

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

4-5 февраля 2010 года в Доме ученых РАН в Москве состоялась VI ежегодная конференция, посвященная памяти выдающегося российского невролога, академика РАМН, профессора А.М. Вейна – «Вейновские чтения». Одним из ключевых вопросов конференции стали неврологические осложнения сахарного диабета как грозный и распространенный компонент диабетических осложнений на границе между диабетологией и неврологией. На симпозиуме, организованном компанией «Никомед», были рассмотрены вопросы диагностики и лечения дистальной диабетической полиневропатии, а также острой и хронической цереброваскулярной патологии у больных сахарным диабетом.

ДИСТАЛЬНАЯ ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕВРОПАТИЯ

Диабетическая периферическая невропатия (ДПН), по международным данным, встречается у 50% больных диабетом как 1-го, так и 2-го типов. Четверть таких пациентов имеет болевую форму ДПН. Болевая форма ДПН способна причинять тяжелые страдания, приводящие к депрессии.

По данным профессора Ziegler (Rein Med, 2009), частота развития дистальной периферической невропатии повышается не только у пациентов с сахарным диабетом, но даже у пациентов с нарушением толерантности к

глюкозе (IGT) и гликемией натощак (IFG).

К факторам риска развития диабетической полиневропатии относятся возраст пациента, сосудистый анамнез (периферический атеросклероз), а также окружность талии (Ziegler et al., Diabetes Care, 2008). Ожирение приводит к более быстрому развитию поздних осложнений диабета.

Сенсорная невропатия выделяется как основной среди других факторов риска диабетической язвы стопы (Lavery, Gazewood. J Fam Practice, 2006). Нарушение

чувствительности предрасполагает к травме стоп, а при сочетании с нарушением кровоснабжения, микроциркуляции, ограничением подвижности суставов может угрожать развитием язвы и ампутацией.

Диабетическая полиневропатия имеет 3 стадии развития: стадия 0/1 – субклиническая (симптомов и признаков нет), стадия 2 – клиническая (хроническая болевая, острая болевая, амиотрофия, безболевая с полной/частичной потерей чувствительности) и стадия 3 – стадия поздних осложнений (язва стопы, невроостеоартропатия, нетравматические ампутации).

Необходимо диагностировать ДПН как можно раньше, предупредив развитие 3-й стадии болезни.

Лечение ДПН – это прежде всего хороший контроль гликемии, контроль факторов риска (артериального давления, гиперлипидемии и др.). При наличии болевой формы ДПН назначаются анальгетики.

Также крайне важно проведение патогенетической терапии, и в этой области в настоящее время проводится дальнейший поиск все новых методов лечения.

Патогенетическое лечение ДПН включает в себя различные препараты: Актовегин, альфа-липоевая кислота, бенфотиамин, вазодилататоры, ингибиторы альдозоредуктазы и многие другие средства. Препарат Актовегин широко применяется в области неврологии для лечения острых и хронических цереброваскулярных заболеваний, так как повышает утилизацию кислорода и глюкозы перифери-



И.В. Гурьева, д.м.н., профессор, Федеральное бюро медико-социальной экспертизы РМАПО

САХАРНОГО ДИАБЕТА

ческими нервами. Также этот препарат усиливает связь инсулина с рецепторной киназой, что способствует активации транспортеров глюкозы (инсулиноподобный эффект препарата).

В 2009 году получены новые интересные результаты *in vitro* на нейронах крыс (Emlinger M. Neuroprotective effect of Actovegin *in vitro*, Neuroscience, in press). Обнаружены 3 новые точки приложения Актовегина, особенно важные в патогенетическом лечении ДПН. Как оказалось, препарат способен стимулировать образование новых синаптических связей, осуществляя таким образом защиту нейрона.

Кроме того, он обладает выраженным антиапоптотическим действием за счет снижения активности фермента каспазы-3. Также Актовегин показал свою способность снижать выраженность оксидативного стресса.

Недавно закончилось исследование под названием «Лечение симптомной полиневропатии Актовегином у больных сахарным диабетом 2-го типа» (Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B., Gurieva I., Abylaiuly Z., Stokov I., Diabetes Care, 2009 Aug; 32 (8): 1479-84). Это мультицентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное в параллельных группах клиническое исследование на территории 3 стран (Россия, Украина, Казахстан), в котором участвовали 569 пациентов.

В исследование включались пациенты с диагнозом сахарный диабет 2-го типа и наличием симптомов ДПН (TSS – Total symptom Score – общая шкала симптомов невропатии больше или равно 6).

По дизайну исследования 281 пациент получал Актовегин в дозе 2000 мг/сут. в виде ежедневных внутривенных инфузий в течение 20 дней, затем препарат назначался в дозе 1800 мг/сут. (3 табл. 3 раза в день) 140 дней. 286 пациентов получали аналогичным образом плацебо в такой же период времени.

На 160 день лечения Актовегином симптомы диабетической полиневропатии (боль, жжение, парестезии, онемение), количественно оцениваемые с помощью шкалы TSS, достоверно уменьшались по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$) (рисунок 1), как и порог вибрационной чувствительности (VPT), определявшийся в 5 точках на ногах ($p < 0,01$) с помощью биотензиометра (рисунок 2).

У больных, получавших лечение Актовегином, достоверно уменьшилась выраженность сенсорной симптоматики, которая оценивалась с помощью шкалы NISLL (Neuropathy Impairment ScoreLowLimb – шкала невропатической симптоматики в ногах).

В группе лечения Актовегином улучшились показатели психоэмоционального состояния больных по сравнению с группой плацебо (таблица). Между Актовегином и плацебо не отмечено различий в частоте побочных эффектов, которые ни в одной группе не были серьезными.

В заключении этого исследования был сделан очень важный вывод – лечение Актовегином в течение 160 дней в виде инфузий, а затем в виде таблетированного приема препарата у больных с сахарным диабетом 2-го типа с сим-

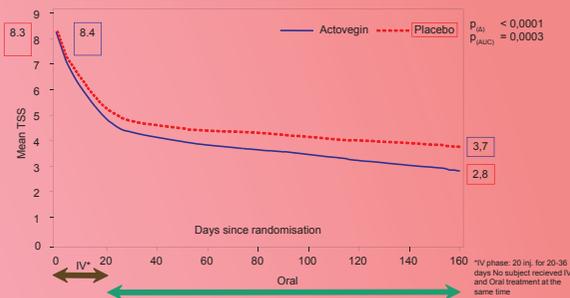


Рисунок 1. Изменения TSS при лечении

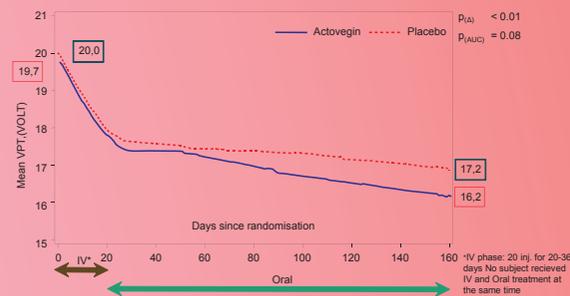


Рисунок 2. Изменения порога вибрационной чувствительности во время лечения

птоматической периферической полиневропатией уменьшает ее клинические проявления, улучшает нервно-сенсорную чувствительность и улучшает качество жизни пациентов.

По профилю безопасности Актовегин сравним с плацебо.

Результаты этого исследования показали, что препарат может эффективно применяться у больных с неврологическими осложнениями сахарного диабета. **ЭБ**

Таблица. Изменения ключевых параметров к концу исследования

	Actovegin (n=276)	Placebo (n=280)	P value
TSS	-5,5 ± 2,6	-4,7 ± 2,9	< 0,0001
Колющая боль	-1,2 ± 1,2	-1,0 ± 1,2	0,0015
Жгучая боль	-1,5 ± 1,1	-1,3 ± 1,2	< 0,0001
Парестезии	-1,3 ± 1,1	-1,2 ± 1,1	0,0007
Онемение	-1,4 ± 1,1	-1,2 ± 1,1	0,0010
VPT (вольты)	-3,6 ± 4,5	-2,9 ± 4,7	0,017
NIS-LL	-3,9 ± 4,7	-3,7 ± 5,0	0,080
NIS-LL сенсорные функции	-2,1 ± 2,1	-1,7 ± 2,1	0,0045
NIS-LL рефлексы	-0,5 ± 1,3	-0,6 ± 1,3	0,571
NIS-LL мышечная сила	-1,3 ± 3,1	-1,4 ± 3,3	0,731
SF-36, физическое здоровье	4,4 ± 7,0	3,6 ± 7,1	0,101
SF-36, психическое здоровье	5,5 ± 10,6	3,8 ± 10,1	0,027

ОСТРАЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ МОЗГА У

В своем докладе я представлю видение проблемы ишемии мозга у больных сахарным диабетом как хирург. Соавтором этого доклада также является невролог – профессор С.А. Румянцева.

Нейроны – наиболее специализированные клетки организма человека. Высокая специализация этих клеток привела к тому, что они не способны самообновляться и размножаться. Главная функция нейрона – анализ, синтез и запуск передачи информационного импульса – требует колоссальных затрат энергии. При том, что мозг весит около 2% от массы тела, он потребляет 20% кислорода и 50% глюкозы, поступающих в организм. Вот почему именно нервные клетки наиболее чувствительны к гипоксии и гипогликемии.

При сахарном диабете (СД) функциональный дефицит инсулина приводит к инаktivации транспортного белка глюкозы в митохондрии. Таким образом нарушается синтез внутриклеточной

энергии – АТФ – и снижается активность гликолиза, что приводит к нарушению работы K/Na-насоса, активации окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и ангиопатии. Также развивается вторичная тканевая гипоксия за счет образования гликированного гемоглобина. Остановка метаболизма глюкозы на этапе сорбитола приводит к отложению сорбитола в шванновских клетках миелиновой оболочки нервов, а это в свою очередь ведет к нарушению проводимости по нервам. Так развивается периферическая невропатия.

В конечном итоге у больных сахарным диабетом значительно повышен риск сердечно-сосудистых осложнений – в 1,5 раза выше частота инсульта, в 4 раза – инфарктов миокарда и в 20 раз – перемежающейся хромоты.

Клинические формы центральных неврологических осложнений СД делят на острые и хронические. К острым относят диабетические

комы и острый инсульт, транзиторные ишемические атаки. К хроническим формам относится хроническая диабетическая энцефалопатия.

В результате гипогликемических эпизодов состояние пациента может ухудшаться (нарастание вялости, адинамия, натошак или после физической работы, расстройства сознания, судорожные синдромы). Эпизоды гипогликемии коррелируют с частотой и выраженностью когнитивных расстройств и наличием сосудистых очагов в мозге по данным МРТ (Гусев Е.И., Бассэ Д.А., 2009).

Общепринятая терапия (ноотропы, вазодилататоры, витамины и др.) не воздействует на основные ангиогенные и метаболические механизмы поражения нервной системы при СД, обусловленные энергодефицитом, прогрессированием эндотелиальной дисфункции, расстройствами сосудистой ауторегуляции, нарушениями рецепторной активности.

Так как же нужно лечить таких больных? Во-первых, корректировать дефицит энергии, возникающий из-за расстройства утилизации глюкозы. Мы должны разъяснять пациентам необходимость здорового образа жизни, что само по себе позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений на 24% (Рекомендации ВНОК, 2009). Также необходимо контролировать и поддерживать стабильный уровень сахара в крови и гликированного гемоглобина, адекватно применять эффективные сахароснижающие препараты. Одновременно это позволит корректировать эндотоксикоз, обусловленный гипергликемией. Во-вторых, необходимо предотвращать любые эпизоды гипогликемии и гипоперфузии, необратимо угнетающие нейрональный метаболизм.

Как это можно делать? Для решения этой задачи очень важна ранняя госпитализация больного при подозрении на инсульт. При



В.А. Ступин, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии РГМУ

БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

госпитализации в первые сутки инсульта летальность больных составляет 15%, госпитализация на третьи сутки увеличивает ее до 25%, а вот лечение инсульта на дому приводит к 50% уровню летальности (Henerici et al., 2009) (см. рисунок).

В настоящее время стало известно, что при терапии острой и хронической ишемии у больных сахарным диабетом нельзя резко снижать артериальное давление ниже цифр, обеспечивающих церебральную перфузию (180-160/90 мм рт. ст.), снижать АД при прогрессировании когнитивных расстройств, снижать сахар крови ниже 7,5-9,7 ммоль/л или допустить его колебания.

При лечении острой ишемии мозга с первых минут, а при хронической ишемии мозга пожизненно, необходимо проводить комплексную нейротекцию, которая должна, с одной стороны, включать стабилизацию метаболизма глюкозы и активацию синтеза АТФ, а с другой – стабилизацию структуры и функции нейрональных мембран. Эти задачи выполняют антигипоксанты, в том числе Актовегин и стабилизатор нейрональных мембран Цераксон.

Актовегин содержит комплекс микро- и макроэлементов, аминокислот, олигопептидов, нуклеозидов, жирных кислот, олигосахаридов – жизненно важных и исключительно физиологических компонентов.

Препарат вызывает увеличение утилизации и потребления кислорода (повышает устойчивость к гипоксии), повышает энергетический метаболизм и потребление глюкозы. Суммарный эффект этих процессов заключается в усилении энергетического состояния клетки, особенно в условиях гипоксии и ишемии.

Вначале внеклеточная глюкоза попадает в клетку с помощью соответствующих транспортных механизмов, после чего в клетке происходит утилизация глюко-

зы, которая начинается с расщепления глюкозы и превращения продуктов ее распада в цикле лимонной кислоты. Продуктами этих метаболических процессов являются такие аминокислоты, как глутамат и аспартат. Этот метаболический каскад протекает с участием ряда ферментов, например пируватдегидрогеназы (образование ацетилкоэнзима А, синтез ацетилхолина).

Многочисленные эксперименты показали, что инозитолфосфат-олигосахариды (ИФО) способны регулировать некоторые инсулинзависимые ферменты, например цАМФ-фосфодиэстеразу, аденилатциклазу и пируватдегидрогеназу (ПДГ). ИФО-фракция препарата Актовегин активирует ПДГ и тем самым увеличивает утилизацию глюкозы. Препарат также стимулирует потребление кислорода. Это приводит к стабилизации плазматических мембран клеток при ишемии и снижает образование лактатов.

Актовегин не только повышает внутриклеточный уровень глюкозы, но и улучшает окислительный метаболизм, благодаря чему улучшается энергетическое обеспечение клетки, о котором свидетельствует увеличение концентрации непосредственных переносчиков свободной энергии, таких как АТФ, АДФ, фосфокреатинин, а также аминокислот, например глутамата, аспартата и ГАМК.

При нарушениях метаболизма и кровоснабжения головного мозга, например при синдроме церебральной недостаточности (деменция), ухудшается перенос глюкозы через ГЭБ и ее утилизация клетками. Снижаются также активность ПДГ и концентрация ацетилхолина.

Актовегин стимулирует утилизацию кислорода и глюкозы в условиях ишемии и гипоксии, увеличивает транспорт и использование глюкозы клетками.

В качестве доказательной базы хотелось бы представить результаты



Рисунок. Зависимость летальности при инсульте от сроков госпитализации

нескольких серьезных исследований. При терапии Актовегином органического поражения мозга в мультицентровом исследовании 1549 больных наблюдалось отчетливое улучшение у 76% пациентов; был отмечен быстрый ответ на лечение и хорошая переносимость препарата в дозах от 600 до 1000 мг/сут. при длительном применении (Letzel H., Schlichtiger U., Germany, 1999). При инфузионной терапии Актовегином в дозе 600 мг/сут. пациентов с мультиинфарктной сосудистой деменцией (результаты проспективного, плацебо-контролируемого, двойного слепого исследования 120 пациентов) Актовегин превосходил плацебо по всем исследованным параметрам, улучшение отмечалось уже после второй недели терапии и было еще более выражено после четвертой недели (Herrman W.M., Kinzler E., Austria, 1992).

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 440 пациентов с психоорганическим синдромом показали, что 70% из группы пациентов, получавших препарат в дозе 1200 мг/сут., оценили эффект терапии как «лучше» и значительно лучше» (по Глобальной Оценочной Шкале), доза 600 мг – 55% таких пациентов, группа пла-



цебо – 35% (Kanowski S., Kinzler E. et al., Germany, 1995).

Наличие клинически проявляющегося и инструментально подтвержденного стеноза брахиоцефальных артерий более 70% является показанием для хирургической коррекции ишемии мозга у больных сахарным диабетом. Прогноз течения атеросклероза брахиоцефальных артерий в первую очередь определяется степенью стеноза сонной артерии. При этом стабильное течение заболевания характерно для группы со средним значением стеноза 46-55%, регресс стеноза при стандартной профилактике атеросклероза происходит при исходном стенозе не более 45,8%, прогрессирование наблюдается при выявленном стенозе 63,35% и более, угрожающим является скорость роста бляшки более 0,6-0,7% в месяц.

У больных с асимптомными критическими стенозами сонных ар-

терий при наличии хронической недостаточности кровоснабжения нижних конечностей 3-4-й степени и сердечной недостаточности 3-4-го функционального класса целесообразно выполнить реконструктивные операции на коронарных артериях, артериях нижних конечностей и артериях каротидного бассейна.

Профилактика прогрессирования ишемии мозга у таких больных должна включать:

- изменение образа жизни;
- коррекцию артериальной гипертонии, особенно кризового течения;
- коррекцию состояния свертывающей системы крови;
- гиполипидемические препараты;
- ингибиторы окисления жирных кислот;
- коррекцию обмена кислорода и глюкозы;
- коррекцию обмена медиаторов и стабилизация нейрональных мембран.

Для группы пациентов старше 60 лет с СД и выявленным стенозом брахиоцефальных артерий более 60% на фоне проведения адекватной медикаментозной терапии необходимо динамическое наблюдение 2 раза в год, а при сохранении роста скорости бляшки, эквивалентной прогнозируемой (4% за 6 месяцев), целесообразно выполнение реконструктивной операции на сосуде.

Летальность после плановых операций у больных со стенозами брахиоцефальных артерий составляет 0,9%, в то время как летальность от инсульта – 50%, а инвалидизация достигает 92% (Скворцова В.И., Стаховская Л.В., 2009).

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что успех лечения различных манифестаций сахарного диабета может быть достигнут только общими усилиями врачей разных специальностей, в данном случае нас с вами – хирургов, неврологов и эндокринологов. 

Материал подготовила О. Татаренко





Универсальный антигипоксант и антиоксидант, применяющийся в комплексной терапии различных неврологических и метаболических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, ЧМТ, энцефалопатии различного генеза):**
1000-2000 мг внутривенно капельно 10-14 дней, далее по 400-800 мг внутривенно (до 5 мл в/м) 10 дней, затем по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия, в том числе диабетическая полиневропатия:**
400-2000 мг внутривенно капельно (до 5 мл в/м) 10-20 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель
- **Заживление ран (трофические язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения):**
800-2000 мг внутривенно капельно (до 5 мл в/м) 10-20 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель

Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов заболевания