

# 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, вазодилаторы, 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).

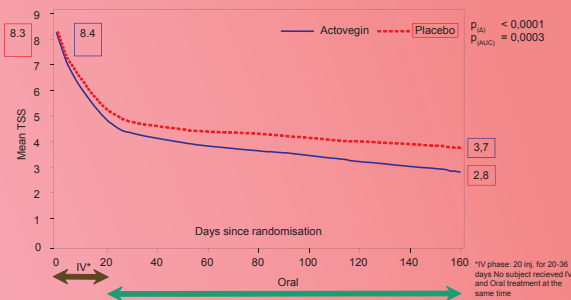
По дизайну исследования 281 пациент получал Актовегин в дозе 2000 мг/сут. в виде ежедневных внутривенных инфузий в течение 20 дней, затем препарат назначался в дозе 1800 мг/сут. (3 табл. 3 раза в день) 140 дней. 286 пациентов получали аналогичным образом плацебо в такой же период времени.

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).

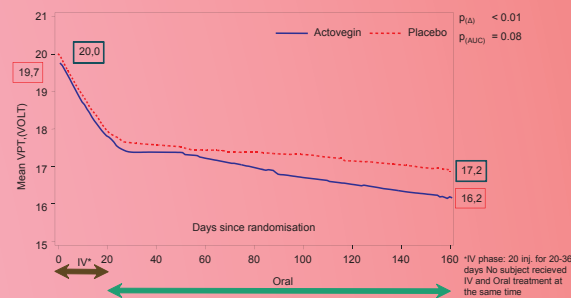
У больных, получавших лечение Актовегином, достоверно уменьшилась выраженность сенсорной симптоматики, которая оценивалась с помощью шкалы NISLL (Neuropathy Impairment ScoreLowLimb – шкала невропатической симптоматики в ногах).

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 антигипоксантами, 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*