

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ СТОПА: ПОДХОД К ТЕРАПИИ



В Санкт-Петербурге 3-5 октября 2008 г. прошел II Международный симпозиум «Диабетическая стопа: хирургия, терапия, реабилитация» под патронажем Европейской Ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD).

В его ходе его работы были рассмотрены разнообразные проблемы хирургии, ортопедии и реабилитации больных с диабетической стопой.

В симпозиуме приняли участие ведущие зарубежные и отечественные специалисты в области диабета - хирурги, ортопеды и эндокринологи. Научная программа состояла из лекций ведущих специалистов, устных и стендовых докладов, спутниковых симпозиумов. Одна из секций симпозиума была посвящена междисциплинарному подходу к терапии осложнений диабетической стопы.



MRSA-ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ

Основной причиной заболеваемости, госпитализации и смертности больных сахарным диабетом является инфекционное поражение нижних конечностей. Антимикробная терапия больных с различными формами диабетической стопы является одним из важных компонентов консервативного лечения. Инфекция – обычное осложнение

формирующихся язв (ран) на стопе. Неконтролируемая или плохо контролируемая инфекция существенно ухудшает прогноз вероятности сохранения конечности или даже самой жизни.

При инфекциях свежих, ранее не леченных язв стопы основными возбудителями являются *Staphylococcus aureus* и стрептококки.

Хронические, рецидивирующие или ранее леченные язвы, а также инфекции с высоким риском ампутации конечности имеют, как правило, полимикробную этиологию: *Staphylococcus aureus*, стрептококки группы В, энтерококки, грамотрицательные энтеробактерии, а также анаэробные грамположительные кокки и *Bacteroides spp.*

Ключевыми нарушениями, которые лежат в основе развития язв стопы и их последующего инфицирования у пациентов с сахарным диабетом, являются периферическая нейропатия и ишемия. Наряду с ними, в развитии инфекций стопы у пациентов с сахарным диабетом играют роль нарушения функции иммунной системы. Мы выявили, что у больных СД имеются нарушения на различных этапах иммунного ответа, что является одним из факторов, определяющих высокий риск персистенции, инвазии

микроорганизмов и как следствие, развитие инфекционного процесса. В настоящее время растущую проблему представляет распространение MRSA, которые затрудняют лечение инфекций стопы при сахарном диабете. Частота выделения метициллинорезистентного стафилококка (MRSA) составляет 40%.

Механизмы резистентности к метициллину (оксациллину) формируются в результате приобретения *meсA* гена, который встраивается в специфический участок хромосомы стафилококков и кодирует ПСБ2а (измененный пенициллинсвязывающий белок). Следует отметить, что в резистентной бактериальной популяции экспрессия ПСБ2а может наблюдаться не у всех клеток, поэтому некоторые традиционные *in vitro* тесты для определения чувствительности могут не выявлять резистентность. Кроме *meсA*, на уровень резистентности к метициллину влияют еще как минимум 5 генов.

Факторы патогенности штаммов *Staphylococcus aureus*:

- микрокапсулы образований, обуславливающие адгезию штаммов какой-либо поверхности, позволяющие образовывать пленки, которые защищают от фагоцитов сам микроорганизм;



А.Б. Земляной,

д.м.н., Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН


МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ОСЛОЖНЕНИЙ

- компоненты клеточной мембраны – гликопептиды, выделяемые при разрушении бактериальной стенки, являются определяющим элементом в развитии системной воспалительной реакции;
- различные ферменты – липазы, каталазы, β-лактамазы, которые определяют инвазию распространения микробного агента;
- гемолизины и токсины, тот же лейкоцитин для группы внегоспитальных штаммов обладают повреждающим действием на различные клетки. Выделяют два вида MRSA – внегоспитальный и внутригоспитальный

- неоднократные госпитализации в течение года в связи с рецидивами язв или другими осложнениями;
- длительно существующие раны и язвы – постоянный риск колонизации и развития инфекции;
- эмпирическая антибактериальная терапия, без соответствующего микробиологического контроля, у больных СД является одним из ведущих факторов развития внутригоспитальной инфекции. Клинические проявления MRSA инфекции – упорное, рецидивирующее гнойно-некротическое поражение тканей, несмотря на проведение раз-

ким фактором является назначение широко известных антибактериальных препаратов, микробиологическая и клиническая эффективность которых не имеет должной оценки. У больных сахарным диабетом для лечения MRSA-инфекции целесообразно применение линезолида (Зивокс) как препарата первого ряда. Это обусловлено его высокой проникающей способностью в ткани. Линезолид (Зивокс) активен по отношению к аэробным грамположительным микроорганизмам и анаэробным микроорганизмам.

Интересным фактором действия линезолида (Зивокс) является непосредственное проникновение в зону гнойного очага – 85%. Тогда как у ванкомицина уровень проникновения – менее 10%. По клиническим и микробиологическим показателям была доказана более высокая клиническая эффективность линезолида (Зивокс) по отношению к ванкомицину. Линезолид (Зивокс) также более предпочтителен с экономической точки зрения. Это обусловлено наличием двух форм этого препарата – энтеральной и парентеральной формы (раствор для инфузий, таблетки). Резистентность по отношению к линезолиду в настоящее время не выявляется. Перекрестной резистентности между линезолидом и противомикробными препаратами других классов нет.

Таким образом, метициллинорезистентная стафилококковая инфекция в настоящее время является одной из ведущих причин крайне тяжелого инфекционного процесса с высоким риском рецидивирования, высоких ампутаций и летального исхода. В ближайшем будущем ожидается появление стафилококков не только индифферентных, но и резистентных к ванкомицину. Сегодня ванкомицинорезистентные энтерококки и бактерии, резистентные к карбопенемам, – это штаммы тяжелых внутригоспитальных инфекций, которые также являются показанием для применения линезолида (Зивокс). 

ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

штамм. Они имеют различные гены, имеют различные факторы патогенности, различную чувствительность к антибактериальным препаратам. Особенностью внутригоспитального штамма MRSA в настоящее время является возрастающая частота выделения этого штамма у больных СД и высокая резистентность к большинству антимикробных препаратов. MRSA устойчив ко всем β-лактамам и имеет ассоциативную устойчивость к аминогликозидам, фторхинолонам, линозамидам.

Характерное распространение инфекционного процесса у внегоспитального штамма – инфекции мягких и кожно-мягких тканей, у внутригоспитального – это широчайший спектр различных нозокомиальных инфекций.

Факторы риска внегоспитального штамма – проживание в местах большого скопления населения и недостаточно чистая среда обитания; внутригоспитального – госпитализация, операции, инвазии, постоянный контакт с медицинским персоналом. Эпидемиологические факторы, определяющие развитие MRSA-инфекции, характерные для больных СД:

- продолжительное лечение в стационаре (пациент проводит в больнице 3-5 недель и дольше);

личных лечебных мероприятий – хирургическая обработка, повторные некрэктомии, перевязки с использованием средств с широким спектром антимикробной активности. Такое течение раневого процесса требует проведения, прежде всего, тщательного микробиологического контроля. Обычные мазки или даже отпечатки не будут достаточно информативными для адекватной оценки микробного состава гнойного очага. Необходимо брать только биопсии, лучше всего в момент хирургического вмешательства, именно глубокие биопсии, наиболее объективно отображают микробный пейзаж гнойно-некротического очага.

MRSA инфекция приводит как к существенному удлинению периода заживления, так и к снижению частоты самостоятельного заживления раны. Имеется достоверная связь между увеличением частоты высоких ампутаций и частотой выделения MRSA. Это обусловлено чаще всего задержкой адекватной антибактериальной терапии (редкий микробиологический контроль, длительная эмпирическая антибактериальная терапия, недостаток должного внимания выделению группы стафилококков непосредственно из гнойно-некротического очага). Другим та-

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕВРОПАТИЯ:



И.В. Гурьева, д.м.н., Федеральное бюро медико-социальной экспертизы, Российская медицинская академия последипломного образования

Клинические синдромы, сопровождающиеся болью при сахарном диабете – это, прежде всего, дистальная симметричная полиневропатия, которая составляет более 80% диабетических невропатий, диабетическая амиотрофия, которая может сопровождаться болевым синдромом; фокальные и мультифокальные невропатии, тоннельные невропатии, а также фантомный болевой синдром. Именно в связи с разнообразием клинических синдромокомплексов болевая невропатия – мультидисциплинарная проблема, и лечение этого осложнения сахарного диабета должно объединять эндокринологов, хирургов и неврологов.

Вовлечение в процесс сенсорных волокон вызывает «позитивные симптомы», к которым относятся парестезии, дизестезии и боль, а также может сопровождаться «негативной» симптоматикой – снижением чувствительности.

Нейропатическая боль при сахарном диабете у ряда больных персистирует в течение нескольких лет, вызывая как физические, так и эмоциональные страдания, в то время как у других больных исчезает полностью или частично, несмотря на прогрессирующее снижение функции тонких нервных волокон. Хроническая боль является распространенным состоянием, сопровождается снижением качества жизни и ассоциируется с инвалидностью, однако треть больных не получают никакого лечения, 40% больных получают неадекватную терапию и только 2% – лечатся у специалистов по боли.

Непосредственной причиной боли при диабетической полинейропатии и таких сопровождающих ее явлений, как гипералгезия, аллодиния или дизестезия, чаще всего является повреждение А β - и С-волокон. Определенную роль в этом процессе играют сенситизация ноцицепторов и связанных с ними С-волокон, эктопическая спонтанная активность частично поврежденных участков нервных волокон и регенерирующих аксональных отростков, эфпатическая (без участия медиатора) передача импульсов от одних аксонов к другим (например, между соматосенсорными и болевыми волокнами). Важная роль также принадлежит вторичной функциональной реорганизации центральных нейронов под действием усиленной периферической афферентации, в частности, центральная сенситизация на уровне задних рогов спинного мозга. Последними исследованиями показано, что диабет поражает все уровни нервной системы – от периферического нерва до голов-

ного мозга. При помощи магнитно-резонансной спектроскопии было выявлено наличие таламической дисфункции при диабетической сенсомоторной полиневропатии. Начало диабетической полиневропатии, как правило, внезапное, и при отсутствии раннего вмешательства ее течение хроническое и прогрессирующее. Снижение или утрата функции тонких нервных волокон приводит к нарушению восприятия боли (боли от прикосновения горячего и укола), а также температурного восприятия – холода (А β -волокна) и тепла (С-волокна). При вовлечении толстых (А α и А β) нервных волокон замедляется скорость проведения по нерву и снижается чувствительность к прикосновению, давлению и вибрации, что в тяжелых случаях может приводить к сенсорной атаксии (атаксическая походка).

Ученые пытаются найти разницу между болевыми и безболевыми формами невропатии. Обнаружено, что таламическая дисфункция более выражена у пациентов с безболевыми невропатией. Повидимому, если функция таламуса сохранена, то сохраняется возможность восприятия боли. Получены признаки потери нейрональной функции сенсорных зон коры мозга у пациентов при безболевыми форме невропатии, и именно поэтому больной теряет способность чувствовать болевые стимулы.

В клинической практике невропатии диагностируется с помощью простых инструментов – это простой неврологический сет, как мы его называем, начиная с укола тупой иглой и заканчивая камертоном. Инновационным способом является метод корнеальной конфокальной микроскопии – быстрая неинвазивная методика, которая позволяет по состоянию мелких сосудов роговицы оценить ранние нарушения тонких нервных волокон, провести их визуальную оценку, документировать эти расстрой-

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ


ства. Для количественной оценки степени выраженности сенсомоторной невропатии мы пользуемся различными шкалами: в частности, шкалой Total Symptoms Score, которая регламентирована для протоколов различных клинических исследований. Это фактически метод опроса, результаты которого суммируются по различным симптомам в зависимости от его силы и частоты встречаемости. Считается, что симптомная невропатия достаточно выражена, если TSS больше 5-6 условных единиц. Очень удобным способом для скрининга и оценки выраженности болевого синдрома является обычная визуально-аналоговая шкала (ВАШ) или цифровая шкала Ликерта.

Хроническая боль – это не только симптом заболевания, но и болезнь сама по себе, и она требует обязательного лечения. Согласно последним рекомендациям Европейской Федерации Неврологических обществ (EFNS Guidelines, 2006), на основании анализа исследований, основанных на доказательной медицине, были сделаны следующие рекомендации. Установлена и подтверждена эффективность трициклических антидепрессантов, которыми мы до сих пор пользуемся, например, amitриптилин (характеризуется большим количеством побочных эффектов), прегабалин, габапентин, дулоксетин, венлафлаксин, опиоиды, трамадол. Этот перечень препаратов имеется в арсенале современных российских эндокринологов для лечения больных с невропатической болью. Итак, первый выбор врачей – это препараты прегабалин и габапентин, трициклические антидепрессанты; препараты второго ряда – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, и третий уровень, если вышеперечисленные препараты не приводят к нужному эффекту, – назначение комбинаций,

возможно добавление опиоидных анальгетиков.

Прегабалин (Лирика) – препарат, по которому проведено наибольшее количество исследований. Основное действие препарата Лирика – это модуляция активности нейронов на уровне синапсов, в результате чего происходит деполаризация мембран и уменьшается выброс раздражающих нейротрансмиттеров, которые усиливают импульсы болевого возбуждения и раздражения. Модулирующее действие препарата относится как к невропатической боли, так и к эпилепсии. В клинических исследованиях Лирика (прегабалин) показала высокую эффективность при самых различных состояниях, сопровождающихся невропатической болью. Интересно, что препарат очень быстро снижает болевой синдром, фактически на 3 день нормализуется сон и на 60% снижается интенсивность боли (уже через 6 недель). У 76% больных достигается более 50% снижения боли, что расценивается как очень высокая обезболивающая активность.

Лирика при приеме имеет линейную фармакокинетику, т.е. наблюдается очень быстрое повышение концентрации в тканях и достижение дозозависимого эффекта. Подбор препарата чрезвычайно прост. При применении Лирики сложной титрации не происходит. Как правило, мы начинаем с 2 таблеток в день (150 мг), при необходимости достигается максимальная дозировка в 600 мг.

Лирика (прегабалин) хорошо переносится. Побочные эффекты препарата были обнаружены в контролируемых клинических исследованиях у 7% больных. Наиболее частыми побочными эффектами являются головокружение и сонливость. Как показывают данные клинических исследований, головокружение и сонливость на фоне приема прегабалина имеют транзиторный характер, возникая через 1-2 дня приема и прекращаясь на 2-4 неделе терапии. Эти данные позволяют говорить о Лирике как об эффективном и безопасном средстве для длительной терапии болевого синдрома. 



ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ НЕВРОПАТИЧЕСКИХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ



И.А. Строчков, к.м.н., доцент, Кафедра нервных болезней ММА им. И.М. Сеченова

С жалобами на ощущение боли пациенты приходят к врачам всех специальностей, так как боль имеет защитную функцию, она предупреждает о повреждении ткани. Проблема боли в России уделяется большое внимание. Создана Российская ассоциация по изучению боли, издается журнал «Боль», выпускаются монографии по проблеме боли. В клинике врачи чаще всего сталкиваются с невропатической болью, которая, согласно определению экспертов по проблеме боли 2007 г., обусловлена поражением соматосенсорной системы. Скорее всего, эта дефиниция не является окончательной и будет уточняться. Невропатическая боль возникает при заболеваниях периферической и центральной нервной системы и характеризуется стреляющими и жгучими болями. Наиболее часто в клинике врачи сталкиваются с периферическими невропатическими болями при радикулопатиях и диабетической полиневропатии. Центральные невропатические боли возникают после инсультов, при травмах спинного мозга. Кроме спонтанной боли, могут быть стимулозависимые боли. Например, аллодиния, когда прикосновение постельного белья вызывает интенсивную боль. Вместе с ноцицептив-

ными структурами могут поражаться рядом расположенные нервные образования, проводящие глубокую чувствительность, и нервные структуры, обеспечивающие движения. Особенно типично это для периферической невропатической боли, так как в нерве все волокна (двигательные, чувствительные, автономные) располагаются рядом друг с другом. Поэтому возможно обрмление болевой симптоматики другими сенсорными симптомами, двигательным (парезы) или вегетативным (появление отеков, изменения кожи) дефектом. В основе развития невропатической боли лежат различные механизмы повышения возбудимости болевых рецепторов и нервных волокон, нейронов ЦНС. При периферическом поражении на болевых нервных волокнах появляется много натриевых каналов и возникают эктопические очаги возбуждения. Болевые нейроны ЦНС становятся гипервозбудимыми, и в этих условиях страдают нисходящие тормозные антиноцицептивные влияния, которые блокируют боль на уровне заднего рога спинного мозга. Клиническую симптоматику при невропатической боли можно подтвердить объективными методами исследования состояния нервных волокон и тестированием

порогов возбудимости болевых рецепторов. Не существует объективного способа для измерения интенсивности боли. Интенсивность боли измеряют с помощью визуально-аналоговой шкалы, когда больной сам оценивает интенсивность боли. В последнее время клиницисты получили возможность оценить характер боли с помощью опросников, которые позволяют определить, является ли боль невропатической. Опросник DN4 содержит 10 вопросов, на которые нужно ответить «да» или «нет». Если получаете более 4 положительных ответов, то можно с точностью до 80% утверждать, что боль невропатическая. Согласно европейским рекомендациям, для лечения невропатической боли применяются местные анестетики, антидепрессанты и антиконвульсанты. Прекрасно зарекомендовал себя прегабалин (препарат Лирика, американской фирмы Pfizer), который блокирует особый белок вольтаж-зависимых кальциевых каналов, что приводит к уменьшению боли. Препарат имеет отличную линейную зависимость и биодоступность – увеличивая его дозу, вы действительно увеличиваете концентрацию препарата в плазме крови. Лирику можно принимать с пищей, 2 раза в день в максимальной дозе от 150 до 600 мг. Постоянная концентрация препарата в плазме достигается в течение 24 часов. Лирика быстро уменьшает невропатические боли при всех типах невропатической боли, и уже после 3 дней применения препарата достигается прекрасный результат. Препарат не вызывает развития толерантности вне зависимости от длительности его применения. Побочных эффектов у прегабалина немного, и они непродолжительны. Невропатические боли чаще возникают у пожилых людей, поэтому замечательно, что пожилые и молодые люди реагируют на Лирику одинаково. Можно сказать, что врачи получили для использования при невропатической боли высокоэффективный и безопасный препарат.



Нейропатическая БОЛЬ?

«Лирика» — препарат выбора

- Видимый эффект через 3 дня
- Значительное снижение боли
- Удобное дозирование

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата «Лирика» (прегабалин)

«Лирика» (прегабалин) является аналогом гамма-аминомасляной кислоты. Установлено, что «Лирика» (прегабалин) связывается с дополнительной субъединицей ($\alpha 2$ -дельта-протеин) вольтаж-зависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе, приводя к снижению повышенного возбуждения нейронов, что объясняет его анальгетическое и противосудорожное действие.

Показания к применению: Нейропатическая боль. Лечение нейропатической боли у взрослых. Эпилепсия. В качестве вспомогательного средства у взрослых с парциальными судорогами, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата. Детский и подростковый возраст до 17 лет включительно (нет данных по применению). **С осторожностью:** Почечная недостаточность, возможное наличие редких наследственных заболеваний (см. раздел «Особые указания»). **Способ применения и дозы:** Внутрь независимо от приема пищи. Препарат применяют в дозе от 150 до 600 мг/сут. в два или три приема. Нейропатическая боль. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3–7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут., а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут. Эпилепсия. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. С учетом достигнутого эффекта и переносимости через 1 неделю дозу можно увеличить до 300 мг/сут., а еще через неделю – до максимальной дозы 600 мг/сут. **Побочные эффекты:** По имеющемуся опыту клинического применения прегабалина у более чем 9000 пациентов, наиболее распространенными нежелательными явлениями были головокружение и сонливость. Наблюдаемые явления были обычно легкими или умеренными. Частота отмены прегабалина и плацебо из-за нежелательных реакций составила 13 и 7% соответственно. Основными нежелательными эффектами, требовавшими прекращения лечения, были головокружение и сонливость, в зависимости их от субъективной переносимости. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Прегабалин выводится с мочой в основном в неизменном виде, подвергается минимальному метаболизму у человека (в виде метаболитов с мочой выводится менее 2% дозы), не ингибирует метаболизм других лекарственных веществ *in vitro* и не связывается с белками плазмы, поэтому он вряд ли способен вступать в фармакокинетическое взаимодействие. **Эффекты на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой:** Препарат «Лирика» может вызвать головокружение и сонливость и, соответственно, повлиять на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой. Больные не должны управлять автомобилем, пользоваться сложной техникой или выполнять другие потенциально опасные виды деятельности, пока не станет ясно, влияет ли этот препарат на выполнение ими таких задач.