

# Келтикан

Искусство  
восстановления

- Стимулирует регенерацию миелиновой оболочки<sup>1-3</sup>
- Восстанавливает проведение нервного импульса<sup>1-3</sup>
- Улучшает дозревание и регенерацию аксонов<sup>4</sup>

**Действующее вещество:** цитидин-5'-динатрия монофосфат, уридин-5'-тринатрия трифосфат, уридин-5'-динатрия дифосфат, уридин-5'-динатрия монофосфат. **Лекарственная форма.** Капсулы твердые. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, применяемые при заболеваниях нервной системы. **Фармакологические свойства.** Активность Келтикана обеспечивают фосфатные группы, необходимые для объединения моносахаридов с церамидами для образования цереброзидов и фосфатных кислот, которые являются основой сфингомиелина и глицерофосфолипидов. Сфингомиелин и глицерофосфолипиды являются основными компонентами миелиновой оболочки. При применении препарата Келтикан достигается увеличение трофических способностей для дозревания и регенерации аксонов нервной ткани. **Показания.** Лечение невропатий костно-суставного (ишиас, радикулит), метаболического (диабетическая, алкогольная полинейропатии), инфекционного (опоясывающий лишай) происхождения, а также воспаления лицевого нерва, тройничного нерва, межреберной невралгии и люмбагии. **Побочные реакции.** Возможно возникновение реакций гиперчувствительности. **Категория отпуска.** По рецепту. **Производитель:** «Феррер Интернационал, С.А.», Испания. **Р. с. МЗ Украины:** №UA/10643/01/01. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

000 «Такеда Украина»: 03110, г. Киев, ул. Соломенская, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

1. Gerbershagen H.H. Pharmakotherapie im Bereich des peripheren Nervensystems. TW Neurologie/Psychiatrie 6 (1991) 21–23.
2. Moses E.K. et al. Small molecular weight RNAs: altered metabolism in regenerating nerve. Biochem. Int 5 (1982) 177–184.
3. Watting B. et al. Nukleotide beschleunigen die Nervenregeneration, Z. Klin. Med. 46 (1991) 1371–1373.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Келтикан.



Е.Л. ТОВАЖНЯНСКАЯ, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой неврологии № 2, Харьковский национальный медицинский университет

# Диабетические периферические нейропатии. Роль пиримидиновых нуклеотидов в комплексной терапии

Одной из актуальных проблем современной клинической неврологии является патология периферической нервной системы (ПНС), занимающая второе место по распространенности среди заболеваний нервной системы и являющаяся одной из основных причин временной нетрудоспособности и инвалидизации населения. Основными этиологическими факторами развития периферических нейропатий являются воспалительные, метаболические, сосудистые, токсические, аллергические, наследственные и травматические факторы. В последние годы достигнут несомненный прогресс в понимании механизмов развития нейропатий различного генеза, что кардинально поменяло подходы к их терапии.

Среди эндогенных патологических процессов, которые могут приводить к развитию однотипных морфологических изменений соединительнотканного интерстиция, миелиновой оболочки и осевого цилиндра, особое место принадлежит сахарному диабету (СД) – системному гетерогенному заболеванию, уровень распространенности которого в последние десятилетия приобрел характер эпидемии [1-4]. В количественном плане 85-90% от общего числа больных, страдающих этим заболеванием, составляет СД 2 типа, который, как правило, развивается у лиц старше 40 лет.

Сегодня СД по праву считается мультидисциплинарным заболеванием, при котором осложнения болезни выходят на первый план, причиняя основные страдания и являясь основной причиной инвалидизации и смертности пациентов.

Среди широкого спектра осложнений СД наиболее частыми и клинически значимыми является группа диабетических нейропатий, которые в большей степени влияют на потерю трудоспособности, способности к передвижению и повышают риск язвообразования и ампутаций [3-6]. По данным когортных исследований, до 70% пациентов с СД (1 и 2 типов) имеют признаки дистальной симметричной полинейропатии, а приблизительно у 15-20% она сопровождается нейропатической болью [3, 7-12].

## Патогенез поражений нервной системы при СД

Установлено, что диабетические периферические нейропатии формируются в результате негативного влияния избыточного содержания глюкозы в крови на структуру нервных волокон, нарушения интраневральных метаболических процессов и ухудшения эндоневрального кровотока. В условиях гипергликемии избыток глюкозы поступает во все клетки, но в большинстве из них существуют механизмы, с помощью которых клетки удаляют избыток глюкозы, восстанавливая внутриклеточный гомеостаз. Особенность клеток эндотелия капилляров, нейронов и шванновских клеток заключается в отсутствии у них этих механизмов и, как следствие, в отсутствии возможности удалять избыток глюкозы, что приводит к резкому увеличению ее концентрации внутри клетки [13, 14]. В результате интрацеллюлярной гипергликемии активируется полиоловый путь обмена глюкозы и процессы неэнзиматического гликирования белков, увеличивается количество сорбитола и прооксидантов в клетке, истощаются запасы «вторичного мессенджера» миоинозитола, нарушаются процессы образования оксида азота (NO). В то же время нарушение утилизации глюкозы в цикле Кребса в условиях инсулиновой недостаточности приводит к уменьшению образования необходимого количества молекул аденозинтрифосфата и развитию внутриклеточного энергодифицита [3, 6, 15-17]. Первыми на функциональный энергодифицит при СД реагируют структуры нервной системы, что и обуславливает частое и раннее развитие неврологических осложнений.

Важную роль в патогенезе нейропатий при СД играет формирование диабетических микро- и макроангиопатий, что приводит к нарушению эндоневрального кровотока, обуславливая развитие тканевой ишемии и гипоксии. При этом изменения в крупных сосудах не имеют специфических отличий от раннего и распространенного атеросклероза, тогда как диабетическая микроангиопатия является специфическим системным микроваскулитом. Одним из факторов развития эндоневральной гипоксии при СД является стимуляция формирования артериовенозных шунтов, что проявляется расширением венозных сосудов стопы и повышением в них парциального давления кислорода. Нарушение контроля образования артериовенозных

анастомозов при СД связано с повреждением безмякотных нервных волокон, которые и осуществляют указанный контроль [6, 15, 17, 18].

В последнее время важную роль в патогенезе формирования неврологических осложнений диабетического генеза отводят нарушениям сигнальной системы инсулина. Установлено, что инсулин обладает важными нейротрофическими и нейропротекторными эффектами, стимулируя рост нейронов, увеличивая продолжительность их жизни, контролируя процессы синтеза и накопления амилоида и фосфорилирования тау-протеина. Уменьшение выраженности данных эффектов приводит ко множественным клеточным нарушениям: дисфункции митохондрий, развитию окислительного стресса, повреждению ДНК и апоптозу, а также снижению активности ряда ферментов – натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы и эндотелиальной NO-синтазы [11, 12, 15, 16, 19].

Тяжесть нейропатий зависит также от длительности СД, возраста пациента, наличия гипертензии и гиперлипидемии [11, 12, 18]. Большое значение придается развитию аутоиммунных реакций, формирующихся в ответ на неэнзиматическое гликирование белков нервных стволов.

**Диабетические нейропатии являются следствием нарушений структурно-функционального состояния и метаболического гомеостаза в периферических нервах, снижения эндоневрального кровотока и развития гипоксии нервных волокон. В конечном итоге нарушение (торможение) аксоплазматического транспорта вызывает дистальную аксональную дегенерацию, которая может сопровождаться вторичной демиелинизацией.**

## Классификация и клинические особенности диабетических нейропатий

Современная классификация периферических нейропатий [7, 20, 21] объединяет ряд самостоятельных ее типов:

1. Генерализованные симметричные полинейропатии:
  - сенсомоторная (хроническая);
  - сенсорная (острая);
  - гипергликемическая нейропатия;
  - автономная нейропатия.
2. Фокальные и мультифокальные нейропатии:
  - краниальные нейропатии;
  - радикулонейропатии;
  - фокальные тоннельные нейропатии;
  - проксимальная моторная нейропатия (амиотрофия).

Самой распространенной формой поражения ПНС при СД является группа диабетических полинейропатий (ДПН). ДПН – это гетерогенная группа осложнений СД, в которую входят хроническая генерализованная симметричная сенсомоторная полинейропатия, острая симметричная сенсорная полинейропатия, гипергликемическая и автономная нейропатии [7, 20].

Наиболее частой формой диабетической периферической нейропатии является **хроническая симметричная сенсомоторная полинейропатия**, которая по предложению экспертной группы по диабетической нейропатии (19<sup>th</sup> Annual Diabetic Neuropathy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes (NEURODIAB) and the 8<sup>th</sup> International Symposium on Diabetic Neuropathy in Toronto, Canada, 13-18 October 2009) в 2010 г. была разделена на **типичную диабетическую сенсомоторную полинейропатию** и **атипичную ДПН** [20]. Типичной предложено считать хроническую симметричную сенсомоторную полинейропатию с поражением длинных нервных волокон (length-dependent polyneuropathy) [20]. Данная форма характеризуется снижением чувствительности всех модальностей в дистальных отделах ног, ослаблением или отсутствием



Е.Л. ТОВАЖНЯНСКАЯ

сухожильных рефлексов, в первую очередь ахилловых, появлением слабости мышц стопы и голени с изменением архитектоники стопы, что является причиной язвообразования и развития синдрома «диабетической стопы». Прогрессирующее нарушение глубоких видов чувствительности приводит к развитию сенситивной атаксии, что является причиной частых падений пациентов. Снижение проприоцептивной чувствительности и сенсорной иннервации мышц стопы в сочетании с повторяющейся малой травматизацией лежит в основе формирования нейроостеоартропатии (стопа Шарко). Проявлением тяжелой стадии сенсомоторной полинейропатии является характерная деформация стопы (pes cavus) и пальцев, которой часто сопутствует выраженное ограничение подвижности мелких суставов ног [3, 6, 20-22].

В основе атипичной ДПН лежит поражение тонких сенсорных волокон. Характерным для атипичного варианта ДПН является наличие нейропатической болевой симптоматики и/или признаков нарушения поверхностных видов чувствительности и автономной дисфункции в сочетании с нормальными показателями нервной проводимости [20, 23]. В 20-40% случаев такая форма полинейропатии сопровождается развитием аллодинии (болезненные ощущения в ответ на нейтральный раздражитель) и гипералгезии (повышенная чувствительность к болевым раздражителям), что требует специфических диагностических и лечебных подходов [6, 10, 20].

Электронейрография при типичной хронической сенсомоторной полинейропатии регистрирует снижение амплитуды суммарного чувствительного потенциала, нормальные или умеренно замедленные скорости распространения возбуждения. Стимуляционная электронейрография выявляет снижение амплитуды М-ответов, небольшое замедление скорости распространения возбуждения. Исследование дистальных мышц конечностей игльчатými электродами регистрирует денервационные феномены – потенциалы фибрилляций и положительные острые волны. При морфологическом исследовании выявляются уменьшение плотности аксонов, признаки аксональной дегенерации, утолщение стенок капилляров, набухание аксонов в дистальных отделах, увеличение количества коллагена в окружении сосудов [17, 22, 25].

Патологию тонких волокон, ответственных за болевой синдром, можно выявить только при проведении специфических пороговых сенсорных тестов. Поскольку исследование скорости распространения возбуждения по нервам позволяет оценивать функцию только толстых миелинизированных волокон, показатели проводящей функции при данной форме ДПН могут быть относительно нормальными [20, 23, 24].

Несмотря на четкое доминирование диабетической хронической симметричной полинейропатии в структуре поражения ПНС у больных СД, следует помнить и о других формах генерализованных периферических полинейропатий: гипергликемической полинейропатии, острой сенсорной полинейропатии, автономной

Продолжение на стр. 20.

## Диабетические периферические нейропатии. Роль пиримидиновых нуклеотидов в комплексной терапии

Продолжение. Начало на стр. 19.

нейропатии и фокальных формах периферических нейропатий – диабетической проксимальной амиотрофии, радикулопатии, мононейропатии, в том числе множественной. Эти формы имеют свои особенности, которые также необходимо знать для своевременной их диагностики.

**Гипергликемическая полинейропатия** в основном возникает у лиц с впервые выявленным СД или у пациентов с нарушением гликемического контроля. Характеризуется быстро развивающимися обратимыми неврологическими нарушениями: умеренно выраженной сенсорной симптоматикой и нарушением скорости распространения возбуждения по сенсорным волокнам. Нормализация показателей гликемии способствует нивелированию неврологической симптоматики и улучшению состояния больных [20, 21].

**Острая сенсорная полинейропатия** чаще встречается у мужчин молодого возраста с СД 1 типа. Патогенетической основой данной формы полинейропатии является формирование артериовенозных шунтов и образование «новых» сосудов в системе интраневрального кровотока в результате поражения безмякотных волокон, что обуславливает состояние хронической ишемии нерва. Клиническая симптоматика характеризуется развитием выраженных позитивных сенсорных симптомов (боли, гиперестезии, дизестезии, аллодинии) и возникновением судорожных сокращений в мышцах при сохранении объективного состояния чувствительности и рефлексов. Типичными являются значительное усиление симптоматики в вечерние и ночные часы и облегчение днем. Указанная симптоматика может сочетаться с анорексией, значительной потерей массы тела пациента и развитием депрессивных расстройств. Чаще всего острая сенсорная полинейропатия развивается или при резком ухудшении показателей гликемии или при быстром улучшении гликемического статуса в ответ на назначение сахароснижающей терапии. Длительность острой сенсорной полинейропатии составляет обычно 6-24 мес при условии стойкой компенсации углеводного обмена [20, 21, 25].

Клиническая симптоматика **автономной нейропатии** складывается из признаков повреждения симпатических и парасимпатических волокон и наиболее часто представлена несколькими формами. **Кардиоваскулярная автономная нейропатия** клинически проявляется постуральной гипотензией (снижение артериального давления  $\geq 30$  мм рт. ст. при перемене положения тела из горизонтального в вертикальное), нарушением коронарного кровотока и сократимости миокарда вследствие симпатической денервации, уменьшением вариабельности сердечного ритма, тахикардией покоя, фиксированным пульсом. **Урогенитальная автономная нейропатия** проявляется эректильной дисфункцией, ретроградной эякуляцией, нарушением функции опорожнения мочевого пузыря. **Гастроинтестинальная форма автономной нейропатии** проявляется гастропарезом (в виде тошноты, рвоты, диффузных болей в области эпигастрия, потери веса), ночной диареей, нарушением функции сфинктеров прямой кишки. **Судомоторная форма** характеризуется сухостью кожи, гипогидрозом, нарушением терморегуляции, развитием трофических язв и трещин [9, 17, 26].

**Диабетическая амиотрофия (проксимальная моторная нейропатия)** относится к фокальным формам диабетической нейропатии и встречается у лиц пожилого возраста с недиагностированным или плохо контролируемым СД 2 типа. Характеризуется подострым началом, одно- или двусторонней болевой симптоматикой, мышечной слабостью преимущественно в проксимальных мышцах нижних конечностей, атрофией мышц бедра, положительным тестом «вставания лесенкой». При нейрофизиологическом обследовании выявляются изменения амплитуды М-ответа, снижение скорости проведения по n. quadriceps [20, 21]. В литературе имеются данные, что у больных с диабетической амиотрофией имеет место окклюзия эпинеуральных кровеносных сосудов, с развитием некротизирующего васкулита, инфильтрацией нерва клетками воспаления и гемосидерином [21].

**Диабетическая радикулопатия** развивается чаще у лиц с СД среднего и пожилого возраста. Боли носят

опоясывающий характер, локализуются на уровне грудной клетки и/или брюшной стенки. Клиническое обследование выявляет гетерогенность неврологических проявлений от отсутствия признаков до нарушенной чувствительности и гипералгезии. При вовлечении передних корешков развивается слабость соответствующих мышц (межреберных, мышц живота, разгибателей стопы и т.д.). Улучшение гликемического контроля может способствовать разрешению клинической симптоматики. Электронейрография выявляет признаки аксонопатии, снижение амплитуды М-ответов и чувствительных потенциалов. При игольчатой электромиографии регистрируются потенциалы денервации в параспинальных мышцах, нередко регистрируются фасцикуляции. Морфологические данные показывают признаки васкулитной радикулопатии [3, 7, 20, 21].

**Фокальные нейропатии** при СД 2 типа чаще возникают в пожилом возрасте в виде тоннельных нейропатий. Наиболее частой формой является тоннельная нейропатия карпального канала вследствие сдавливания срединного нерва поперечной связкой запястья, которая проявляется жгучими болями, парестезиями и дизестезией в пальцах кисти, усилением симптоматики в ночное время. Также у пациентов с СД может встречаться тоннельная нейропатия локтевого нерва, которая сопровождается болевыми ощущениями и парестезией IV и V пальцев руки, атрофией мышц кисти в области hypothenar. Еще одним вариантом фокальных нейропатий является туннельный синдром с компрессией малоберцового нерва на уровне коленного сустава, который характеризуется гипестезией по передне-наружной поверхности голени и слабостью мышц тыльной поверхности стопы [3, 7, 17, 20].

Из черепных нервов (**краниальные нейропатии**) наиболее часто повреждаются глазодвигательные нервы, что сопровождается ретроорбитальной болью, птозом, косоглазием, диплопией, и лицевой нерв с развитием слабости мышц половины лица [17].

### Подходы к лечению диабетических нейропатий

Лечению и профилактике повреждения ПНС при диабете посвящено множество исследований. Согласно современным представлениям комплексное лечение диабетических нейропатий включает в себя ряд обязательных мер и в первую очередь контроль уровня сахара в крови [12, 20, 21, 25, 27-29]. В то же время в реальной клинической практике идеальная компенсация углеводного обмена, поддерживаемая в течение длительного периода времени, осуществима лишь у небольшого числа пациентов [21, 27].

Учитывая важную роль в патогенезе диабетических нейропатий каскада метаболических, энергетических и сосудистых нарушений, становится понятным интерес исследователей к разработке направлений патогенетического лечения и определения препаратов, способных эффективно влиять на ключевые механизмы формирования ДПН [6, 30-33]. На основании данных метаанализа ряда международных клинических исследований на 46-м Конгрессе Европейской ассоциации по изучению СД – EASD (2010), а затем на заседании европейской группы экспертов по ДПН в г. Дубай (2011) в рекомендации по лечению диабетических нейропатий в качестве препаратов патогенетической терапии были включены препараты альфа-липоевой кислоты и Актовегин [34]. Эти же препараты вошли в качестве патогенетической терапии в «Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу» (А.4.11. Лікування діабетичної больової нейропатії), который был утвержден Приказом Министерства здравоохранения Украины от 21.12.2012 № 1118.

**В последние годы для стимуляции регенерации аксонов и восстановления миелиновой оболочки хорошо зарекомендовали себя комплексы пиримидиновых нуклеотидов [35-37]. Было показано, что применение пиримидиновых нуклеотидов влияет на синтез нуклеиновых кислот и миелиновых оболочек, а также на продукцию энергии в нейронах [38]. Известно, что нервные клетки не способны синтезировать эти нуклеотиды, поскольку им не хватает соответствующих запасов ферментов [39]. Поэтому,**

особенно в периоды повышенной потребности, клетки зависят от экзогенного поступления пиримидиновых нуклеотидов.

**!** Препаратом, который содержит физиологические пиримидиновые нуклеотиды и показан для лечения заболеваний ПНС, в том числе диабетического генеза, является Келтикан, содержащий комбинацию цитидина и уридина. Данные субстанции играют важную роль в синтезе фосфолипидов и гликолипидов, присутствующих в большом количестве в периферических нервах, влияют на синтез нуклеиновых кислот и миелиновых оболочек, улучшают метаболические процессы и энергообмен, ускоряя регенерацию нервных волокон [38-40].

Так, цитидин-5-монофосфат участвует в синтезе сложных липидов – сфингомиелина, главного составляющего миелиновой оболочки, а также в клеточном метаболизме и синтезе белка, а уридин-5-трифосфат, дополняя действие цитидина, играет роль кофермента в синтезе гликолипидов нейронных мембран и миелиновой оболочки.

Ряд исследований in vitro свидетельствует о том, что уридин и цитидин подвергаются инкорпорации на ранних стадиях нервного повреждения [40]. Экспериментально доказано, что введение уридина трифосфата и цитидина монофосфата влечет за собой более быстрое созревание миелиновых оболочек и аксонов, а также увеличение скорости проведения по отдельным сенсорным и двигательным волокнам [41]. Поскольку нервные клетки не могут синтезировать эти нуклеотиды [39, 42], их необходимо вводить извне, особенно при хронической нейропатии.

Клинические исследования подтвердили, что терапия нуклеотидами (препарат Келтикан) обеспечивает существенное улучшение средней скорости проведения по нервам – примерно на 24% [41]. 94% специалистов, мнение которых учитывалось в ходе исследования, сочли этот результат важным в отношении регенерации и восстановления при люмбаго (очень важным – 38%, важным – 56%) [43].

Наиболее крупное исследование по применению пиримидиновых нуклеотидов, выполненное к сегодняшнему дню, включало 2083 пациента, наблюдавшихся у врачей общей практики, интернистов, ортопедов, отоларингологов и/или неврологов. Наиболее часто рецепты выписывались по поводу болевых синдромов (вертебральные синдромы, полиневропатии и другие невралгии). В качестве сопутствующей терапии во всех этих случаях обычно выступали анальгетики. Среди результатов лечения на первый план вышло улучшение симптомов, связанных с болью (быстрое улучшение симптомов – в 65,9% случаев, отчетливое улучшение качества жизни – в 53,5% случаев и уменьшение использования анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств – в 50,6% случаев) [44].

В исследовании, проведенном с участием 303 пациентов, страдающих от алкогольной нейропатии [45], была обнаружена сходная эффективность пиримидиновых нуклеотидов по сравнению с двумя лекарственными формами витамина В в отношении симптомов боли, чувствительности и движения.

В исследовании D. Muller (2000-2001) изучалась эффективность препарата Келтикан у 40 пациентов, страдающих ДПН. В результате проведенного лечения Келтиканом в дозировке 2 капсулы 2 раза в сутки в течение 3 мес наблюдалась тенденция к улучшению неврологического статуса пациентов (оценка по шкале невропатических нарушений – NDS), а также достоверное улучшение скорости сенсорного проведения в наружном подкожном нерве и субъективной оценки боли по визуальной аналоговой шкале – ВАШ [46].

В исследовании Ш.И. Магалова и соавт. (2012) применение пиримидиновых нуклеотидов внутримышечно в течение 14 дней, а затем по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 2 мес у больных ДПН приводило к снижению интенсивности болевых ощущений, оказывало стимулирующее действие на скорость распространения возбуждения по чувствительным и двигательным волокнам периферических нервов, способствовало регенерации миелина и не вызывало нежелательных лекарственных реакций даже при длительном применении [47].

В исследовании В.И. Панькива (2012) лечение пиримидиновыми нуклеотидами пациентов с ДПН способствовало достоверному улучшению структурно-функционального состояния периферических нервов, что подтверждалось достоверным увеличением скорости проведения возбуждения по моторным и сенсорным

волокам в сочетании со снижением резидуальной латентности до референтных значений уже на 24-й день лечения [48].

Эффективность применения пиримидиновых нуклеотидов при различных нейропатиях, в том числе диабетического генеза, была продемонстрирована на основании данных анализа ряда других клинических исследований [49]. Была показана высокая эффективность комбинированной терапии путем добавления к нуклеотидному комплексу витаминов группы В и фолиевой кислоты. Полученные результаты подтвердили ключевую роль нуклеотидов и комплекса витаминов группы В в процессе регенерации поврежденного периферического нерва, что способствовало значимому снижению болевых и нейропатических симптомов, улучшению качества жизни и уменьшению потребности в применении сопутствующих препаратов. Профиль безопасности комбинации нуклеотидов с витаминами В и низкий риск лекарственного взаимодействия свидетельствовали в пользу применения этого комплекса у пациентов с периферическими нейропатиями, вне зависимости от их причин [49].

Эффективность комбинированной терапии нуклеотидами, Актовегином и В-витаминным комплексом по сравнению с другими патогенетическими препаратами была продемонстрирована в исследовании Н.О. Перцевой и соавт. (2012) при лечении 46 пациентов с ДПН. Результаты исследования показали, что сочетанное действие препаратов Актовегин, Келтикан (Feiger, Испания), витаминов группы В способствует быстрому улучшению неврологических симптомов, уменьшению симптоматики и/или ограничению отдаленных последствий денервации, улучшению качества жизни пациентов, восстановлению трудоспособности, снижению потребности в анальгетиках. Авторы сделали вывод, что приведенная стратегия комплексного лечения ДПН (Актовегин, Келтикан, витамины группы В) является примером простой и одновременно результативной терапии при диабетической нейропатии, не оказывает отрицательного влияния на углеводный обмен и может быть рекомендована в повседневной врачебной практике [30].

Наш собственный клинический опыт основывается на более чем 20-летней практике ведения пациентов с диабетическими нейропатиями. С января по июнь 2017 г. в неврологическом отделении Учебно-научного медицинского комплекса «Университетская клиника» Харьковского национального медицинского университета проходили обследование и лечение 86 пациентов с периферическими нейропатиями на фоне СД 2 типа в возрасте 54,2±9,3 года.

Все пациенты прошли стандартный комплекс обследования, который включал балльную оценку жалоб (по шкале TSS) и неврологического дефицита (по шкале NIS-LL), УЗИ сосудов шеи и периферических сосудов нижних конечностей, электронейромиографическое (ЭНМГ) и биохимическое исследования.

На основании данных обследования были верифицированы: у 69 пациентов — хроническая симметричная сенсомоторная полинейропатия, у 12 — ДПН с преимущественным поражением тонких волокон, у 2 пациентов — диабетическая амиотрофия, у 5 пациентов — краниальная мононейропатия (у 2 — нейропатия глазодвигательных нервов, у 3 — отводящих нервов), у 22 пациентов ДПН сопровождалась нейропатической болью умеренной и сильной интенсивности (от 5 до 8 баллов по ВАШ). У обследованных пациентов также были установлены: у 42 — умеренная когнитивная дисфункция (снижение балльной оценки по шкале MMSE до 24–27 баллов), у 82 — диабетическая ангиопатия сосудов сетчатки, у 32 — признаки диабетической нефропатии. У 74 пациентов имела место артериальная гипертензия. У 72 больных выявлена гиперлипидемия, из них у 48 верифицировано атеросклеротическое поражение сосудов шеи и/или нижних конечностей по данным УЗИ.

Всем пациентам было проведено комплексное лечение, которое включало коррекцию гипогликемической терапии (с учетом биохимических показателей состояния углеводного обмена), коррекцию гипертензивной терапии (с учетом актуальных цифр артериального давления), назначение препаратов гиполлипидемического действия. В соответствии с клиническими рекомендациями МЗ Украины пациентам с периферическими диабетическими нейропатиями была проведена патогенетическая терапия, включавшая препараты альфа-липоевой кислоты, Актовегин, поливитаминные В-комплексы, антиагрегантные препараты, прегабалин (при сильных нейропатических болях). Курс лечения составил 5–6 нед. Для улучшения

структурно-функционального состояния периферических нервов, в том числе краниальных, в комплексной терапии включался препарат Келтикан в дозировке 1–2 таблетки 2 раза в сутки в течение 5–6 нед.

После проведенного комплексного лечения у 31 пациента (36,1%) было отмечено значительное улучшение в виде нивелирования выраженности нейропатических признаков (оценка по шкалам TSS и NIS-LL ≤2 баллов), глазодвигательных нарушений, болевого синдрома (≤1 балла по ВАШ), нормализации ЭНМГ-показателей. У 34 пациентов (39,5%) наблюдалась положительная динамика в виде значительного уменьшения нейропатических проявлений (снижение балльной оценки по шкалам TSS и NIS-LL в 2 и более раз), значительного снижения выраженности болевого синдрома (2–3 балла по ВАШ), достоверной положительной динамики ЭНМГ-показателей (уменьшение резидуальной латентности, увеличение скорости проведения импульса).

У 16 пациентов (18,6%) была отмечена слабopоложительная динамика в виде уменьшения некоторых нейропатических признаков (гиперестезии, аллодинии), незначительного снижения выраженности нейропатической боли (до 5–6 баллов по ВАШ) и тенденции к улучшению ЭНМГ-показателей, что дало основание продолжить курс лечения до 6–8 нед. У 5 пациентов (5,8%) динамика была незначительной, что также потребовало продления курса лечения до 6–8 нед.

**Таким образом, проведенная комплексная терапия, включающая препарат восстановительного действия Келтикан, позволила добиться достоверного положительного эффекта у 64 пациентов (75,6%). У 21 пациента (34,4%) для улучшения общего состояния и уменьшения клинических проявлений нейропатий курс лечения был продлен до 6–8 нед.**

**Обобщая данные литературы, можно сделать вывод, что пиримидиновые нуклеотиды на функциональном уровне способствуют восстановлению проводимости импульса по периферическому нервному волокну, на тканевом уровне — повышают плотность нервных волокон, увеличивают их диаметр, клинически — уменьшают выраженность парестезий, интенсивность болей и в конечном итоге улучшают двигательные и чувствительные функции. Это позволяет рекомендовать включение Келтикана в схемы терапии всех форм диабетических периферических нейропатий.**

В то же время комбинированная терапия нуклеотидами, Актовегином, препаратами альфа-липоевой кислоты и поливитаминными комплексами группы В способствует повышению эффективности терапии диабетических периферических нейропатий, влияя на ключевые звенья их формирования и восстанавливая структуру нервного волокна.

#### Литература

1. Маньковский Б.Н. Современные подходы к проблеме сахарного диабета // *Therapia*. — 2010. — № 11 (52). — С. 3–5.
2. Левин О.С. Полинейропатии // *Клиническое руководство. — Медицинское информационное агентство (МИА)*. — 2006. — 491 с.
3. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. — 440 с.
4. Gregg E., et al. Prevalence of lower-extremity disease in the U.S. adult population 40 years of age with and without diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27: 1591–1597.
5. Дорогой А.П. Тривалість життя, потенційні втрати трудового потенціалу та повикова смертність при цукровому діабеті // *Українська медична газета*. — 2007. — № 7–8. — С. 10–12.
6. Власенко М.В. Ускладнення цукрового діабету — діабетична дистальна полінейропатія: патологія і варіант патогенетичного лікування // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2011. — № 7 (39). — С. 44–49.
7. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C., Bril V., Feldman E.L., Freeman R., Malik R.A., Maser R.E., Sosenko J.M., Ziegler D.: American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2005; 28: 956–962.
8. Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S.E., Ward J.D., Manes C., Ionescu-Tirgoviste C., Witte D.R., Fuller J.H., EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 341–350.
9. Low P.A., Benrud-Larson L.M., Sletten D.M., Opfer-Gehrking T.L., Weigand S.D., O'Brien P.C., Suarez G.A., Dyck P.J. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care*, 2004; 27: 2942–2947.
10. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain: how far have we come? *Diabetes Care*, 2008; 31 (Suppl. 2): S25–S26.
11. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy. The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*, 2008; 31: 464–469.
12. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*, 1998; 352 (9131): 837–853.
13. Kaiser N., Sasson S., Feener E.P., et al. Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Diabetes*, 1993; 42: 80–89.

14. Heilig C.W., Concepcion L.A., Riser B.L., et al. Overexpression of glucose transporters in rat mesangial cells cultures in a normal glucose milieu mimics the diabetic phenotype. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 1802–1814.
15. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*, 2005; 54: 1615–1625.
16. Goldberg R.B. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 3171–3182.
17. Сучасні аспекти нейроендокринології: Основні неврологічні синдроми. Навч. посіб. / О.Л. Товажнянська, О.І. Каук, О.В. Марковська та ін. — Харків: ХНМУ, 2016. — С. 72–81, 92–101.
18. Bardini G., Rotella C.M., Giannini S. Dyslipidemia and diabetes: reciprocal impact of impaired lipid metabolism and beta cell dysfunction on micro and macrovascular complications. *Rev. Diabet Stud.* 2012; 9: 82–93.
19. Товажнянська Е.Л. Метаболічний синдром і нейропатії: недооцінена проблема і пути ее решения // *Здоров'я України (неврологія, психіатрія, психотерапія)*. — 2016. — № 3 (38). — С. 28–29.
20. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J., Freeman R., Horowitz M., Kempner P., Lauria G., Malik R.A., Spallone V., Vinik A., Bernardi L., Valensi P., Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*, 2010; 33: 2285–2293.
21. Галстян Г.Р. Диабетическая нейропатия: классификация, диагностика и лечение // *Consilium Medicum*. — 2005. — Т. 7, № 9. — С. 34–37.
22. Llewelyn J.G., Tomlinson D.R., Thomas P.K. Diabetic Neuropathies. In: *Peripheral Neuropathy*. 4th ed. Dyck P.J., Thomas P.K.: Eds. Philadelphia, Elsevier 2005. — P. 1951–1992.
23. Loseth S., Stalberg E., Jorde R., Mellgren S.I. Early diabetic neuropathy: thermal thresholds and intraepidermal nerve fibre density in patients with normal nerve conduction studies. *J. Neurol.* 2008; 255: 1197–1202.
24. Quattrini C., Tavakoli M., Jeziorska M., Kallinikos P., Tesfaye S., Finnigan J., Marshall A., Boulton A.J., Efron N., Malik R.A. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes*, 2007; 56: 2148–2154.
25. Krishnan S.T., Rayman G. The LDIFlare: a novel test of C-fiber function demonstrates early neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27: 2930–2935.
26. Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*, 2007; 115: 387–397.
27. Маньковский Б.Н. Диабетическая нейропатия: цели терапии и возможности достижения // *Здоров'я України*. — 2008. — № 22. — С. 28–29.
28. Varkonyi T., Kempler P. Diabetic neuropathy: new strategies for treatment. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2008; 10: 99–108.
29. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
30. Перцева Н.О., Данилова А.В., Пастарус Л.Н. Стратегия комплексного патогенетического лечения диабетической нейропатии // *Международный эндокринологический журнал*. — 2012. — № 7. — С. 33–35.
31. Gibson G.E., Blass J.P. Thiamine-dependent processes and treatment strategies in neurodegeneration. *Antioxid. Redox. Signal.* 2007; 9: 1605–1619.
32. Nakamura S., Li H., Adijiang A., et al. Pyridoxal phosphate prevents progression of diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (8): 2165–2174.
33. Talaei A., Siavash M., Majidi H., et al. Vitamin B<sub>12</sub> may more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2009 Feb 12; P. 1–6.
34. Boulton A., Kempler P., Ametov A., Ziegler D. Whither pathogenic treatment for diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2013 Feb 5 [Epub ahead of print].
35. Martiane T., Carrascal M., Lamarca A., Segura M., Durany N., Masgrau R., Abian J., Gella A. UTP affects the Schwannoma cell line proteome through P2Y receptors leading to cytoskeletal reorganization. *Proteomics*. 2012; 12 (1): 145–56.
36. Lamarca A., Gella A., Martiane T., Segura M., Figueiro-Silva J., Grijata-Martinez C., Trullas R., Casals N. Uridine 5'-triphosphate promotes in vitro Schwannoma cell migration through matrix metalloproteinase-2 activation. *PLoS One*. 2014 Jun 6; 9 (6): 989–998.
37. Wattig B., Schalow G., Madauss M., Heydenreich F., Warzok R., Cervos-Navarro J. Acceleration of nerve and muscle regeneration by administration of nucleotides — electrophysiological and morphometrical investigations. *Acta Histochem. Suppl.* 1992; 42: 333–339.
38. Martiane T., Lamarca A., Casals N., Gella A. N-cadherin expression is regulated by UTP in schwannoma cells. *Purinergic. Signal.* 2013 Jun; 9 (2): 259–270.
39. Wurtman R.J., Regan M., Ulus I., Yu L. Effect of oral CDP-choline on plasma choline and uridine levels in humans. *Biochem. Pharmacol.* 2000 Oct 1; 60 (7): 989–992.
40. Moses E.K., et al. Small molecular weight RNAs: altered metabolism in regenerating nerve. *Biochem.* 1982; Int. 5: P. 177–184.
41. Watting B., Heydenreich F., Schalow G., et al. Nucleotide beschleunigen die Nervenregeneration. *Z. Klin. Med.* 1991; 46: 1371–1373.
42. Gerbershagen H.H. Pharmakotherapie im Bereich des peripheren Nervensystems. *TW Neurologie/Psychiatrie*, 1991; 6: 21–23.
43. Horterer H., Seebach S. Эффективное лечение вертеброгенной периферической невропатии: быстрый регресс симптомов, обусловленный регенерацией нейронов. — 2010. — <http://www.mif-ua.com/archive/article/15241>.
44. Hedding-Eckerich. Терапия поврежденных периферических нервов пиримидиновыми нуклеотидами: результаты ретроспективного анализа более 2000 амбулаторных пациентов [Article in German]. *Der Allgemeinarzt*, 2001; 16: 2–7.
45. Kretschmar C., et al. Die medikamentöse Therapie der alkoholschen Polyneuropathie. *Fortschr. Med.* 1996; 114: 4439–4444.
46. Muller D. Лечение невропатических болевых синдромов. Результаты открытого исследования препарата на основе пиримидиновых нуклеотидов [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/15714>.
47. Магалов Ш.И., Мамедгасанов Р.М., Халилова Д.М. Нуклео ц.м.ф. форте в лечении диабетической полинейропатии [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://b-pharma.com.ua/index.php/lechenie-diabeticheskoy-polinejropatii>.
48. Паньків В.І. Вивчення ефективності і безпечності «Нуклео ц.м.ф. форте» у лікуванні діабетичної полінейропатії [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://b-pharma.com.ua/index.php/vivchennya-efektivnosti-i-bezpechnosti-nukleo-ts-m-f-forte-u-likuvanni-diabetichnoji-polinejropatii>.
49. Монтеро Дж., Данилов А.Б. Роль нуклеотидов в лечении периферических нейропатий: обзор // *Manage Pain*. — 2015. — № 4. — С. 33–38.