

## ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МИЛДРОНАТА В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ СЕНСОМОТОРНОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ

*М. Е. Стаценко, Л. В. Полетаева, С. В. Туркина, Г. П. Дудченко*

*Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов,  
кафедра теоретической и клинической биохимии ВолГМУ*

Показано, что дополнительное назначение милдроната в базисной терапии диабетической периферической нейропатии (ДН)  $\alpha$ -липоевой кислотой оказывает благоприятное влияние на модифицируемые факторы ее патогенеза: оксидативный стресс, нарушения липидного обмена. Это сопровождается улучшением показателей, отражающих степень тяжести ДН.

*Ключевые слова:* сахарный диабет, диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия, милдронат.

## OPPORTUNITIES OF MILDRONAT ADMINISTRATION IN THERAPY OF PATIENTS WITH DIABETIC DISTAL SENSORIMOTOR NEUROPATHY

*M. E. Statsenko, L. V. Poletaeva, S. V. Turkina, G. P. Dudchenko*

It is shown that additional administration of mildronat in basic therapy of diabetic distal symmetric sensorimotor polyneuropathy (DN) with  $\alpha$ -lipoic acid produces a beneficial effect on pathogenic modified factors of DN, such as oxidative stress, lipid metabolism. It is accompanied by improvement of the parameters reflecting the degree of severity of diabetic distal symmetric sensorimotor neuropathy.

*Key words:* diabetes mellitus, diabetic distal symmetric sensorimotor neuropathy, mildronat.

Сахарный диабет (СД) представляет важную не только медицинскую, но и социальную проблему, что обусловлено быстрым ростом заболеваемости, высокой смертностью, ранней инвалидизацией лиц молодого, трудоспособного возраста, снижения у них качества жизни [10]. Несмотря на множество теорий развития диабетической нейропатии (ДН), ее основным установленным патогенетическим фактором является гипергликемия. Гипергликемия и вызванные этим нарушения метаболизма, формирование оксидантного стресса становятся пусковым звеном патологического каскада нарушений. Первоначальные метаболические изменения, возникающие в нервных волокнах, ведут к нарушению функции и последующим структурным изменениям [9].

В основе профилактики и лечения поздних осложнений СД лежит, прежде всего, надежная компенсация углеводного обмена. Но даже соблюдение этого условия не предотвращает развития диабетических поражений нервной системы при длительном течении заболевания. Основными препаратами, используемыми для патогенетического лечения ДН, являются антиоксиданты [1]. Большое внимание уделяется нейропротективной роли  $\alpha$ -липоевой кислоты, являющейся мультисубфункциональным антиоксидантом, которая на сегодняшний день рассматривается как эталонное средство лечения нейропатических осложнений СД [5]. Также в настоящее время установлено, что риск развития нейропатии достоверно связан с модифицируемыми факторами сердечно-сосудистого риска: повышением уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плот-

ности, триглицеридов, увеличением индекса массы тела, уровня артериального давления [10].

Использование в нашем исследовании милдроната для лечения периферических нейропатий связано с ранее полученными результатами исследований, в которых показано наличие у данного препарата свойств, как антиоксиданта, так и антигипоксанта [6, 8].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние милдроната (АО «GRINDEX», Латвия) в комплексной терапии периферической (сенсомоторной) нейропатии у больных сахарным диабетом типа 2 на клинические проявления ДН, а также углеводный, липидный обмен, параметры оксидантного стресса, антиоксидантной защиты и качество жизни.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании принимало участие 70 пациентов, страдающих сахарным диабетом типа 2 в возрасте 50—70 лет (средний возраст  $(61,5 \pm 0,7)$  лет) в стадии компенсации и субкомпенсации углеводного обмена. Продолжительность заболевания составляла 6—13 лет (средняя длительность  $(8,34 \pm 0,5)$  лет). Для верификации диагноза и степени тяжести периферической сенсомоторной нейропатии были использованы: шкала оценки выраженности субъективных симптомов (НСС — нейропатический симптоматический счет) и шкала оценки выраженности объективных симптомов (НДС — нейропатический дисфункциональный счет). У всех пациентов имелась артериальная гипертензия, в анамнезе отсутствовало указание о ранее перенесенных инфаркте миокарда и остром

нарушении мозгового кровообращения. На момент включения в исследование артериальное давление контролировалось на целевых значениях с помощью гипотензивных препаратов (индапамид ± эналаприл, при необходимости допускался прием амлодипина). В качестве сахароснижающих средств пациенты принимали метформин и/или глибенкламид. Характеристика исходных групп представлена в табл. 1.

Все пациенты были рандомизированы на 2 группы: основную и контрольную. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания и применяемым дозам препаратов для лечения СД типа 2.

Таблица 1

## Клиническая характеристика больных

Параметр	Основная группа базисная терапия + милдронат	Контрольная группа базисная терапия
Количество больных	35	35
Возраст, лет	61,80 ± 1,05	61,1 ± 1,14
Мужчины/женщины	9/26	9/26
Компенсация СД/субкомпенсация СД	22/13	20/15
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	6,3 ± 0,15	6,70 ± 0,17
Гликозилированный гемоглобин, %	7,6 ± 0,13	7,1 ± 0,22
Доля больных с умеренной нейропатией (5–13 баллов) по шкале НДС, %	49%	51%
Доля больных с выраженной нейропатией (14 и более баллов по шкале НДС), %	51%	49%
Доза принимаемого метформина, мг/сут	965,7 ± 71,83	947,10 ± 53,56
Доза принимаемого глибенкламида, мг/сут	6,9 ± 0,48	7,50 ± 0,38
Доза принимаемого индапамида, мг/сут	1,8 ± 0,17	2,34 ± 0,04
Доза принимаемого эналаприла малеата, мг/сут	21,0 ± 1,41	19,1 ± 1,10
Доза принимаемого амлодипина, мг/сут	5,6 ± 0,73	5,7 ± 0,53

В контрольной группе ( $n = 35$ ) использовали базисную терапию ДН б-липовой кислотой 600 мг/сут в течение 12 недель (первые 10 дней препарат вводился в/в капельно, с последующим переходом на пероральный прием в прежней дозе). Основная группа ( $n = 35$ ) в дополнение к базисной терапии ДН получала милдронат 1,0 г/сутки. В течение 10 дней препарат в количестве 10 мл вводился внутривенно струйно (медленно), а затем назначался перорально по 500 мг два раза в сутки в первую половину дня. Прием милдроната в сочетании с б-липовой кислотой осуществлялся также в течение 12 недель.

Исходно и через 12 недель проводилась оценка метаболических показателей, отражающих состояние углеводного и липидного обмена: глюкозы крови натощак, гликозилированного гемоглобина, общего холестерина и его фракций, триглицеридов (ТГ).

Кроме этого проводилась оценка показателей, отражающих состояние оксидантно — антиоксидант-

ной системы. Определяли содержание диеновых конъюгатов (ДК) модифицированным методом Z. Placer, et al. (2000) — и малонового диальдегида (МДА) — модифицированным методом M. Mihara и M. Uchiyama в сыворотке крови [2]. Активность каталазы (КТ) в эритроцитах определяли методом М. А. Королюк с соавт. (1988), а активность супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах периферической крови — методом В. А. Костюк с соавт. (1990).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Excel MS Office, Statistica 7.0. Использовались методы параметрической и непараметрической статистики, такие как критерий Стьюдента, метод углового преобразования Фишера. Статистически значимыми считали отклонения при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На момент включения в исследование у всех пациентов диагностировано наличие периферической сенсомоторной нейропатии. Среди характерных жалоб в обеих группах больных наиболее частыми были парестезии в стопах (64,7 %) и боли в икроножных мышцах и стопах (82,3 %). Жалобы носили постоянный характер у 66,2 % больных, кроме этого отмечалось нарастание болевого синдрома в ночные часы. Через 12 недель в обеих группах выявлено статистически значимое улучшение показателей, отражающих степень тяжести периферической нейропатии. Однако более выраженные положительные изменения в состоянии пациентов отмечались у больных, получавших в дополнение к базисной терапии милдронат. Различия по шкале НСС между двумя группами до лечения было недостоверно ( $p > 0,05$ ). По данным шкалы НСС, в основной группе больных общий балльный показатель после лечения понизился на 28,9 %, а в контрольной группе — на 18,8 %, что свидетельствует об уменьшении таких симптомов периферической нейропатии, как покалывание, жжение, онемение, ноющая боль, судороги, гиперестезии. Достоверного различия при сравнении результатов по шкале НСС между группами не установлено. По шкале НДС, оценивающей уровень коленных и ахилловых рефлексов, болевую, температурную и вибрационную чувствительность, в основной группе больных установлено уменьшение общего балльного показателя на 25,2 % ( $p < 0,001$ ), в контрольной — на 13,7 % ( $p < 0,05$ ). При сравнении результатов между группами достоверного различия также не установлено.

У больных, получавших милдронат, к концу исследования выявлена тенденция к снижению гликозилированного гемоглобина (табл. 2).

В основной группе средний уровень HbA<sub>1c</sub> достоверно снизился на 25 % ( $p < 0,01$ ) и составил (5,7 ± 0,14) %, а в контрольной — на 8,45 % и соста-

вил ( $6,53 \pm 0,20$ ) %, однако в контрольной группе снижение  $HbA_{1c}$  было недостоверным ( $p > 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что милдронат оказывает положительное влияние на углеводный обмен. Ранее было установлено, что милдронат снижает инсулинорезистентность и увеличивает уровень инсулина [4].

В ходе нашего исследования выявлено позитивное влияние милдроната в составе комбинированного лечения ДН на липидный профиль которое, прежде всего, выразилось в снижении уровня ТГ (табл. 2). В основной группе больных отмечено достоверное уменьшение содержания триглицеридов в сыворотке крови на 17,7 % ( $p < 0,01$ ), кроме того, на 48 % уменьшилось количество больных с гипертриглицеридемией ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

### Сравнительная характеристика влияния базисной и комбинированной с милдронатом терапии на изучаемые лабораторные показатели

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	исходно	через 12 недель	исходно	через 12 недель
ХЛПВП, ммоль/л	$1,30 \pm 0,04$	$1,40 \pm 0,05$	$1,10 \pm 0,03$	$1,14 \pm 0,03$
ХЛПНП, ммоль/л	$3,60 \pm 0,12$	$3,40 \pm 0,11$	$3,54 \pm 0,11$	$3,50 \pm 0,11$
Индекс атерогенности, у.е.	$4,0 \pm 0,2$	$3,30 \pm 0,18$	$4,90 \pm 0,23$	$4,40 \pm 0,18$
ТГ, ммоль/л	$2,30 \pm 0,18$	$1,70 \pm 0,12^*$	$1,52 \pm 0,06$	$1,51 \pm 0,06$
$\beta$ -липопротеид, ед	$70,20 \pm 2,16$	$67,60 \pm 2,36$	$67,60 \pm 1,61$	$66,7 \pm 1,7$
$HbA_{1c}$ , %	$7,60 \pm 0,15$	$5,70 \pm 0,14^*$	$7,10 \pm 0,22$	$6,50 \pm 0,20$
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	$6,30 \pm 0,33$	$6,70 \pm 0,22^{**}$	$6,70 \pm 0,17$	$6,40 \pm 0,15$

\*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,05$

В контрольной группе содержание ТГ практически не изменилось. Полученные результаты можно объяснить положительным влиянием милдроната на активацию биосинтеза NO-эндотелиального фактора релаксации с последующим улучшением микроциркуляции жирового депо и активацией процессов липолиза, вследствие чего уровень ТГ снижается [4].

Как в основной, так и в контрольной группе достоверно снизилось содержание общего холестерина с ( $6,1 \pm 0,13$ ) до ( $5,8 \pm 0,15$ ) ммоль/л ( $p < 0,001$ ) и с ( $6,3 \pm 0,12$ ) до ( $5,9 \pm 0,12$ ) ммоль/л ( $p < 0,05$ ) соответственно (табл. 2). Изменение других показателей липидного спектра (холестерин липопротеинов низкой плотности (ХЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХЛПВП),  $\beta$ -липопротеидов) было недостоверным как в основной, так и в контрольной группе.

Избыточное образование свободных радикалов с последующим повреждением мембранных структур нейронов и ДНК ведет к нарушению функций нервных клеток. Помимо прямого повреждающего действия, накопление свободных радикалов способствует нарушению энергетического обмена, развитию эндонев-

ральной гипоксии. Не следует также забывать, что активация прооксидантных систем организма сопровождается активацией процессов атерогенеза и, следовательно, повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний.

В нашем исследовании отмечалось положительное влияние милдроната на динамику показателей ДК и МДА в плазме крови. Полученные данные приведены в табл. 3.

Таблица 3

### Влияние милдроната на показатели оксидантно — антиоксидантного статуса

Показатель	основная группа		контрольная группа	
	исходно	через 12 недель	исходно	через 12 недель
ДК, ед.А./мл	$0,60 \pm 0,05$	$0,40 \pm 0,03^*$	$0,40 \pm 0,03$	$0,30 \pm 0,02$
МДА (без стимуляции $FeSO_4$ ), мкмоль/л	$5,90 \pm 0,33$	$3,90 \pm 0,27^{***}$	$4,40 \pm 0,23$	$3,70 \pm 0,21^*$
Каталаза эритроцитов, мкмоль $H_2O_2$ /мл мин	$531,30 \pm 8,28$	$594,50 \pm 6,50^{***}$	$563,90 \pm 8,09$	$600,10 \pm 7,39^{***}$
СОД эритроцитов, у.е./мкл	$15,40 \pm 0,42$	$17,30 \pm 0,47^{**}$	$16,40 \pm 0,77$	$16,70 \pm 0,82$

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$

Количество ДК в основной группе уменьшилось на 33,3 % ( $p < 0,05$ ), а в контрольной — на 25 %, где  $p > 0,05$ . Различие показателя между группами на уровне статистической тенденции. Содержание МДА понизилось на 33,9 % ( $p < 0,001$ ) в основной группе, а в контрольной — на 15,9 % ( $p < 0,05$ ). Различие между группами достоверно ( $p < 0,05$ ).

Кроме этого отмечалось достоверное положительное влияние комбинированной терапии с включением милдроната на показатели антиоксидантной защиты. Так, активность КТ в основной группе увеличилась на 11,9 % ( $p < 0,001$ ), а СОД на — 12,3 % ( $p < 0,01$ ). В контрольной группе активность КТ увеличилась на 6,4 % ( $p < 0,001$ ), а СОД — лишь на 1,8 % ( $p > 0,05$ ). При сравнении показателей активности СОД в группах после лечения выявлено различие на уровне тенденции ( $p < 0,1$ ). Применение милдроната в составе базисной терапии ДН привело к инактивации активных форм кислорода, предотвращающих развитие процессов перекисного окисления липидов, и, как следствие, к уменьшению продукции и накопления промежуточных (ДК) и конечных (МДА) продуктов их окисления.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам проведенного исследования установлено, что дополнительное назначение милдроната к базисной терапии ДН оказывает благоприятное влияние на модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и вызывает большую редукцию симптомов ДН по сравнению с монотерапией  $\alpha$ -липоевой кислотой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А. С., Строчков И. В., Самигуллин Р. Р. // Русский медицинский журнал. — 2005. — № 6. — С. 339—343.
2. Данилова Л. А. Справочник по лабораторным методам исследования. — СПб: Спутник врача, 2003. — 398 с.
3. Калвинш И., Дамброва М., Дайя Д. и др. // Врачебное дело. — 2004. — № 2. — С. 32—34.
4. Калвинш И. Я. Милдронат — механизм действия и перспективы его применения. — Рига: АО «Гриндекс», 2002. — 112 с.
5. Козлова Н. А. Эффективность альфа-липоевой кислоты в лечении диабетической полинейропатии у

- больных инсулиннезависимым сахарным диабетом: автореф. дис. ... к.м.н. — М., 2000. — 22 с.
6. Суслина З. А., Максимова М. Ю., Кистенев Б. А. и др. // Фарматека. — 2005. — № 12. — С. 66—69.
  7. Чернышова Т. Е., Гурьева И. В., Алтунбаев Р. А. Диабетическая нейропатия (патогенез, диагностика, лечение). — М.: Медпрактика-М, 2005. — 108 с.
  8. Шабалин А. В., Рагино Ю. И., Любимцева С. А. и др. // Рациональная Фармакотерапия в кардиологии. — 2006. — № 3. — С. 32—36.
  9. Baynes J. W., Thorpe S. R. Oxidative stress in diabetes. Antioxidants in diabetes management. Ed.: L. Packer. — N.Y.: M. Dekker Inc, 2000. — P. 77—92.
  10. Perkins B., Bril V. // N. Engl. J. Med. — 2005. — № 50. — P. 341—352.

УДК 612.821.1/3

## ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ВЛИЯНИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО И ПСИХОМЕТРИЧЕСКОГО ИНТЕЛЛЕКТА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОПЕРАТОРСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

*Р. А. Кудрин, О. В. Ильина, Т. Н. Кочегура, Р. Е. Ахундова,  
А. С. Фокина, Г. В. Клиточенко, А. А. Северов*

*Кафедра нормальной физиологии ВолГМУ*

В группах высокого эмоционального коэффициента (EQ) и коэффициента интеллекта (IQ) показана большая эффективность операторской деятельности по сравнению с соответствующими группами среднего интеллекта. Продемонстрирована высокая значимость сенсомоторной составляющей в общей структуре интеллектуальной деятельности оператора.

*Ключевые слова:* эмоциональный интеллект, эмоциональный коэффициент (EQ) и коэффициент интеллекта (IQ), психометрический интеллект, операторская деятельность.

## ESTIMATION OF INFLUENCE OF EMOTIONAL AND PSYCHOMETRIC INTELLIGENCE ON OPERATORS' ACTIVITY EFFICIENCY

*R. A. Kudrin, O. V. Iljina, T. N. Kochegura, R. E. Akhundova,  
A. S. Fokina, G. V. Klitochenko, A. A. Severov*

Groups of people with a high emotional quotient and IQ demonstrated a higher efficiency of operator's activity in comparison with corresponding groups of people with medium intelligence quotient. We demonstrated a high value of sensorimotor component in the overall structure of an operator's activity.

*Key words:* emotional intelligence, emotional quotient (EQ), psychometric intelligence, intelligence quotient (IQ), operators work.

Работа человека-оператора, как и любая другая деятельность, безусловно зависит от эмоциональной составляющей когнитивной сферы, поскольку эмоциональный фон тесно связан с мотивационной и волевой сферой. Также общепринято, что высокий уровень психометрического интеллекта (intelligence quotient, IQ) является залогом успешной карьеры. Однако в ряде случаев люди с очень скромным IQ быстро добиваются высоких результатов, в то время как обладатели сверхвысокого психометрического интеллекта (более 130) не могут по-настоящему проявить свои способности в реальной жизни [4].

В настоящее время в профессиональном отборе широко используется такое понятие, как эмоциональ-

ный интеллект. Эмоциональный интеллект — это способность понимать и осознавать свои эмоции, мысли, мотивы поведения, способность управлять ими, а также своим поведением. Кроме того, это понимание эмоциональной и мотивационной сферы другого человека и умение управлять эмоциями других людей, а, следовательно, умение ими руководить, предвидеть их поведение. Количественным показателем развития эмоционального интеллекта является эмоциональный коэффициент (emotional quotient, EQ).

В ряде современных зарубежных и отечественных теорий эмоции рассматривается как особый тип знания. В соответствии с данным подходом к пониманию эмоций выдвигается понятие «эмоциональный