

Сахарный диабет и инсульт: от патофизиологических механизмов повреждения к обоснованному лечению

⇨ В.В. Гудкова, Е.В. Усанова, Л.В. Стаховская

*Кафедра фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии
Медико-биологического факультета Российского национального
исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова*

Статья посвящена механизмам системного повреждения при сахарном диабете, многофакторности развития ишемического инсульта у пациентов с сахарным диабетом, особенностям течения инсульта и проблемам восстановления у этих больных. Рассмотрены неоднозначный подход к гипергликемии в острейшем периоде инсульта, осторожность и избирательность в назначении антитромботической терапии у больных сахарным диабетом, рациональность применения Актовегина на разных этапах ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, сахарный диабет, диабетическая макроангиопатия, патофизиологические механизмы, антитромботическая терапия, Актовегин.

Сахарный диабет (СД) – это не только одно из самых распространенных в мире заболеваний с неуклонным ростом количества пациентов, но и весьма коварная нозологическая форма, которая может клинически проявиться уже в виде осложнений, протекая до поры бессимптомно. Контрольно-эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что около 6 млн. россиян страдают СД, но не знают об этом [1]. При СД 2-го типа, который имеет место у 90% пациентов, диагноз в большинстве случаев устанавливается лишь через 8–10 лет после появления первых доклинических признаков заболевания [2]. На момент постановки диагноза практически у каждого пятого пациента уже имеются те или иные системные осложнения СД [3].

Механизмы системного повреждения при сахарном диабете

Сахарный диабет характеризуется хронической гипергликемией, развившейся в результате инсулиновой недостаточности.

Контактная информация: Гудкова Валентина Владимировна, gudkova.valentina@gmail.com

Причиной инсулиновой недостаточности может быть нарушение секреции гормона или действия инсулина – **инсулинорезистентность (ИР)** [1].

Токсическое влияние гипергликемии

Исходя из гипотезы М. Brownlee (2005) токсическое влияние гипергликемии, как правило, ограничено эндотелиальными клетками сетчатки глаза, мезангиальными клетками почечных клубочков, эндоневральными сосудами периферических нервов [2]. Именно в этих клетках при гипергликемии скорость трансмембранного транспорта глюкозы остается высокой, что ведет к повышению внутриклеточной концентрации глюкозы. Другие виды потоков способны подавлять чрезмерный поток глюкозы через мембраны в условиях гипергликемии. Избыток глюкозы внутри клетки приводит к активации альтернативных путей ее метаболизма, что сопровождается повышением продукции **активных форм кислорода (АФК)**, снижением функции глутатиона (одного из эндогенных антиоксидантов) и формированием оксидантного стресса. В условиях гипергликемии наблю-

дается избыточное образование промежуточных и конечных продуктов гликирования, что сопряжено с воспалительными процессами, повреждениями сосудистой стенки, эндотелиальной дисфункцией, нарушением кровотока в капиллярах, а также с изменениями структуры белковых рецепторов, приводящих к развитию ИР [2].

Долгосрочное влияние гипергликемической памяти

В исследовании по контролю и осложнениям СД (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT, 1993) и исследовании по эпидемиологии вмешательств и осложнений при СД (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, EDIC, 2002) показано, что предшествующие высокие уровни глюкозы могут определять риск будущих осложнений даже после оптимизации уровня глюкозы в крови [2].

По мнению М.А. Ihnat et al. (2007), феномен гипергликемической памяти свидетельствует о необходимости: раннего восстановления уровня глюкозы; введения препаратов, снижающих число внутриклеточных АФК, для уменьшения скорости развития или устранения отдаленных осложнений СД [2].

Сосудистые осложнения сахарного диабета

Микро- и макрососудистые осложнения нередко являются первыми клиническими симптомами СД. Чаще и раньше развиваются микрососудистые осложнения, приводящие к диабетической ретино-, нефро- и невропатии. Не меньшие проблемы связаны и с макрососудистыми осложнениями СД, такими как облитерирующие заболевания периферических артерий, **ишемическая болезнь сердца** (ИБС), цереброваскулярная болезнь. Указанные **сердечно-сосудистые заболевания** (ССЗ) являются основными причинами смерти у больных СД, достигая 75–80% среди умерших пациентов – вследствие развития инфаркта миокарда и инсульта [1–3].

По данным крупномасштабного британского проспективного исследования СД

(UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), 1998), гипергликемия в большей степени запускает микрососудистые патофизиологические процессы и меньше способствует поражению макрососудов при СД. При повышении уровня гликозилированного (гликированного) гемоглобина (HbA1c) до 9,5% поражение микрососудов возрастает почти в 10 раз, а риск макрососудистого повреждения – только в 2 раза. В исследовании San Antonio Heart Study (SAHS, 2002) было показано, что ключевым фактором риска ССЗ является ИР [2].

Х. Du et al. (2006) показали, что нарушение передачи сигналов инсулина – ИР – приводит к возрастанию потока **свободных жирных кислот** (СЖК) из адипоцитов в эндотелиальные клетки артерий. В митохондриях эндотелиальных клеток происходит окисление СЖК с повышенной продукцией АФК и последующей окислительной инактивацией простаглицинсинтазы и эндотелиальной синтетазы оксида азота (eNOS), двух основных антиатерогенных ферментов, уровни которых снижены у пациентов, страдающих СД [2]. Авторы предположили, что рассмотренные механизмы повреждения кровеносных сосудов у больных СД способствуют ускорению атерогенеза и повышают риск ССЗ. В российском руководстве “Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом” (2011) отмечено, что в основе диабетических макроангиопатий лежит атеросклероз сосудов [1].

Сахарный диабет и инсульт

Заболеваемость инсультом среди больных СД 2-го типа значительно (в 4–7 раз) выше, чем в общей популяции [3, 4]. Влияние СД сказывается на всех трех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы мозга: магистральных артериях головы, являющихся мишенью атеросклеротического процесса; интракраниальных перфорирующих сосудах, являющихся объектом **артериальной гипертензии** (АГ);

микроциркуляторном русле, где развиваются дисметаболические процессы, особенно выраженные в условиях повреждения гематоэнцефалического барьера.

Кроме указанных нарушений при СД наблюдается изменение функции форменных элементов крови: гиперактивность тромбоцитов с увеличением склонности к адгезии и агрегации, повышение выработки тромбоксана, снижение чувствительности тромбоцитов к простаглицлину, уменьшение продолжительности их жизни. Выявляются и другие изменения системы гемостаза: повышение уровня фибриногена, увеличение активности VII и VIII факторов свертывания крови, снижение уровня антитромбина III, протеинов С и S, тромбомодулина и пр. [5]. Всё это не может не сказаться на нормальном потоке крови. Следовательно, имеют место все три составляющих тромбоза по Вирхову, определяющие повышенный риск артериального тромбоза и ишемического повреждения при СД.

В исследовании UKPDS отмечена корреляция тяжести развития макрососудистых осложнений и летальных исходов с выраженностью АГ у больных СД 2-го типа. Эти данные в последующем многократно подтверждались, что подчеркивает взаимосвязанность и взаимоусиливающее действие АГ и СД [6]. В патогенезе АГ при СД ключевую роль играет ИР, которая изменяет метаболизм углеводов и жиров, ухудшает утилизацию глюкозы, способствует атеросклерозу, развитию ССЗ и их осложнений [3].

Свой вклад в развитие инсульта вносит и кардиальная патология, ассоциированная, в свою очередь, с возрастом пациентов. У больных СД в 2–4 раза чаще, чем в популяции, регистрируется ИБС, в 3–4 раза чаще развивается недостаточность кровообращения [3]. В настоящее время данные крупномасштабных исследований (более 300 тыс. больных СД 2-го типа) позволили доказать, что СД является мощным и независимым фактором риска развития **мерцательной аритмии** (МА) и трепетания пред-

сердий [7, 8]. По мнению А.А. Александрова и соавт. (2013), процессы, происходящие при нарушении углеводного обмена, тесно связаны с механизмами формирования ритма сердца, что и определяет связь МА и СД [8].

Отмеченные заболевания, коррелирующие с СД, являются доказанными сосудистыми факторами риска инсульта, в связи с чем можно предположить, что СД оказывает преимущественно опосредованное действие на развитие острого церебрального процесса. В то же время нельзя исключать и выделенные эндокринологами специфические для СД факторы риска сердечно-сосудистых осложнений: гипергликемию, гиперинсулинемию, ИР, диабетическую нефропатию, длительность СД [1]. По данным Ю.А. Черновой и Н.С. Малащенко (2013), функциональное состояние почек является предиктором острых сосудистых катастроф у больных СД 2-го типа с ожирением и АГ при ухудшении качества гликемического контроля [9]. От степени ИР и гипергликемии зависят и изменения параметров системы гемостаза при СД [5].

Значение гипергликемии в остром периоде инсульта

Гипергликемия — повышение концентрации глюкозы крови свыше 6–8 ммоль/л — имеет место более чем у 60% больных в остром периоде инсульта [4, 10–12]. Приблизительно у 25% из них СД был диагностирован ранее, у 25% имел место латентный СД. О наличии последнего можно судить по повышенному уровню HbA1c. У 50% больных гипергликемия бывает зарегистрирована впервые; о недавнем ее возникновении свидетельствует нормальный показатель HbA1c (менее 6,0–6,5%). Остро возникшая гипергликемия нередко является отражением стрессовой реакции, обусловленной высвобождением кортизола и норадреналина, а также относительной недостаточности инсулина в связи с интенсивным липолизом. Вызванная стрессом гипергликемия может также указывать на

возможность развития параллельно с инсультом и СД [10, 12].

В любом случае гипергликемию в острейшем периоде рассматривают как маркер тяжелого инсульта и плохого прогноза течения и исхода заболевания [6, 10, 11]. Неблагоприятное влияние гипергликемии при **ишемическом инсульте (ИИ)** связывают с: отрицательным влиянием на устойчивость тканей мозга к ишемии; ухудшением метаболизма и функции митохондрий в зоне ишемической полутени; стимуляцией анаэробного метаболизма, приводящего к развитию лактоацидоза, образованию свободных радикалов, активации перекисного окисления липидов мембран клеток и внутриклеточных органелл [12]. Всё это способствует расширению зоны инфаркта мозга у больных как с СД, так и с впервые возникшей гипергликемией. Кроме того, негативное влияние гипергликемии проявляется в большей частоте геморрагической трансформации инфаркта мозга, в том числе и после тромболитика [12].

В настоящее время не существует убедительных доказательств того, что активная сахароснижающая терапия способна улучшить исходы больных [11]. Рутинное использование инфузий инсулина у больных с умеренной гипергликемией (не превышающей 10 ммоль/л) не может быть рекомендовано. Общепринятой практикой считается отказ от использования раствора глюкозы в течение первых 24 ч после инсульта и внутривенное введение физиологического раствора. Обычно этого бывает достаточно для снижения уровня гликемии [11].

Особенности течения инсульта при сахарном диабете

У больных СД преобладающим является ишемический характер инсульта (более чем у 90%), развивающегося чаще всего по атеротромботическому типу [6, 13]. Артериальная гипертензия и МА, ассоциированные с СД, определяют развитие еще двух патогенетических вариантов развития ИИ – лакунарного и кардиоэмболического

(по критериям TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)).

Клинические наблюдения позволили выявить ряд особенностей течения инсульта у больных СД. Нарушение мозгового кровообращения часто развивается на фоне повышенного АД, нередко сопровождается расстройствами сознания, явлениями гипергликемии, признаками пневмонии, цереброкardiaльным синдромом. У данного контингента больных, как правило, формируются обширные инфаркты мозга, процесс восстановления протекает медленно и в большинстве случаев оказывается незавершенным. Частыми осложнениями инсульта у пациентов с СД являются когнитивные нарушения [13–15].

В целом, у пациентов с СД отмечается более тяжелое течение инсульта, что обусловлено системным поражением и полиорганной дисфункцией, свойственными фоновому дисметаболическому процессу – СД. Особое внимание следует обращать на функциональное состояние почек, проявляющееся снижением скорости клубочковой фильтрации (менее 90 мл/мин/1,73 м²). Данный показатель рассматривается как общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза, особенно при ССЗ [16].

Риск смерти от инсульта у пациентов с СД 2-го типа в 2,8–4 раза выше по сравнению с пациентами без СД, достигая, по данным С.П. Маркина, 40,3–59,3% [6, 10, 13–15].

Проблемы восстановления у больных, перенесших инсульт на фоне сахарного диабета

В литературе представлен широкий спектр факторов, задерживающих восстановление после инсульта. Многие из них имеют место у больных СД: нарушение глубокой чувствительности; болевой синдром; трофические расстройства на конечностях; тугоподвижность суставов; двигательные нарушения до инсульта; нарушение функции равновесия; выраженная соматическая отягощенность; когнитивная дисфункция; низкая толерантность к физическим на-

грузкам. Представленные факторы обусловлены разнообразными осложнениями СД: не только макро-, но и микрососудистыми. Диабетическая полиневропатия, как одно из самых распространенных осложнений СД, наблюдающееся почти у половины больных, препятствует адекватному восстановлению двигательных функций после инсульта, приводит к нарушению равновесия и падениям [17, 18]. Препятствием для проведения адекватной реабилитации является еще одно осложнение СД – автономная кардиальная невропатия, приводящая к нарушению вегетативного обеспечения различных видов деятельности [19].

Особенности лечения пациентов с ишемическим инсультом, развившимся на фоне сахарного диабета

На фоне базовой терапии инсульта, направленной на поддержание витальных функций и гемостаза, у больных СД при участии эндокринолога осуществляется подбор оптимальной дозы сахароснижающих препаратов.

Антитромботическая терапия (АТТ) является обязательным компонентом в лечении и профилактике ИИ. Для проведения тромболитической терапии у больных СД имеется много противопоказаний, обусловленных высоким риском развития геморрагических осложнений на фоне дисфункции почек, неалкогольной жировой болезни печени, обширной зоны инфаркта мозга. Тем не менее вопрос о тромболитической терапии при развитии ИИ у больных СД остается открытым.

При наличии диабетической нефропатии многие лекарственные средства, применяемые в качестве АТТ, противопоказаны. Наиболее безопасными для данной категории пациентов является ацетилсалициловая кислота и нефракционированный гепарин [5]. Для вторичной профилактики инсульта в качестве антиагрегантной терапии у больных СД 2-го типа рекомендуется ацетилсалициловая кислота 75–150 мг/сут (альтернатива – клопидогрел 75 мг/сут).

В качестве антикоагулянтной терапии (при кардиоэмболическом варианте ИИ) рекомендуется варфарин, но с более частым контролем международного нормализованного отношения (несколько раз в неделю) для удержания этого показателя на уровне 2,0–3,0. При IV и V стадиях хронической болезни почек варфарин применяют с осторожностью [5].

После минования острого периода инсульта артериальное давление у пациентов с СД следует поддерживать ниже 130/80 мм рт. ст. [11]. Терапия статинами снижает риск развития серьезных ССЗ у больных СД, включая инсульт [11]. Вероятно, это обусловлено способностью статинов стабилизировать атеросклеротические бляшки, которые при СД нередко бывают гетерогенными, с рыхлой покрывкой, склонными к артерио-артериальным эмболиям.

Еще одним направлением лечения инсульта является нейропротекция, ориентированная прежде всего на защиту соседних с зоной некроза клеток, которые при отсутствии помощи могут также вовлекаться в патологический процесс и способствовать расширению зоны инфаркта мозга. С целью нейропротекции применяют лекарственные средства, влияющие на типовые патологические процессы (энергетический дефицит, оксидантный стресс, глутамат-кальциевый каскад, повреждение мембран). Весьма важно, что отмеченные патологические процессы наблюдаются и при СД, таким образом одними и теми же лекарственными препаратами можно воздействовать на оба анализируемых в данной статье процесса. Одним из таких препаратов является Актовегин.

Актовегин: механизмы действия и клиническое применение

Препарат Актовегин представляет собой высокоочищенный гемодиализат крови телят и состоит более чем из 200 биологически активных компонентов, включая аминокислоты, биогенные амины и полиамины,

сфинголипиды, инозитолфосфолигосахариды, продукты обмена жиров и углеводов, свободные жирные кислоты. Также в его состав входят витамины, большое число микро- и макроэлементов. Молекулярные массы органических соединений, входящих в состав Актовегина, не превышают 5000 дальтон, а технология получения гемодиализата исключает наличие белковых и других компонентов, обладающих антигенными и пирогенными свойствами. Механизмы действия и эффекты препарата были исследованы во многих экспериментальных работах и представлены в публикациях и научных обзорах [20–25].

Актовегин увеличивает потребление и использование кислорода, благодаря чему активизирует энергетический метаболизм, переводя энергообмен клеток в сторону аэробного гликолиза, тормозя окисление СЖК. При этом Актовегин увеличивает также содержание высокоэнергетичных фосфатов (АТФ и АДФ) в условиях ишемии, восполняя тем самым возникающий энергетический дефицит.

Инозитолфосфолигосахариды, входящие в состав Актовегина, активизируют транспорт глюкозы внутрь клетки через белки-переносчики. Таким образом, Актовегин обладает инсулиноподобным действием, стимулируя транспорт глюкозы через мембрану, однако не задействуя при этом рецепторы инсулина, что приобретает важное клиническое значение, например, у пациентов с СД 2-го типа на фоне ИР. Помимо инсулиноподобного эффекта, активации утилизации кислорода, влияния на уровень циклических нуклеотидов, поддерживающих окислительно-восстановительные процессы, Актовегин также обладает выраженным антиоксидантным эффектом, являющимся составной частью нейропротективного действия препарата. В работах *in vitro* было показано, что Актовегин, улучшая метаболизм в клетках, увеличивает число нейрональных синапсов и снижает уровень маркеров индукции апоптоза (каспазы-3) и образование активных форм

кислорода в клетках, причем эти эффекты носят четкий дозозависимый характер. Помимо этого недавно установлено, что Актовегин ингибирует активность полимеразы поли-АДФ-рибозы – ядерного фермента, который при избыточной активации участвует в формировании эндотелиальной дисфункции при кардиоваскулярной патологии, вызванной нарушением углеводного обмена (СД), а также в развитии диабетической полиневропатии. В новом исследовании Н. Hundsberger и М. Pflüger на модели *in vitro* попытались выяснить потенциальную способность Актовегина модулировать активность ядерного фактора NF-κB, играющего важную роль в регуляции процессов апоптоза и воспаления. Было показано, что Актовегин способен вызывать транзиторную активацию этого фактора.

Таким образом, Актовегин обладает плейотропным эффектом. Воздействие лекарственного средства оказывается системным, полиорганым и в то же время избирательным, с акцентом на ткани, находящиеся в состоянии гипоксии и ишемии. Все отмеченные механизмы действия Актовегина определяют его широкое применение как на разных этапах развития инсульта и в постинсультном периоде, так и при наиболее частом осложнении СД – полиневропатии [17, 18, 26–31]. Так, результаты недавно проведенного крупного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования с участием 567 пациентов с СД 2-го типа и диабетической полиневропатией показали, что Актовегин достоверно уменьшает выраженность невропатических симптомов, снижает порог вибрационной чувствительности и улучшает качество жизни пациентов [32].

В исследованиях у кардиологических больных показаны кардиопротективный и антиаритмический эффекты Актовегина. Отмеченные эффекты очень важны у пациентов с ИИ на фоне СД, учитывая практически облигатные ассоциации этих за-

болеваний с кардиальными проблемами и большой частотой МА [20, 33, 34].

При остром нарушении мозгового кровообращения Актовегин следует назначать как можно раньше в дозе 1000–2000 мг в сутки внутривенно капельно. Через 10–14 дней переходят на пероральный прием в таблетированной форме по 200–400 мг 3 раза в день на протяжении не менее 6 нед. Целесообразно проведение повторных курсов данного препарата как на стадии восстановления после инсульта, так и в отдаленном периоде, учитывая фоновый системный процесс – СД 2-го типа – и ассоциированные с ним заболевания и осложнения.

Таким образом, инсульт, который развивается у больных СД, оказывающим

системное повреждающее воздействие, протекает тяжелее. Поэтому необходимо наряду с базовой терапией применять лекарственные средства с полиорганным, полимодальным, антиоксидантным действием, имеющие минимальные побочные эффекты, не усугубляющие нарушение функции почек и печени. Как экспериментальные, так и клинические данные позволяют сделать вывод о том, что подобным требованиям отвечает препарат Актовегин, который с успехом применяется на всех этапах развития и течения инсульта, а также при различных макро- и микрососудистых осложнениях СД.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Diabetes Mellitus and Stroke: from Pathophysiology to Therapeutic Management

V.V. Gudkova, E.V. Usanova, and L.V. Stakhovskaya

The article deals with multifactor mechanism and features of ischemic stroke in patients with diabetes and some problems of rehabilitation. The approach to hyperglycemia during peracute stage of ischemic stroke is controversial. Antithrombotic therapy should be used in selected patients with diabetes with caution. The treatment with Actovegin at different stages of ischemic stroke is also discussed.

Key words: ischemic stroke, diabetes mellitus, diabetic macroangiopathy, pathophysiology, antithrombotic therapy, Actovegin.

Книги и журналы издательства АТМОСФЕРА

На сайте **atm-press.ru** вы сможете **ПРИБРЕСТИ** все наши книги, журналы и диски по издательским ценам без магазинных наценок.

Также на сайте **atm-press.ru** В **БЕСПЛАТНОМ ДОСТУПЕ** вы найдете архив журналов издательства “Атмосфера”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр.