

Каракулова Ю.В., Батуева Е.А.

РОЛЬ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЙ СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А.Вагнера»
Минздравсоцразвития России, кафедра неврологии лечебного факультета имени профессора
В.П.Первушина

Karakulova Y.V., Batueva E.A.

THE ROLE OF ANTINOCICEPTIVE SEROTONINERGIC SYSTEM IN PATHOGENESIS AND TREATMENT OF THE DIABETIC PERIFERAL NEUROPATHY

Резюме

Нами предпринято комплексное обследование 78 больных с диабетической периферической нейропатией (ДПН) с изучением неврологического, болевого, психовегетативного статусов и количественного содержания серотонина в сыворотке и тромбоцитах крови до и после лечения препаратом актовегин (10 мл в/венно, 10 дней). До лечения интенсивность боли по ВАШ составила $5,9 \pm 1,1$ баллов, по шкале PainDETECT - $30,6 \pm 6,3$. Выявлен субклинический уровень тревоги и депрессии, снижение качества жизни. Количество серотонина (нг/мл) в сыворотке ($104,5 \pm 72,6$) и тромбоцитах ($398,1 \pm 117,9$) крови было ниже, чем в контроле. После лечения актовегином отмечалось уменьшение болевого синдрома по шкалам ВАШ ($3,5 \pm 0,6$ см, $p=0,005$), PainDETECT ($19,4 \pm 4,1$ баллов, $p=0,005$), снижение уровня тревоги и депрессии ($11,4 \pm 1,4$ баллов по шкале Бека, $p=0,001$), повышение качества жизни. Серотонин сыворотки и тромбоцитов крови повысился до $188,3 \pm 75,3$ и $392,8 \pm 86,4$ нг/мл соответственно, что свидетельствует о правильном выборе терапии больных ДПН.

Ключевые слова: актовегин, диабетическая периферическая нейропатия, серотонин.

Summary

There were examined 78 patients suffering from diabetic peripheral neuropathy (DPN) with studying of algic, psychovegetative status and the quantitative content of blood serum and trombocytes serotonin (S) before and after treatment by Actovegin (10.0 ml v/v). Before treatment, average level of pain on a VAS was $5,9 \pm 1,1$, on a scale PainDETECT - $30,6 \pm 6,3$. Revealed subclinical levels of anxiety and depression, reduced quality of life. The amount of serotonin (ng/ml) in serum ($104,5 \pm 72,6$) and platelets ($398,1 \pm 117,9$) of blood were lower than in controls. After actovegin' treatment, there was a decrease pain on the scale of VAS ($3,5 \pm 0,6$ cm, $p = 0,005$), PainDETECT ($19,4 \pm 4,1$ points, $p = 0,005$), lower levels of anxiety and depression, improved quality of life. Serotonin serum and blood platelets increased to $188,3 \pm 75,3$ and $392,8 \pm 86,4$ ng/ml, respectively, indicating that the correct choice of therapy in patients with DPN.

Key words: actovegin, diabetic peripheral neuropathy, serotonin.

Введение

Проблема боли и поиск эффективных способов обезболивания остаются фундаментальным вопросом биологии и медицины. Невропатическая боль при диабетической периферической нейропатии (ДПН) встречается у 26% больных сахарным диабетом (СД), значительно снижая качество жизни и повседневную активность [1]. Патогенез ДПН мультифакториален и до настоящего времени изучен недостаточно. На сегодняшний день выделяют две основные теории механизма развития ДПН: метаболическая теория, связанная с повреждающим воздействием хронической гипергликемии на нервную ткань, где

основным звеном является оксидативный стресс [2]; сосудистая теория, где основным фактором является ишемия периферических нервов [3, 4].

Изучение механизмов развития боли и поиск эффективных способов обезболивания всегда были и остаются в центре проблем медицинской науки. На современном этапе определено, что значимым фактором формирования хронических болевых синдромов является несостоятельность эндогенных анальгетических систем, в том числе, антиноцицептивной серотонинергической [5]. Снижение содержания серотонина приводит к ослаблению анальгетического эффекта, понижению болевых по-

рогов [6]. Также существует мнение, что серотонин представляется наиболее значимым медиатором психоэмоциональной системы головного мозга, и нарушение его обмена является важным биохимическим фактором в развитии тревоги и депрессии [7, 8]. Генетические исследования показали, что структура тромбоцитарного и мозгового серотонинового транспортера кодируется одним и тем же геном, что может быть связано с общим эмбриональным происхождением этих двух различных клеток [9]. Идентичность рецепторов тромбоцитов и серотонинергических нейронов легли в основу теории о сходстве системы «тромбоциты-плазма» с системой «пресинаптические окончания – экстрацеллюлярная жидкость» [10, 11]. Эти факты свидетельствуют о том, что гуморальное звено представляет собой доступную и адекватную модель серотониновой системы ЦНС.

При лечении нейропатической боли у больных ДПН эффективны несколько классов обезболивающих средств, однако, только 40-60% пациентов поддаются адекватному обезболиванию при проведении монотерапии. Сниженный эндоневральный кровоток в случае экспериментальной ДПН может быть скорректирован несколькими препаратами, модифицирующими течение заболевания [12]. В 2009 году группой исследователей [13] завершено многоцентровое, двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование, которое показало, что последовательное лечение актовегином с проведением 20 внутривенных инфузий препарата (2000 мг) один раз в день, а затем пероральным приемом (1800 мг/сут) в течение 140 дней приводит к улучшению нейропатических симптомов, порога вибрационной чувствительности (VPT) и качества жизни у пациентов с симптоматической полинейропатией при СД 2 типа. Актовегин представляет собой депротеинизированный гемодериват, получаемый из крови телят методом ультрафильтрации. Препарат содержит низкомолекулярные соединения массой до 5000 Да. Актовегин стимулирует потребление и поглощение кислорода, а также клеточный энергетический метаболизм. Препарат оказывает инсулиноподобное действие, стимулируя транспорт глюкозы, пируватдегидрогеназу и окисление глюкозы [13]. Механизмы, благодаря которым актовегин проявляет эффект в отношении нейропатических симптомов, на настоящий момент неясен.

Цель исследования: изучить болевой, психовегетативный статус, качество жизни и количественное содержание гуморального серотонина у больных ДПН до и после лечения препаратом актовегин.

Материалы и методы

Нами обследовано 78 больных (49 женщины и 29 мужчин) с ДПН. Среди обследованных преобладали больные с СД 2 типа (62 человека). Длительность заболевания составила от 2 до 25 лет, в среднем 7 лет. У 56 больных выявлена дистальная сенсо-моторная форма ДПН, у 22 – смешанная (автономная и сенсо-моторная). Стадию ДПН оценивали по классификации, предложенной Р. Дуэком и Р. Томасом. Степень компенсации углеводного обмена определяли по уровню гликолизированного ге-

моглобина. Клиническое исследование включало оценку жалоб, данных анамнеза, неврологическое обследование с использованием шкалы NDS, которая позволяет дать количественную характеристику болевой, тактильной, температурной чувствительности, сухожильных рефлексов ног. Всем больным проведено комплексное тестирование болевого статуса с применением визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) боли, шкалы PainDETECT, опросника DN4 для выявления нейропатической боли. Психовегетативный статус оценивался по шкалам депрессии Бека, госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), опроснику Спилбергера на реактивную и личностную тревожность. «Вопроснику» и «Схеме» для выявления степени вегетативных изменений. Влияние заболевания и хронического болевого синдрома на основные сферы жизни больных исследовалось по опроснику SF-36. Концентрация серотонина в сыворотке венозной крови и тромбоцитах определялась в нг/мл методом иммуноферментного твердофазного анализа с помощью тест-системы ELISA (Serotonin ELISA), Hamburg. В качестве группы контроля обследовано 20 практически здоровых лиц, соответствующих основной группе по полу и возрасту.

Для оценки влияния нейротрофической терапии на болевой, психовегетативный статус и количественные показатели серотонина крови, 30 больных ДПН, наряду со стандартной терапией, направленной на нормализацию углеводного обмена, получали препарат актовегин в дозе 10,0 мл внутривенно, струйно в течение 10 дней. Критерии включения в исследование: достоверный диагноз ДПН при СД 1 и 2 типа, наличие нейропатического болевого синдрома выше 19 баллов по шкале PainDetect, отсутствие противопоказаний для применения препарата актовегин, письменное согласие больного на участие в исследовании. Статистическая обработка результатов проводилась на IBM PC с помощью интегрированного пакета для статистического анализа "Statistica v.6". Проведенная оценка исходных данных по виду распределения не позволила использовать параметрические методы исследования, так как не все сравниваемые группы имели нормальное распределение данных. Для сравнения независимых выборок непараметрических данных использовался критерий Манна-Уитни, для сравнения показателей до и после лечения – критерий Вилкоксона. При исследовании корреляционной зависимости использовался коэффициент Спирмена (R). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Средний уровень гликолизированного гемоглобина у больных сахарным диабетом до лечения составил $9,25 \pm 2,18\%$. Жалобы на боли в голенях, жжение и зуд в стопах предъявляли 62 пациента (79% от числа обследуемых). Онемение и парестезии в нижних конечностях имелись у 42 человек (53%), слабость и усталость ног наблюдалась у 47 больных (60%). Сенсорные нарушения в виде расстройства болевой чувствительности выявлены у 58 больных (74%) ДПН, температурной чувствительности –

Таблица 1. Динамика показателей больных ДПН до и после лечения

Показатели	n	До лечения	После лечения активноинном	p-уров.
NDS, баллы	30	8,68±1,29	6,86±1,10	0,037
ВАШ, см	30	6,04±1,53	3,45±0,60	0,005
Pain Detect, баллы	30	30,64±7,75	17,27±7,57	0,005
DN-4, баллы	30	5,98±1,61	4,00±1,67	0,005
HADS-Тревога, баллы	30	9,62±3,67	4,72±3,31	0,005
HADS-Депр, баллы	30	9,20±3,36	5,18±3,12	0,012
Шкала Бека, баллы	30	15,25±10,61	4,18±4,37	0,032
Тест Спилберга-рт, баллы	30	38,95±6,48	34,90±4,03	0,59
Тест Спилберга-пт, баллы	30	47,77±6,01	46,63±7,02	0,54
Вопросник вег., баллы	30	28,71±7,48	18,82±9,43	0,005
Схема вег., баллы	30	34,95±14,32	23,36±9,62	0,01
SF-36 (ФФ), %	30	53,60±18,65	60,45±13,31	0,12
SF-36(РФ), %	30	23,60±30,41	34,09±32,16	0,75
SF-36(Б), %	30	47,80±12,82	30,91±7,01	0,062
SF-36(ОЗ), %	30	51,60±10,27	54,09±11,14	0,77
SF-36(ЖА), %	30	56,30±15,01	64,55±11,06	0,09
SF-36(СФ), %	30	49,00±12,59	55,68±11,68	0,75
SF-36(РФ Э), %	30	37,93±32,36	36,26±34,83	1,00
SF-36(ПЗ), %	30	63,56±16,60	76,36±15,64	0,12
Серотонин сыворотки, нг/мл	30	108,19±71,73	211,08±139,99	0,027
Серотонин тромбоцитов, нг/мл	29	341,79±135,25	434,24±191,15	0,043

Критерий Вилкоксона Отмеченные критерии значимы на уровне $p < .05000$

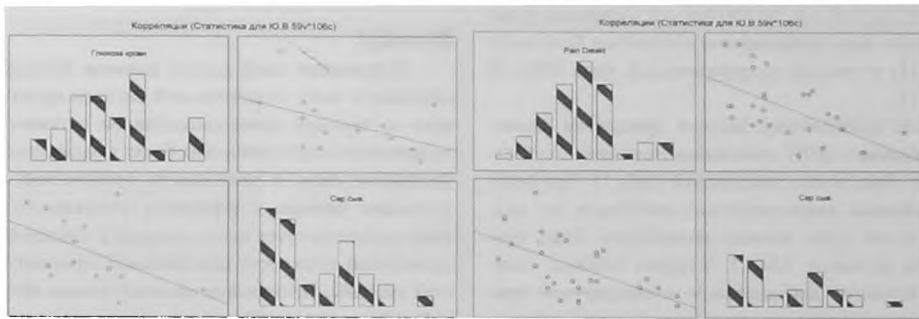


Рис.1. Корреляционная зависимость показателей серотонина сыворотки крови от уровня глюкозы крови и степени нейропатической боли по шкале PainDETECT

у 38 (50%), тактильной – у 18 (25%), вибрационной чувствительности – у 71 (91%) пациента. Снижение и выпадение ахилловых рефлексов отмечалось у 70% обследованных (55 больных), коленных – у 25% (19 больных). Как показано в таблице 1, до лечения средний балл объективных неврологических симптомов по шкале NDS составил $8,68 \pm 1,29$ баллов. Интенсивность боли по ВАШ была оценена больными на $6,04 \pm 1,53$ баллов. По опроснику DN4 у 62 (80%) человек боль на момент обследования имела нейропатический характер со средним значением показателя $5,98 \pm 1,61$ баллов. По шкале PainDETECT средний балл составил $30,64 \pm 7,75$. В эмоционально-личностной сфере у больных ДПН до лечения выявлен субклинический уровень тревоги ($9,62 \pm 3,67$ баллов) и депрессии ($9,20 \pm 3,36$) по шкале HADS, что достоверно выше аналогичных показателей в группе контроля ($4,8 \pm 2,5$ балла и $3,1 \pm 1,9$ балл, $p < 0,01$), значимое повышение уровня депрессии по шкале Бека до $15,25 \pm 10,61$ баллов, что достоверно ($p < 0,001$) превышало контрольные значения ($4,2 \pm 1,9$ балла). Среднее значение реактивной тревожности до предпринятого лечения составило $38,95 \pm 6,48$ баллов у больных ДПН и $32,6 \pm 2,9$ балла в группе контроля ($p < 0,05$), личностной тревожности – $47,77 \pm 6,01$ баллов при ДПН и $37,1 \pm 3,9$ баллов в группе контроля ($p < 0,01$). Степень вегетативной дистонии

в среднем равнялась $28,71 \pm 7,48$ баллов по «Вопроснику...» и $34,95 \pm 14,32$ баллов по «Схеме...». Показатели шкал опросника качества жизни SF-36 у больных ДПН до лечения составили: физическое функционирование (ФФ) $53,60 \pm 18,65\%$, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием $37,93 \pm 32,36$ (РФ), интенсивность боли (Б) $47,80 \pm 12,82\%$; общее состояние здоровья (ОЗ) $51,60 \pm 10,27\%$; жизненная активность (ЖА) $56,30 \pm 15,01\%$; социальное функционирование (СФ) $49,00 \pm 12,59\%$; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РФ Э) $23,60 \pm 30,41\%$, психическое здоровье (ПЗ) $63,56 \pm 16,60\%$. Уровень серотонина сыворотки крови составил у лиц страдающих ДПН $108,19 \pm 71,73$ нг/мл, что значительно ($p < 0,001$) ниже, чем в контрольной группе ($244,6 \pm 41,7$ нг/мл), уровень серотонина тромбоцитов крови ($341,79 \pm 135,25$ нг/мл) также бал достоверно ($p < 0,05$) меньше у больных ДПН, чем у лиц в контрольной группе – $540,14 \pm 81,69$ нг/мл. Корреляционный анализ показал отрицательную зависимость шкал ФФ, ОЗ опросника SF-36 у больных ДПН от длительности ДПН ($R = -0,445705$), уровня боли по ВАШ ($R = -0,390489$), а также от степени тревоги по шкале HADS ($R = -0,318093$). Получена обратная корреляционная зависимость количественного содержания серотонина сыворотки крови от показателей глюкозы крови

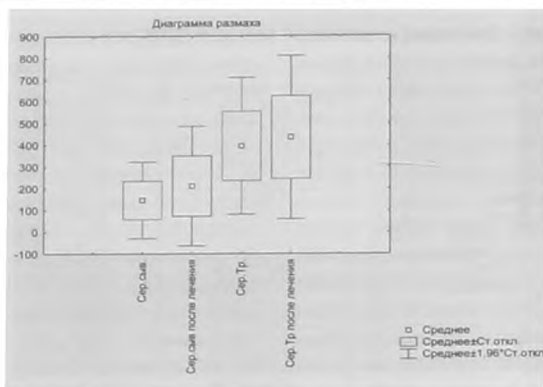


Рис.2. Количественные показатели серотонина сыворотки крови до и после лечения препаратом актовегин

($R = -0,554089$) и степени невропатической боли по шкале PainDETECT ($R = -0,560708$) (рис.1). Серотонин тромбоцитарного звена коррелировал с возрастом больных ($R = -0,684211$) и шкалой невропатической боли DN4 ($R = -0,515311$).

После проведенного лечения препаратом актовегин у больных ДПН отмечалось улучшение субъективных и объективных показателей (табл.1). При оценке объективных неврологических симптомов по шкале NDS после курса лечения актовегином общая сумма баллов составила $6,8 \pm 1,1$. В группе больных, получавших актовегин дополнительно к стандартной терапии, выявлено значимое снижение болевого синдрома по шкале ВАШ ($3,45 \pm 0,60$ см, $p = 0,005$), уменьшение степени невропатического компонента боли по опроснику DN4 ($4,00 \pm 1,67$ балла, $p = 0,005$), шкале PainDETECT ($17,27 \pm 7,57$ баллов, $p = 0,005$). При анализе результатов тревожно-депрессивных и вегетативных нарушений после терапии актовегином получено снижение уровня тревоги ($4,72 \pm 3,31$ баллов) и депрессии ($5,18 \pm 3,12$ баллов) по шкале HADS, что имело достоверные различия по сравнению с исходными данными. Среднее значение реактивной и личностной тревожности составило $34,90 \pm 4,03$ и $46,63 \pm 7,02$ баллов соответственно, что не отличалось от показателей до лечения. После лечения степень вегетативной дистонии существенно изменилась по «Вопроснику...» ($18,82 \pm 9,43$ баллов) и «Схеме...» ($23,36 \pm 9,62$ балла). Значимых различий при изучении показателей опросника качества жизни SF-36 в динамике после лечения получено не было. Серотонин сыворотки крови после курса лечения актовегином составил $211,08 \pm 139,99$ нг/мл, что существенно ($p = 0,027$) выше, чем до лечения, также достоверно ($p = 0,043$) выросло значение серотони-

на тромбоцитов до $434,24 \pm 191,15$ нг/мл (табл.1, рис.2).

Выводы

Полученные нами данные выявили истощение гуморального звена серотониновой системы крови в условиях ее высокой антиноцицептивной активности при хронических невропатических болях у пациентов с ДПН. Теснейшая связь и зависимость хронической боли и депрессии больных с дефицитом гуморального серотонина свидетельствует опосредованно о снижении функциональной активности церебральной серотонинергической системы. Применение патогенетически обоснованной нейротрофической терапии препаратом актовегин у больных с ДПН приводит к уменьшению интенсивности невропатических болей, степени неврологического дефицита, оптимизации неврологического, психовегетативного статусов, улучшению повседневной активности, что сопровождается повышением количественного содержания серотонина в сыворотке и тромбоцитах периферической крови. ■

Каракулова Ю.В., д.м.н., проф., ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А.Вагнера» Минздравсоцразвития России, кафедра неврологии лечебного факультета имени профессора В.П.Первушина; Батуева Е.А., аспирант, ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А.Вагнера» Минздравсоцразвития России, кафедра неврологии лечебного факультета имени профессора В.П.Первушина; Автор, ответственный за переписку - Каракулова Юлия Владимировна, 614107 г. Пермь, ул.Макаренко, 6, кв. 124. Тел. (342)2652202, 89128844007, e-mail: julia.karakulova@mail.ru.

Литература:

1. Яхно Н.Н. Боль М.: МЕДпресс-информ; 2009.
2. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meifiner HP, Lobisch M, Schilte K, Gries FA, the ALADIN StudyGroup: Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant α -lipoic acid: a 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995;38:1425-33
3. Kanowski S, Kinzler E, Lehmann E, Schweizer A, Kuntz G. Confirmed clinical efficacy of Actovegin® in elderly patients with organic brain syndrome. *Pharmacopsychiatry* 1995;28:125-133
4. Jensen W, Beck E. Treatment of the diabetic

- polyneuropathy: a controlled double blind study. *Med Welt* 1987;38:838-841
5. Кукушкин, М.Л. Общая патология боли. М.: Медицина; 2004.
 6. Данилов, А.Б. Нейропатическая боль. М.: Боррес; 2007.
 7. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение) 3-е издание, перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство; 2007.
 8. Дмитриева, Г.Б. Периферические показатели метаболизма серотонина при психических расстройствах. *Росс. психиатр. журнал* 2000; 4: 52-6.
 9. Kroeze, W.K. The molecular biology of serotonin receptors therapeutic implication for the interface of mood and psychosis. *Biol Psychiatry* 1998; 44 (11):1128-42.
 10. Ткаченко, А.А. Содержание серотонина в плазме крови и тромбоцитах и показатели захвата серотонина тромбоцитами при нарушении половой идентичности у лиц с аномальным сексуальным. *Росс. психиатр. Журнал* 1997; 3: 37-40.
 11. Artigas, F. Increased plasma free serotonin but unchanged platelet serotonin in bipolar patients treated chronically with lithium. *Psychopharmacology (Berl)* 1989; 99(3): 328-32.
 12. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice AS, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237-251
 13. Ziegler D. Et al Treatment symptomatic polyneuropathy with Actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009; 32:1479-1484.