическая значимость различий внутри группы до и после лечения по тесту Уилкоксона.

Таблица 2

Сравнительная характеристика разности баллов по шкалам NSS, ВАШ, NIS LL и ИОН до и после лечения в группах основной и сравнения

Шкалы сравнения, Ме (25%-75%)	Основная группа, n=25	Группа сравнения, n=16	p (тест Манна-Уитни)
NSS	2,0 (2-3)	2,0 (1-2,5)	=0,007
ВАШ	20 (16-23)	15 (10-20)	=0,032
NIS LL	0 (0-0)	0 (0-1)	=0,802
ИОН	11 (7; 18)	4 (4; 10)	=0,005

Таблица 3

Показатели ЭНМГ нервов верхних и нижних конечностей у больных с ДСМНП (M±SD)

Показатели**	Исследуемые нервы (n=28)		
	Моторные волокна		
	Малоберцовый	Большеберцовый	Срединный
ЛП*** М-ответа, мс	4,4±1,1*	4,9±0,9*	4,5±1,1*
Резидуальная латентность, мс	2,5±0,7	2,3±0,9	3,1±0,9*
Длительность, мс	6,0±1,3	5,7±0,9	6,1±0,9*
Амплитуда М-ответа, мВ	6,9±4,5*	10,4±7,3*	11,6±3,2*
СПИ**** по ЛП, м/с	16,8±3,1*	21,9±3,7*	15,2±3,3*
СПИ, м/с	41,5±4,6*	41,5±5,2*	48,7±4,8*
Временная дисперсия, %	14,3±10,5*	22,8±16,4*	6,6±8,1*
ЛП F-волны, мс	51,0±4,8*	54,0±6,2*	29,3±2,7*
	Сенсорные волокна		
	Икроножный	Срединный	
Длительность, мс	1,6±1,2	1,8±0,6*	
СПИ, м/с	46,4±3,4*	42,7±7,2*	
Амплитуда ПДЧН*****, мВ	8,3±4,3*	13,1±7,0*	

Примечание: \* – различия достоверны в сравнении с данными контрольной группы (табл. 4) при p<0,05; \*\* – показатели получены при стимуляции нерва в дистальной точке; \*\*\* – латентный период; \*\*\*\* – скорость проведения импульса; \*\*\*\*\* – потенциал действия чувствительного нерва.

Анализ данных таблиц 1 и 2 указывает на более значимые результаты терапии у пациентов основной группы, что подтверждает обоснованность включения в схему лечения ДСМНП ВЛОК и ницерголина. Особенно наглядно преимущества лечебного комплекса у

пациентов основной группы демонстрируют шкалы NSS и ВАШ.

Результаты ЭНМГ у больных в сравнении с нормативными показателями отражены в таблицах 3 и 4.

Таблица 4

Показатели ЭНМГ у здоровых лиц (контрольная группа, M±SD)

Показатели	Исследуемые нервы (n=25)		
	Моторные волокна		
	Малоберцовый	Большеберцовый	Срединный
ЛП М-ответа, мс	4,0±0,8	4,1±0,7	3,3±0,4
Резидуальная латентность, мс	2,3±0,6	2,2±0,7	2,1±0,3
Длительность, мс	5,6±0,9	5,8±1,2	5,7±0,7
Амплитуда М-ответа, мВ	13,8±4,5	23,3±7,9	16,9±4,9
СПИ по ЛП, м/с	19,1±2,7	24,0±4,5	20,2±2,4
СПИ, м/с	51,2±2,8	50,6±2,8	57,1±3,8
Временная дисперсия, %	6,1±5,4	11,2±5,6	2,8±6,1
ЛП F-волны, мс	45,2±3,6	45,1±3,5	25,6±0,7
	Сенсорные волокна		
	Икроножный	Срединный	
Длительность, мс	1,3±0,2	1,3±0,2	
СПИ, м/с	52,8±4,4	55,2±5,3	
Амплитуда ПДЧН, мВ	22,1±9,4	48,3±16,6	

Анализ данных таблицы 3 указывает на снижение амплитудных характеристик М-ответа и ПДЧН, замедление СПИ, увеличение латентности М-ответа и F-волны и уменьшение временной дисперсии. Детальная характеристика электронейромиографических особенностей ДСМНП и механизмов аксональной дегенерации представлена в ранее опубликованных работах [22, 23].

У пациентов основной группы и группы сравнения на момент госпитализации выявлено достоверное повышение концентрации глюкозы до 6,8 (6,0-8,2) ммоль/л ( $p=0,0001$ ) и 7,7 (6,4-8,9) ммоль/л ( $p=0,00002$ ) соответственно относительно нормы, значимое возрастание уровня лактата и соотношения Л/П, свидетельствующее о нарушении углеводно-энергетического метаболизма у пациентов в обеих группах (табл. 5).

Также у всех пациентов до лечения имелся дисбаланс в про- и антиоксидантной системах крови, что указывает на наличие окислительного стресса. Как видно из табл. 5, у пациентов групп основной и сравнения отмечалось значимое повышение концентрации ТБК-П ( $p=0,003$  и  $p=0,002$  соответственно); снижение активности ферментов антиоксидантной защиты СОД и каталазы ( $p=0,0008$  и  $p=0,01$ ) в основной группе и тенденция к падению их активности в группе сравнения относительно норматива. Значение ИВА до лечения в группах основной и сравнения превышало норму в 1,88 ( $p=0,0001$ ) и 1,69 ( $p=0,001$ ) раза соответственно, что указывало на выраженность нейрогенного воспаления у пациентов с НБС.

Анализ содержания ряда нейромедиаторов ноцицептивной и антиноцицептивной системы в крови выявил увеличение уровня субстанции Р у пациентов групп основной и сравнения до 1,11 (0,72-1,47),  $p=0,019$  и 0,84 (0,6-1,36) нг/мл относи-

тельно нормы – 0,53 (0,47-0,72) нг/мл на фоне существенного снижения концентрации норадреналина до 0,09 (0,04-0,18),  $p=0,016$  и 0,1 (0,07-0,24) нг/мл,  $p=0,038$  соответственно по сравнению со здоровыми лицами – 0,29 (0,16-0,35) нг/мл (рис. 1 и 2). При этом уровень субстанции Р был значительно выше нормы ( $p=0,019$ ) и положительно коррелировал с балльной оценкой жалоб пациентов по шкале NSS ( $r=0,44$ ;  $p=0,03$ ) и выраженностью НБС.

После курса лечения в группах основной и сравнения установлено уменьшение концентрации ТБК-П до 2,1 (1,9-2,5) и 2,3 (1,9-2,8) мкмоль/л соответственно по сравнению с исходным уровнем ( $p_1=0,01$ ). Сочетанное лечение ВЛОК и ницерголином привело к достоверному ( $p_1=0,035$ ) снижению уровня глюкозы в крови до 5,9 (4,7-6,9) ммоль/л в сравнении с исходными значениями, однако без существенной динамики относительно уровня здоровых лиц; способствовало возрастанию активности СОД: 95,3 (76,4-117,1) Е/мл ( $p_1=0,007$ ), а также достоверному снижению значения ИВА ( $p_1=0,0003$ ) относительно исходный цифр. В группе сравнения лишь отмечена тенденция к повышению активности ферментов антиоксидантной защиты, однако ИВА остался без изменений (табл. 5).

Использование лазерной гемотерапии и ницерголина в комплексном лечении привело к значимому ( $p_1=0,014$ ) понижению концентрации субстанции Р в крови до 0,77 (0,52-1,12) нг/мл по сравнению с исходными данными. Также наметилась тенденция к увеличению содержания норадреналина на 33% относительно данных до лечения. В группе сравнения подобных изменений не было (рис. 1 и 2).

Показатели углеводного обмена, про-, антиоксидантной системы в крови и значения ИВА у пациентов с ДСМНП, Ме (25-75 процентиля)

Показатель	Здоровые лица, n=25	Основная группа, n=25		Группа сравнения, n=16	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Глюкоза, ммоль/л	4,6 (4,1-5,2)	6,8 (6,0-8,2) p=0,0001	5,9 (4,7-6,9) p=0,0008 p <sub>1</sub> =0,035	7,7 (6,4-8,9) p=0,00002	7,3 (6,2-10,3) p=0,0001
Лактат, ммоль/л	1,07 (0,9-1,3)	1,48 (1,09-1,9) p=0,048	1,45 (1,2-1,8) p=0,02	1,7 (1,5-2,2) p=0,001	1,6 (1,5-1,8) p=0,003
Пируват, ммоль/л	0,16 (0,14-0,18)	0,13 (0,11-0,15) p=0,002	0,134 (0,12-0,15) p=0,003	0,12 (0,11-0,14) p=0,002	0,136 (0,12-0,14) p=0,02 p <sub>1</sub> =0,03
Л/П	6,5 (5,4-8,7)	12,2 (9,7-14,6) p=0,00003	11,0 (9,1-13,2) p=0,00001	13,7 (10,9-17,5) p=0,0001	12,4 (10,8-14,2) p=0,00004
ТБК-П, мкмоль/л	1,8 (1,6-2,2)	2,5 (2,1-2,9) p=0,003	2,1 (1,9-2,5) p <sub>1</sub> =0,01	3,2 (2,6-3,6) p=0,002	2,3 (1,9-2,8) p=0,03 p <sub>1</sub> =0,011
СОД, Е/мл	98,8 (85,4-114,4)	74,7 (65,3-89,6) p=0,0008	95,3 (76,4-117,1) p <sub>1</sub> =0,007	79 (61,7-106,2)	81,8 (63,8-104,9)
Каталаза, усл.ед/с×мл	22,2 (17,4-28,8)	18,0 (9,6-22,2) p=0,01	18,3 (10,2-25,8)	15,6 (11,4-30,0)	22,5 (10,2-26,4)
ИВА	1,01 (0,87-1,25)	1,88 (1,34-2,11) p=0,0001	1,21 (0,9-1,42) p <sub>1</sub> =0,0003	1,69 (1,26-2,29) p=0,001	1,62 (0,99-2,38) p=0,01

Примечание: p – достоверность различий по сравнению с данными здоровых лиц; p<sub>1</sub> – сравнение данных до и после лечения; n – число наблюдений.

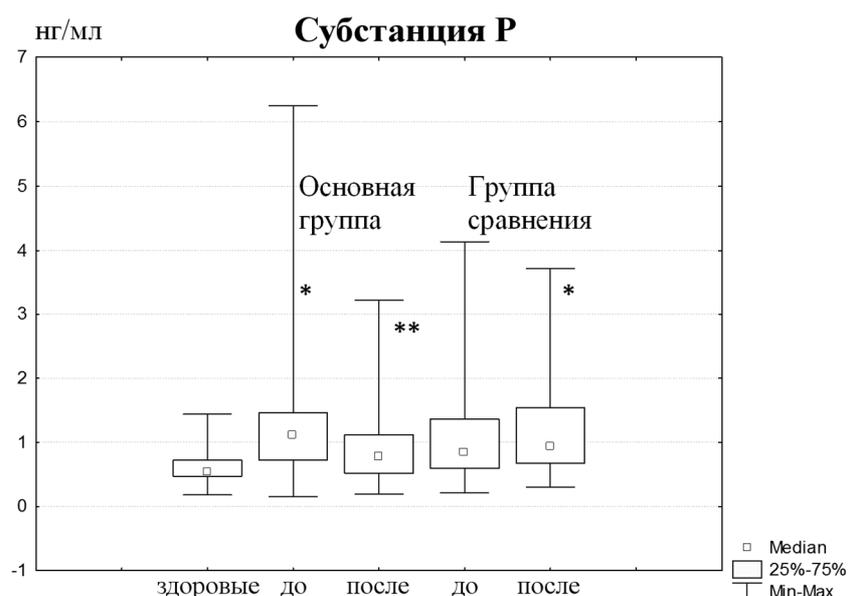


Рис. 1. Содержание субстанции Р в плазме крови у пациентов в группах основной и сравнения до и после лечения.

Примечание: \* – достоверность различий по сравнению со здоровыми лицами; \*\* – по сравнению с данными до лечения (p<0,05).

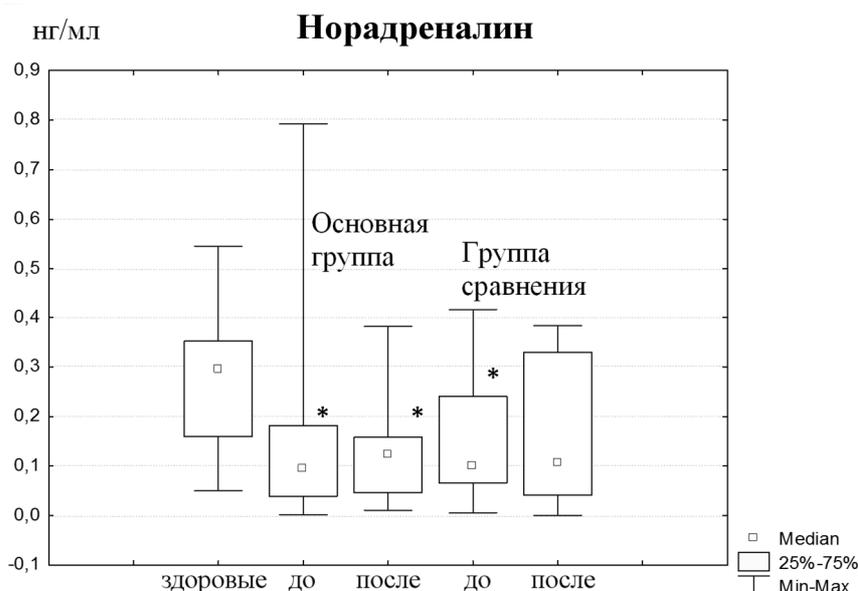


Рис. 2. Содержание норадреналина в плазме крови у пациентов с ДСМНП и НБС в группах основной и сравнения до и после лечения.

Примечание: \* – достоверность различий по сравнению со здоровыми лицами.

Результаты биохимических исследований подтверждают важную роль гипергликемии в активации процессов ПОЛ и недостаточности ферментативного звена антиоксидантной защиты и демонстрируют наличие прямой взаимосвязи между выраженностью болевого синдрома и концентрацией основного нейротрансмиттера боли – субстанции Р при ДСМНП. Этот нейропептид, отвечающий за трансмиссию сенсорной информации, главным образом, связанной с ноцицептивными раздражениями, модулирует болевую реакцию [1, 32]. В то же время возникновение и поддержание НБС происходит в условиях недостаточности антиноцицептивных нисходящих серотонин- и норадренергических систем ствола мозга, которые в нормальных условиях обеспечивают торможение болевой импульсации [8]. У наших пациентов концентрация норадреналина в плазме крови была существенно снижена. Ницерголин напрямую влияет на церебральные транзиттерные системы, повышая активность норадренергической и дофаминергической медиации [35], что позволяет объяснить уменьшение болевого синдрома у пациентов основной группы в результате лечения.

Тест реактивной гиперемии в контрольной группе показал, что величина прироста значений скоростных характеристик кровотока в норме составляет не менее 23,2 (10,8; 74,8)% и не более 78,3 (0; 119,7)% (для обоих случаев  $p=0,01$ ). У пациентов с ДСМНП и НБС в основной группе в 24% случаев сосудистые реакции носили парадоксальный характер со снижением значений скоростных характеристик кровотока в период декомпрессии плечевой артерии. Появление адек-

ватных по направленности реакций у большинства пациентов зарегистрировано спустя 1-2 мин после восстановления кровотока. Однако преобладали реакции, недостаточные по величине (прирост менее 20%); адекватная реакция с увеличением значений показателей на 18,5% ( $p=0,04$ ) зарегистрирована только в отношении средней линейной скорости  $V_{am}$  и лишь через 2 мин декомпрессионного периода, что было позже чем у здоровых испытуемых (табл. 6).

После курса ВЛОК и приема ницерголина в составе БТ доля больных в основной группе с адекватными по направленности реакциями при выполнении окклюзионной пробы увеличилась до 96–100%. Преобладали (в 88% случаев) реакции с максимальными изменениями значений в конце 1-й мин декомпрессионного периода, которые выражались в приросте  $V_{am}$  и  $Q_{am}$  на 18 и 24,3% и  $V_{as}$  и  $Q_{as}$  – на 30,9 и 30,8% соответственно, что приближает выраженность сосудистых реакций при выполнении теста реактивной гиперемии к данным, полученным у здоровых испытуемых в этих же условиях.

Следовательно, установленное у пациентов с ДСМНП и НБС снижение сосудистой реактивности с развитием недостаточных по величине реакций в условиях проведения теста реактивной гиперемии, а также выявление парадоксальных сдвигов в виде редукции кожного кровотока в период декомпрессии свидетельствует о нарушении вазомоторной функции эндотелия у больных с данной патологией. Использование ВЛОК и ницерголина на фоне БТ не только оптимизировало характер сосудистых реакций, но и значительно улучшило вазомоторную функцию эндотелия, что

проявилось в более раннем появлении адекватных по направленности и достаточных по выраженности реакций микрогемодициркуляторного русла кожных покровов на напряжение сдвига в декомпрессионном периоде.

Таким образом, наиболее выраженные изменения ЭНМГ показателей у пациентов с ДСМНП с НБС при СД 2 типа отмечены при тестировании сенсорных волокон и нервов нижних конечностей. ЭНМГ исследование показало преимущественное снижение амплитуд М-ответов и ПДЧН с уменьшением СПИ. При ДСМНП развивался смешанный, преимущественно аксональный тип поражения периферических нервов.

Патобиохимические нарушения при ДСМНП, сопровождающейся НБС, протекают на фоне изменений показателей углеводного обмена, дисбаланса про-, антиоксидантной системы при высоком уровне субстанции Р и низком содержании норадреналина в крови. Использование ВЛОК и ницерголина дополнительно к БТ при данной патологии способствует уменьшению активации реакций ПОЛ и росту активности СОД, однако сохраняются окислительно-восстановительные сдвиги, для которых характерны лактаемия и повышение соотношения Л/П.

Таблица 6

Динамика линейных и объемных скоростей кровотока в коже при выполнении теста реактивной гиперемии у пациентов с ДСМНП основной группы до и после лечения (Ме и квантили)

Время измерения показателей		Скоростные характеристики микрогемодициркуляции			
		Vas, см/с	Vam, см/с	Qas, мл/мин/см <sup>3</sup>	Qas, мл/мин/см <sup>3</sup>
Исходные данные	до лечения	2,58 1,38; 3,1	1,20 0,71; 2,22	0,04 0,03;0,06	0,02 0,01;0,04
	после лечения	2,07 1,38; 2,41	1,14 0,77; 1,68	0,04 0,03;0,04	0,04 0,03;0,04
Период декомпрессии (в % к исходным значениям)					
1-я мин	до лечения	0 -9,1; 28,6	12,3 -11,6; 70,2	0 -9,1; 28,3	12,2 -28,9; 70,2
	после лечения	30,9 0; 59,9 p=0,0007	18 3,4; 76,4 p=0,004	30,8 0; 60 p=0,003	24,3 5,3; 81,8 p=0,0004
2-я мин	до лечения	0 -14,3; 33,3 18,5	-0,8; 71 p=0,039	0 -9,1; 66,7	26,3 -26,9; 71
	после лечения	15,5 -5; 35,7 p=0,011	16,3 7,3; 35,6 p=0,007	15,5 -5; 35,5 p=0,015	17 10,8; 52,5 p=0,0006
3-я мин	до лечения	-7,1 -27,4; 25 p=0,07	15,6 -27,5; 69,2	4,6 -25; 33,3	15,5 -27,6; 69,3
	после лечения	7,3 0; 33,3 p=0,02	13 -8,2; 44,1 p=0,07	0 0; 33,3	13,1 -3,7; 44,5 p=0,033
4-я мин	до лечения	0 -18,2; 33,3	11,8 -15,4; 75,8	4,6 -18,2;27,3	11,9 -47,2; 81,2
	после лечения	14,9 -5,6; 42,7 p=0,011	20,6 -7,5; 56,7 p=0,048	15 -5,5; 42,8 p=0,009	24,2 -4,6; 56,3 p=0,016
5-я мин	до лечения	0 -42,9; 27,3	5,0 -31,8; 51	4,6 -42,9; 27,3	5 -31,9; 51,4
	после лечения	0 -18,3; 31,7	2,5 -19; 52,2	0 -18,3; 31,7	-0,38 -13,6; 52,1

Примечание: p – различия статистически значимы в сравнении с исходными данными.

У пациентов основной группы достигнута более эффективная коррекция нарушений вазомоторной функции эндотелия с нормализацией показателей сосудистой реактивности в условиях выполнения теста реактивной гиперемии на фоне уменьшения количества парадоксальных реакций.

Динамика болевого синдрома и неврологической симптоматики под влиянием лечения была более позитивной у пациентов основной группы. Достоверное уменьшение уровня субстанции P в крови позволяет предполагать влияние ВЛОК и ницерголина на трансмиссию ноцицептивной информации с предотвращением дальнейшего снижения порога возбуждения ноцицепторов и свидетельствует о патогенетической обоснованности включения ВЛОК и ницерголина в лечебный комплекс при ДСМНП с НБС.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бархатова В.П. Нейротрансмиттеры и экстрапирамидная патология. – М.: Медицина, 1974. – 144 с.
2. Бриль Г.Е., Бриль А.Г. Гуанилатциклаза и НО-синтетаза – возможные первичные акцепторы энергии низкоинтенсивного лазерного излучения // Лазерная медицина. – 1997. – Т. 1, № 2. – С. 39-42.
3. Бывальцев В.А., Викулина Е.П., Титова Н.М. Прогностическая значимость индекса воспалительной активности при выборе лечебной тактики у пациентов с дискогенным болевым синдромом // Клиническая неврология. – 2009. – № 1. – С. 3-9.
4. Верес А.И., Нечипуренко Н.И., Ходулев В.И., Заброец Г.В., Войтов В.В. Разработка шкалы интегрированной оценки невропатии // Медицинские новости. – 2014. – № 1. – С. 54-57.
5. Гейниц А.В., Москвин С.В., Азизов Т.А. Внутривенное лазерное облучение крови. – М. – Тверь: Изд-во «Триада», 2006. – 144 с.
6. Глянц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
7. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. – М.: Боргес, 2007. – 192 с.
8. Данилов А.Б., Жаркова Т.Р. Фармакотерапия болевого синдрома при диабетической полиневропатии препаратом Залдиар // РМЖ. – 2007. – № 24. – С. 1816.
9. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. – М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. – 343 с.
10. Зинякова Д.Н. Влияние локальной баротерапии на реовазографические показатели при полинейропатиях нижних конечностей // Рефлексология. – 2007. – № 1-2. – С. 16-19.
11. Зинякова Д.Н. Полинейропатии нижних конечностей: современные аспекты немедикаментозного лечения // Рефлексология. – 2007. – № 1-2. – С. 8-13.
12. Кемплер П. Диабетическая нейропатия: клинические проблемы и возможные подходы к лечению // Осложнения сахарного диабета: патофизиология и варианты патогенетического лечения: Междунар. рабочая встреча экспертов. – Рим, 2008. – С. 36-45.
13. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
14. Костюк В.А., Потапович А.И. Определение продуктов перекисного окисления липидов с помощью тиобарбитуровой кислоты в анаэробных условиях // Вопросы медицинской химии. – 1987. – № 3. – С. 115-118.
15. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопр. медицинской химии. – 1990. – Т. 36, № 2. – С. 88-91.
16. Мусихин Л.В., Бугровская О.И., Ширяев В.С., Смольников П.В., Хосровян А.М., Гребенкина М.А. Общеклинические и анестезиологические аспекты применения низкоинтенсивного лазерного излучения (обзор литературы) // Лазерная медицина. – 2013. – Т. 17, № 1. – С. 51-55.
17. Неврология. Национальное руководство /под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2015. – 1064 с.
18. Сахарный диабет / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. – 480 с.
19. Сивоус Г.И. Диабетическая периферическая полинейропатия: клиника, диагностика, лечение // Фарматека: международный медицинский журнал. – 2006. – № 17. – С. 75-78.
20. Силантьев К. Классическая неврология. – Волгоград: Панорама, 2006. – 399 с.
21. Скупченко В.В., Маховская Т.Т. Использование внутрисосудистой лазертерапии при ишемических нарушениях мозгового кровообращения // Журнал неврологии и психиатрии. – 1999. – № 4. – С. 37-42.
22. Ходулев В.И. Клинико-электронейромиографическая оценка болевой чувствительности у больных с диабетической дистальной симметричной полиневропатией // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2010. – № 1. – С. 62-67.
23. Ходулев В.И. Электронейромиографические паттерны и механизмы аксональной дегенерации периферических нервов при диабетической полиневропатии // Нервно-мышечные болезни. – 2015. – № 4. – С. 81-82.
24. Abdulla F., Smith P. Ectopic alpha2-adrenoceptors couple to N-type Ca2+ channels in axotomized rat sensory neurons. // J. Neurosci. – 1997. – Vol. 17, N 5. – P. 1633-1641.
25. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J., Hermann R., Kozlova N., Litchy W.J., Low P.A., Nehrlich D., Novosadova M., O'Brien P.C., Reljanovic M., Samigullin R., Schuette K., Stokov I., Tritschler H.J., Wessel K., Yakhno N., Ziegler D.; SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid:

- the SYDNEY trial. // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26, N 3. – P. 770-776.
26. *Baron R., Schattschneider J., Binder A., Siebrecht D., Wasner G.* Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case-control study // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359, N 9318. – P. 1655-1660. – doi: 10.1016/S0140-6736(02)08589-6
27. *Du X., Matsumura T., Edelstein D., Rossetti L., Zsengellér Z., Szabó C., Brownlee M.* Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112, N 7. – P. 1049-1057. – doi: 10.1172/JCI18127
28. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352, N 9131. – P. 837-853.
29. *Marshall S., Flyvbjerg A.* Prevention and early detection of vascular complications of diabetes // *Brit. Med. J.* – 2006. – Vol. 333, N 7566. – P. 475-480. – doi: 10.1136/bmj.38922.650521.80
30. *McLachlan E.M., Jänig W., Devor M., Michaelis M.* Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia // *Nature*. – 1993. – Vol. 363, N 6429. – P. 543-546. – doi: 10.1038/363543a0
31. *Merskey H., Bogduk N.* Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Second Edition /prepared by the Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain. – Seattle: IASP press, 2002. – 288 p.
32. *Otsuka M., Konishi S., Yanagisawa M., Tsunoo A., Akagi H.* Role of substance P as a sensory transmitter in spinal cord and sympathetic ganglia // *Ciba Found Symp.* – 1982. – N 91. – P. 13-34.
33. *Torebjörk E., Wahren L., Wallin G., Hallin R., Koltzenburg M.* Noradrenaline-evoked pain in neuralgia // *Pain*. – 1995. – Vol. 63, N 1. – P. 11-20.
34. *Vaskanyi T., Kempler P.* Diabetic neuropathy. New strategies for treatment // *Diabetes Obesity Metab.* – 2008. – Vol. 10, N 2. – P. 99-108. – doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00741.x
35. *Winblad B., Fioravanti M., Dolezal T., Logina I., Milanov I.G., Popescu D.C., Solomon A.* Therapeutic use of Nicergoline // *Clin. Drug Investigation*. – 2008. – Vol. 28, N 9. – P. 533-552.
36. *Ziegler D., Ametov A., Barinov A., Dyck P.J., Gurieva I., Low P.A., Munzel U., Yakhno N., Raz I., Novosadova M., Maus J., Samigullin R.* Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29, N 11. – P. 2365-2370. – doi: 10.2337/dc06-1216.