DOI: 10.31550/1727-2378-2018-153-9-19-22

Оригинальная статья

Нейротрофическая терапия болевой формы диабетической полинейропатии

Ю.В. Каракулова, Т.А. Филимонова

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России

Цель исследования: изучение влияния препарата актовегин на динамику болевого статуса, выраженности полинейропатии по электронейрофизиологическим показателям и концентрации мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови у пациентов с диабетической полинейропатией (ДПН).
Дизайн: простое открытое сравнительное рандомизированное исследование.
Материалы и методы. Группу больных ДПН (n = 36) разделили на две подгруппы по 18 человек: в обеих подгруппах проводили базисную терапию, в подгруппе 1 дополнительно применяли актовегин (10 мл в/в, 10 дней). Изучали показатели неврологического и болевого статусов, результаты нейрофизиологического исследования и количественное содержание BDNF в сыворотке крови до и после лечения.
Результаты. После лечения у больных подгруппы 1 выявлено статистически значимое снижение интенсивности невропатической боли по Визуальной аналоговой шкале (p = 0,011) и шкале PainDetect (p = 0,024), степени неврологического дефицита по шкалам нейропатического симптоматического счета (p = 0,052) и общего симптоматического счета (p = 0,038), а также экспрессии BDNF (p = 0,026); увеличилась скорость распространения возбуждения по малоберцовому нерву (p = 0,017). В подгруппе 2 статистически значимой динамики не обнаружено.
Заключение. Курсовое применение препарата актовегин при болевой форме ДПН можно считать патогенетически обоснованным.
Ключевые слова: мозговой нейротрофический фактор, диабетическая полинейропатия, нейропатическая боль, актовегин.

Для цитирования: Каракулова Ю.В., Филимонова Т.А. Нейротрофическая терапия болевой формы диабетической полинейропатии // Доктор.Ру. 2018. № 9 (153). С. 19–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-153-9-19-22

Original Paper

Neurotrophic Therapy for Painful Diabetic Polyneuropathy

Yu.V. Karakulova, T.A. Filimonova

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner

Study Objective: to study the impact of acotvegin on dynamics of pain status, severity of polyneuropathy according to electroneurophysiological indicators and concentration of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with diabetic polyneuropathy (DP).
Study Design: an open comparative randomized study.
Material and Methods. The study involved DP patients (n = 36) split into two arms (18 patients in each): both arms received basic therapy, arm 1 additionally received actovegin (10 ml, IV, 10 days). Neurologic and pain statuses, neurophysiologic analysis results and serum BDNF quantitative content before and after treatment were studied.
Study Results. After treatment arm 1 showed statistically significant decrease in neuropathic pain according to VAS (p = 0.011) and PainDetect (p = 0.024), neurologic deficit extent according to Neuropathy Symptom Score (p = 0,052) and Total Symptom Score (p = 0.038), as well as BDNF expression (p = 0.026); fibular nerve conduction velocity increased (p = 0.017). Arm 2 did not show statistically significant dynamics.
Conclusion. Cyclic treatment with actovegin in painful diabetic polyneuropathy can be considered pathogenetically reasonable.
Keywords: brain-derived neurotrophic factor, diabetic polyneuropathy, neuropathic pain, actovegin.

For reference: Karakulova Yu.V., Filimonova T.A. Neurotrophic Therapy for Painful Diabetic Polyneuropathy. Doctor.Ru. 2018; 9(153): 19–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-153-9-19-22

Болевой синдром наиболее часто встречается на ранних стадиях диабетической полинейропатии (ДПН) и имеет нейропатический характер [1, 2]. Патофизиология нейропатической боли включает каскад ионных, биохимических и структурных модификаций периферической и центральной нервных систем, ответственных за сенсорное восприятие [3]. Одним из компонентов развития нейропатической боли является феномен деафферентации, обусловленный прорастанием тонких чувствительных С-волокон в наружные пластины заднего рога спинного мозга, последующим возбуждением глутаматергических NMDA-рецепторов с растормаживанием нейронов соматосенсорных путей и нарушением центральных антиноцицептивных влияний [4, 5]. При прогрессировании полинейропатии демиелинизация нервного волокна способна инициировать рост атипично направленных отростков и создание патологических эфаптических связей между соседними волокнами различной сенсорной модальности, что клинически обусловливает развитие аллодинии и парестезий при нейропатической боли [6]. Таким образом, важную роль в развитии центральной сенситизациии при нейропатической боли играют нейропластические процессы.

Основными регуляторами нейропластичности являются факторы роста, наиболее изученным из которых считается мозговой нейротрофический фактор (англ. brain-derived neurotrophic factor, BDNF). Помимо нейропротекторного и репаративного действия, экспериментально доказана его роль в развитии гиперальгезирующего эффекта [7]. Согласно

Каракулова Юлия Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой неврологии им. В.П. Первушина ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. E-mail: julia.karakulova@mail.ru
Филимонова Тамара Андреевна — аспирант кафедры неврологии им. В.П. Первушина ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. E-mail: 03tfh@mail.ru

распространенной точке зрения, мозговой нейротрофин может принимать участие в модуляции нейропатической боли вследствие активации глутаматергических NMDA-рецепторов заднего рога, исходя из чего исследование его содержания в динамике является перспективным направлением в изучении управления нейропатической болью при ДПН с помощью нейротрофической терапии [8–10].

При лечении нейропатической боли у больных ДПН эффективны несколько классов обезболивающих средств, однако монотерапия позволяет достичь адекватного обезболивания только у 40–60% пациентов [11, 12]. Сниженный эндоневральный кровоток в случае экспериментальной ДПН может быть скорректирован несколькими препаратами, модифицирующими течение заболевания [13]. Препарат актовегин является одним из наиболее известных лекарственных средств с доказанной эффективностью в коррекции клинических проявлений ДПН [14, 15].

Актовегин представляет собой депротеинизированный гемодериват, получаемый из крови телят методом ультрафильтрации. Он содержит низкомолекулярные соединения массой до 5000 Да. Актовегин проявляет антиоксидантные свойства, улучшает клеточный энергетический метаболизм, а также оказывает инсулиноподобное действие, стимулируя транспорт и окисление глюкозы [16]. Механизмы, благодаря которым актовегин проявляет эффект в отношении болевых нейропатических симптомов, на настоящий момент окончательно не выяснены.

Цель исследования: изучение влияния препарата актовегин на динамику болевого статуса, выраженности полинейропатии по электронейрофизиологическим показателям и концентрации мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови у пациентов с диабетической полинейропатией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На кафедре неврологии Пермского государственного медицинского университета (заведующая кафедрой — проф. Ю.В. Каракулова) в течение 2017–2018 гг. проводилось простое открытое сравнительное рандомизированное исследование по оценке эффективности применения нейрометаболического препарата актовегин.

В основную группу входили 36 пациентов с ДПН: 21 женщина (58,33%) и 15 мужчин (41,67%). Средний возраст больных составлял 55,2 ± 9,54 года, средняя длительность ДПН — 6,8 ± 2,45 года. Группа контроля состояла из 11 практически здоровых лиц того же возраста с аналогичным распределением по полу.

Критериями включения в исследование были подтвержденный диагноз ДПН, подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании, отсутствие противопоказаний к применению препарата актовегин. К критериям исключения относились возраст менее 18 лет, недееспособность, беременность, сопутствующая неврологическая патология, онкологические и острые инфекционные заболевания.

Методом конвертов пациентов с ДПН рандомизировали на две подгруппы по 18 человек в каждой. Все больные получали базисную сахароснижающую терапию, витаминотерапию (тиоктовая кислота — 600 ЕД в/в капельно № 10, тиамин — 1 мл в/м № 10, витамин B_{12} — 1 мл в/м № 10), занятия лечебной физкультурой. Больным первой подгруппы наряду с базисной терапией проводили курс лечения нейрометаболическим препаратом актовегин в дозе 10 мл внутривенно медленно в течение 10 дней. Согласно дизайну исследования все пациенты были обследованы дважды — до и после курсового лечения.

Компенсацию углеводного обмена определяли по уровню гликированного гемоглобина. Клиническое обследование включало в себя оценку жалоб, анамнеза, а также болевого статуса с помощью Визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и шкалы PainDetect. Неврологическое обследование проводилось с применением шкал общего симптоматического счета (англ. Total Symptom Score, TSS), нейропатического симптоматического счета (англ. Neuropathy Symptom Score, NSS), нейропатического дисфункционального счета (англ. Neuropathy Disability Score, NDS) и предусматривало количественную оценку неврологических изменений с анализом нарушений болевой, тактильной, вибрационной чувствительности, изменения сухожильных рефлексов. Электронейромиография (ЭНМГ) нижних конечностей выполнялась по методике изучения нервной проводимости для малоберцового и икроножного нервов на приборе Viking Quest (Nicolet Biomedical, США). Оценивались амплитуда сенсорного S-ответа икроножного нерва, амплитуда, латентность М-ответа и скорость распространения возбуждения (СРВ) малоберцового нерва.

Количественное изучение BDNF в сыворотке крови пациентов проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов тест-систем (Cloud-Clone Corp., США).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программ Statistica v. 10. Так как не все группы имели нормальное распределение данных, параметрические методы исследования не применялись. Для сравнения независимых выборок непараметрических данных использовали критерий Манна — Уитни, для сравнения показателей до и после лечения — критерий Вилкоксона. Взаимосвязь различных факторов выявляли с помощью коэффициента корреляции по Спирмену. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По полученным данным, углеводный обмен был декомпенсирован у 26 пациентов (72,2%). Средний уровень гликемии составил 10,54 ± 3,52 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина — 11,18 ± 4,58%.

При первом обследовании у пациентов обеих подгрупп был выявлен выраженный нейропатический болевой синдром. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ и по шкале PainDetec в первой подгруппе не имела статистически значимых отличий от показателей второй подгруппы ($p = 0,875$ и $p = 0,714$ соответственно) (*табл.*).

Общая оценка субъективных симптомов нейропатии до лечения у пациентов первой подгруппы по шкале TSS составила 7,06 балла, по шкале NSS — 5,80 балла, у пациентов второй подгруппы получены сходные значения ($p = 0,845$ и $p = 0,728$ соответственно). Объективная оценка неврологического статуса по шкале NDS свидетельствовала о наличии выраженной степени нейропатии в обеих подгруппах ($p = 0,814$) (см. *табл.*).

При корреляционном анализе выявлена прямая зависимость интенсивности болевого синдрома по шкале PainDetect от уровня гликированного гемоглобина ($R = 0,289$, $p = 0,007$).

Таблица

Сравнительный анализ показателей клинического, электронейрофизиологического, лабораторного обследования пациентов с диабетической полинейропатией до и после лечения

Показатели	Подгруппа 1			Подгруппа 2			P_{2-4}
	визит 1 (1)	визит 2 (2)	p_{1-2}	визит 1 (3)	визит 2 (4)	p_{3-4}	
TSS, баллы	7,06 ± 2,38	5,72 ± 3,03	**0,038**	7,25 ± 2,45	6,88 ± 3,42	0,617	0,114
NSS, баллы	5,80 ± 1,58	4,06 ± 1,60	**0,052**	5,45 ± 1,71	5,64 ± 1,85	0,751	0,086
NDS, баллы	14,65 ± 3,53	11,70 ± 3,12	0,571	14,24 ± 3,53	13,41 ± 3,48	0,764	**0,041**
ВАШ, баллы	7,20 ± 2,50	4,10 ± 3,70	**0,011**	7,60 ± 1,86	7,10 ± 2,04	0,842	**0,015**
PainDetect, баллы	25,70 ± 3,80	17,81 ± 4,24	**0,024**	24,80 ± 2,45	24,57 ± 3,21	0,671	**0,001**
Амплитуда S-ответа икроножного нерва, мВ	3,80 ± 2,23	4,14 ± 2,47	0,114	3,65 ± 2,24	3,75 ± 2,77	0,845	0,075
М-ответ малоберцового нерва:							
• амплитуда, мВ	1,76 ± 0,89	2,08 ± 0,95	0,087	1,68 ± 0,84	1,87 ± 0,49	0,645	0,141
• латентность, мс	3,70 ± 1,10	3,25 ± 1,44	0,121	3,81 ± 1,04	3,57 ± 1,48	0,474	0,425
СРВ по малоберцовому нерву, м/с	38,16 ± 4,57	45,28 ± 4,58	**0,017**	37,68 ± 5,24	39,76 ± 3,81	0,651	**0,008**
BDNF, нг/мл	4,77 ± 2,58	3,25 ± 1,47	**0,026**	4,85 ± 2,27	4,52 ± 2,87	0,784	**0,016**

Примечания.
1. Данные представлены в форме среднего значения и стандартного отклонения.
2. ВАШ — Визуальная аналоговая шкала; СРВ — скорость распространения возбуждения; BDNF — мозговой нейротрофический фактор; NDS — Шкала нейропатического дисфункционального счета; NSS — Шкала нейропатического симптоматического счета; TSS — Шкала общего симптоматического счета.

В ходе проведенной до лечения ЭНМГ установлены признаки аксонально-демиелинизирующего поражения нервных волокон различной степени тяжести у всех больных. Значения амплитуды и латентности М-ответа малоберцового нерва, СРВ по малоберцовому нерву и амплитуды S-ответа икроножного нерва, полученные в первой подгруппе, не имели статистически значимых отличий от показателей пациентов второй подгруппы (во всех случаях $p > 0,05$) (см. *табл.*).

При выполнении корреляционного анализа отмечена прямая зависимость между длительностью ДПН и выраженностью полинейропатии, оцененной с помощью шкалы NDS ($R = 0,538$, $p < 0,05$). Определена обратная корреляция между длительностью ДПН и степенью аксонального поражения по данным ЭНМГ ($R = -0,6001$, $p < 0,05$). Уровень гликированного гемоглобина также был обратно пропорционален амплитуде М-ответа малоберцового нерва ($R = -0,327$, $p < 0,05$) и S-ответа икроножного нерва ($R = -0,510$, $p < 0,05$).

Уровень BDNF в сыворотке крови у больных первой подгруппы статистически значимо превысил соответствующий показатель группы здоровых лиц (4,77 ± 2,58 нг/мл против 1,02 ± 0,65 нг/мл; $p = 0,001$). Среднее содержание BDNF в сыворотке крови у больных второй подгруппы также было статистически значимо больше, чем в группе здоровых лиц ($p = 0,001$), и не отличалось от такового в первой подгруппе ($p = 0,814$) (см. *табл.*).

При проведении корреляционного анализа выявлены прямые зависимости количественного содержания BDNF в сыворотке крови от степени компенсации углеводного обмена ($R = 0,351$, $p < 0,05$), интенсивности боли по шкалам ВАШ ($R = 0,326$, $p < 0,05$) и PainDetect ($R = 0,381$, $p < 0,05$).

Как показано в *таблице*, по завершении курсового лечения препаратом актовегин у пациентов первой подгруппы отмечено статистически значимое снижение степени нейропатии по шкалам NSS, TSS, интенсивности нейропатической боли по шкалам ВАШ и PainDetect, а также количественного содержания BDNF в сыворотке крови. При анализе ЭНМГ-показателей выявлено статистически значимое увеличение СРВ по малоберцовому нерву. У пациентов второй подгруппы статистически значимых клинико-нейрофизиологических улучшений, а также изменения содержания BDNF в сыворотке крови во время второго визита не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

При комплексном клинико-инструментальном обследовании пациентов с ДПН до лечения выявлена выраженная нейропатия, которая коррелировала с длительностью заболевания, степенью компенсации углеводного обмена и клинически проявлялась нейропатическим болевым синдромом. Обнаружено, что интенсивность нейропатической боли имеет положительную корреляцию с количественным содержанием BDNF в сыворотке крови. Таким образом, усиление экспрессии BDNF в сыворотке крови может выступать маркером нейропатического компонента боли у пациентов с ДПН.

Применение препарата актовегин у больных ДПН приводит к снижению интенсивности нейропатической боли, оптимизации неврологического статуса и улучшению нервной проводимости по результатам ЭНМГ. Механизмы анальгетического действия актовегина заслуживают дальнейшего изучения. Действие препарата направлено на улучшение микроциркуляции, энергообеспечения и метаболизма нервной ткани, повышение резервов антиоксидантной защиты клетки. Воздействуя на основные звенья патогенеза ДПН, препарат статистически значимо снижает экспрессию BDNF, подавляя механизмы центральной сенсибилизации и модулируя процессы нейропластичности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многокомпонентный механизм действия препарата актовегин позволяет считать его патогенетически обоснованным звеном нейротрофической терапии в лечении болевой формы диабетической полинейропатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Truini A., Spallone V., Morganti R., Tamburin S., Zanette G., Schenone A. et al. A cross-sectional study investigating frequency and features of definitely diagnosed diabetic painful polyneuropathy. Pain. 2018 Aug 29. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001378
2. Vollert J., Maier C., Attal N., Bennett D.L.H., Bouhassira D., Enax-Krumova E.K. et al. Stratifying patients with peripheral neuropathic pain based on sensory profiles: algorithm and sample size recommendations. Pain. 2017; 158(8): 1446–55. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000935
3. Feldman E.L., Nave K.A., Jensen T.S., Bennett D.L.H. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. Neuron. 2017; 93(6): 1296–313. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.02.005
4. Вышлова И.А., Карпов С.М., Стародубцев А.И. Нейроиммунологические механизмы формирования хронического болевого синдрома. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016; 8(2): 113–6. [Vyshlova I.A., Karpov S.M., Starodubtsev A.I. Neiroimmunologicheskie mekhanizmy formirovaniya khronicheskogo bolevogo sindroma. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika. 2016; 8(2): 113–6. (in Russian)]
5. Данилов А.Б. Нейропатическая боль. М.: Боргес; 2007. 342 с. [Danilov A.B. Neiropaticheskaya bol'. M.: Borges; 2007. 342 s. (in Russian)]
6. Левин О.С. Полиневропатии. Клиническое руководство. М.: МИА; 2011. 496 с. [Levin O.S. Polinevropatii. Klinicheskoe rukovodstvo. M.: MIA; 2011. 496 s. (in Russian)]
7. Khan N., Smith M.T. Neurotrophins and neuropathic pain: role in pathobiology. Molecules. 2015; 20(6): 10657–88. DOI: 10.3390/molecules200610657
8. Chen W., Walwyn W., Ennes H.S., Kim H., McRoberts J.A., Marvizón J.C. BDNF released during neuropathic pain potentiates NMDA receptors in primary afferent terminals. Eur. J. Neurosci. 2014; 39(9): 1439–54. DOI: 10.1111/ejn.12516
9. Sikandar S., Minett M.S., Millet Q., Santana-Varela S., Lau J., Wood J.N. et al. Brain-derived neurotrophic factor derived from sensory neurons plays a critical role in chronic pain. Brain. 2018; 141(4): 1028–39. DOI: 10.1093/brain/awy009
10. Paisley P., Serpell M. Improving pain control in diabetic neuropathy. Practitioner. 2017; 261(1802): 23–6.
11. Boulton A.J., Kempler P., Ametov A., Ziegler D. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? Diabetes Metab. Res. Rev. 2013; 29(5): 327–33. DOI: 10.1002/dmrr.2397
12. Papanas N., Ziegler D. Emerging drugs for diabetic peripheral neuropathy and neuropathic pain. Expert Opin. Emerg. Drugs. 2016; 21(4): 393–407. DOI: 10.1080/14728214.2016.1257605
13. Javed S., Alam U., Malik R.A. Treating diabetic neuropathy: present strategies and emerging solutions. Rev. Diabet. Stud. 2015; 12(1–2): 63–83. DOI: 10.1900/RDS.2015.12.63
14. 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; 32(8): 1479–84. DOI: 10.2337/dc09-0545
15. Ziegler D., Edmundson S., Gurieva I., Mankovsky B., Papanas N., Strokov I. Predictors of response to treatment with actovegin for 6 months in patients with type 2 diabetes and symptomatic polyneuropathy. J. Diabetes Complications. 2017; 31(7): 1181–7. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.03.012
16. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H., Pflüger M., Guekht A. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. J. Neurol. Sci. 2012; 322(1–2): 222–7. DOI: 10.1016/j.jns.2012.07.069