

# Современная стратегия комплексной терапии сосудистых и неврологических осложнений сахарного диабета

*С.А. Румянцева, В.А. Ступин*

Сахарный диабет (СД) стал сегодня одной из серьезнейших медико-социальных проблем человечества. По данным эпидемиологических исследований, число больных СД в мире составляет от 180 до 240 млн., к 2030 г. эта цифра может вырасти до 380 млн. В РФ СД диагностирован у 1,9% населения. Реальное же число больных в разы превышает официальную статистику, основанную исключительно на обращаемости, составляя около 7–8 млн. Это объясняется в том числе особенностями формулировок причин смерти, где осложнения СД в виде острого инсульта, инфаркта миокарда, облитерирующего атеросклероза, других сосудистых заболеваний выходят на первый план, маскируя первопричину патологии.

Сахарный диабет – заболевание, при котором на биохимическом уровне блокируются или изменяются основные циклы получения энергии клетками. До 70% осложнений СД – результат эндотелиальной дисфункции, обусловленной нарушениями клеточного энергетического метаболизма сосудов микрокапиллярного уровня, в том числе микрососудов, питающих периферические нервы (*vasa nervorum*) и сами сосуды (*vasa vasorum*). Доля осложнений СД, обусловленных изолированным поражением эндотелия крупных (магистральных) сосудов, составляет не более 30%, в большинстве же случаев сосудистое русло поражается на всех уровнях. Клинической реализацией этого патофизиологического процесса становится развитие диабетических микро- и макроангиопатий, ведущих к развитию патологических процессов во многих органах. Основная масса обращений больных с ранними, а иногда и с поздними стадиями СД к врачам связана не с повышением уровня сахара крови как таковым, а с уже сформировавшимися в результате метаболо-ангиогенных воздействий сосудистыми и неврологическими осложнениями. Несмотря на широкий спектр клинико-лабораторных показателей, давно используемых в мире в качестве ранних скрининговых тестов, в нашей

стране эти осложнения не выявляются у пациентов на ранних стадиях СД. Например, до настоящего времени такой стандартизированный показатель, как уровень гликированного гемоглобина\* (норма не более 6,5%), планово и повсеместно не исследуется у нас в динамике даже у больных СД, а тем более у больных групп риска. В результате у 50% пациентов при первом же квалифицированном обследовании, проводящемся по поводу других болезней, выявляются сосудистые и неврологические осложнения СД. При этом у каждого второго больного с осложнениями СД имеются грубые необратимые патоморфологические изменения в органах. На поздних стадиях СД возможно только некоторое замедление развития патологического процесса, да и то лишь при понимании врачами сложности проблемы и реализации мультимедицинского подхода к ней, с одной стороны, и при активной приверженности пациентов профилактике и лечению – с другой. К сожалению, при всей серьезности эпидемиологической ситуации и рано развивающихся патологических изменениях в большинстве органов и систем многие врачи воспринимают сахарный диабет как проблему, которой должны заниматься только эндокринологи.

Реальной профилактики СД у пациентов групп риска и у больных с метаболическим синдромом, который рассматривается как предиктор СД, в нашей стране не проводится. И это при том, что частота выявления МС при обращении к врачу достигает в популяции 25–30%. Результатом отсутствия в нашей стране, где и без того заболеваемость СД очень высока, реально работающей системы профилактики, в том числе профилактики расстройств тканевого метаболизма, является ежегодный 10% прирост числа больных СД.

В то же время в ряде стран мира, где давно ведется работа по выявлению и активной профилактике СД уже на ранних стадиях, достигнуты определенные положительные результаты. Так, в США еще в 1997 г. принята программа тотального скрининга населения на предмет выявления больных СД 2-го типа, что повысило процент

Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва.

**Софья Алексеевна Румянцева** – докт. мед. наук, профессор кафедры неврологии ФУВ.

**Виктор Александрович Ступин** – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии № 1.

\* Как известно, гликированный гемоглобин отражает не просто уровень глюкозы крови, а степень тканевой гипоксии и является ранним маркером риска развития большинства осложнений СД.

выявления начальных форм заболевания и позволило снизить частоту тяжелых осложнений. В Финляндии, население которой отличалось очень высокой заболеваемостью СД, около 15 лет назад началось активное внедрение мероприятий по его раннему выявлению, пропаганде здорового образа жизни и реализации национальных программ ранней комплексной терапии, что в настоящее время также привело к снижению заболеваемости и частоты тяжелых осложнений СД.

Сосудистые микро- и макроангиопатические расстройства при СД реализуются такими разными патологическими процессами, как:

- диабетические микроангиопатии сетчатки, являющиеся причиной слепоты и нарушений зрения у взрослых в 80% случаев;
- диабетические микроангиопатии сосудов почек, ведущие к нефропатиям и прогрессирующей почечной недостаточности и обуславливающие необходимость гемодиализа у 16% всех больных, получающих эту заместительную терапию;
- диабетические макроангиопатии с поражением сосудов сердца и мозга, проявляющиеся увеличением частоты инфарктов миокарда и церебральных инсультов в 4–6 раз по сравнению с популяционными показателями в тех же возрастных группах;
- диабетические дистальные полиневропатии (ДПН), являющиеся причиной неврологической недостаточности и выраженных болевых синдромов у 24% больных СД;
- диабетические вегетативные невропатии (ДВН), возникающие у 30% больных СД и проявляющиеся многочисленными расстройствами трофики тканей, тяжелыми болевыми и денервационными синдромами, такими как автономные диабетические невропатии сердца, легких, желудочно-кишечного тракта;
- синдром диабетической стопы (СДС), который является лидирующей причиной нетравматических ампутаций, повышая их частоту по сравнению с популяционной в 40 раз.

Сахарный диабет характеризуется крайне высокими затратами на лечение, особенно при возникновении и прогрессировании осложнений. Стоимость лечения в РФ СД 1-го типа без осложнений составляет 32 000 руб. в год, СД 2-го типа – 19 600 руб.; при возникновении ранних осложнений стоимость лечения СД 1-го типа возрастает до 63 150 руб., а СД 2-го типа – до 50 700 руб. Стоимость лечения хронической почечной недостаточности, отслойки сетчатки, диабетической стопы при СД любого типа составляет в разных регионах от 408 200 до 611 200 руб.

В основе патогенеза СД лежит либо прямое снижение синтеза инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, на чем базируется СД 1-го типа (инсулинзависимый), либо снижение чувствительности инсулиновых рецепторов, в результате которого возникает СД 2-го типа (инсулиннезависимый). Результатом инсулиновой недостаточности любого генеза становятся расстройства утилизации глюкозы,

которая без инсулина, являющегося активатором специализированного транспортного белка-переносчика, не может попасть в митохондрию, где работает основная клеточная фабрика получения энергии – цикл Кребса. В норме в цикле Кребса (цикле окислительного фосфорилирования) глюкоза, являющаяся основным энергосубстратом, с помощью кислорода окисляется до углекислоты и воды. Результатом именно такого окисления является получение организмом 38 молей АТФ. Филогенетически более ранние способы получения энергии, такие, например, как анаэробный гликолиз, тоже используют глюкозу как энергосубстрат. Но протекающий не в митохондриях, а в цитоплазме клетки анаэробный гликолиз, представляющий собой с биохимических позиций простую ферментацию, т.е. разложение глюкозы на две молекулы лактата, в энергетическом плане является крайне маломощным, так как позволяет получить всего 2 молекулы АТФ.

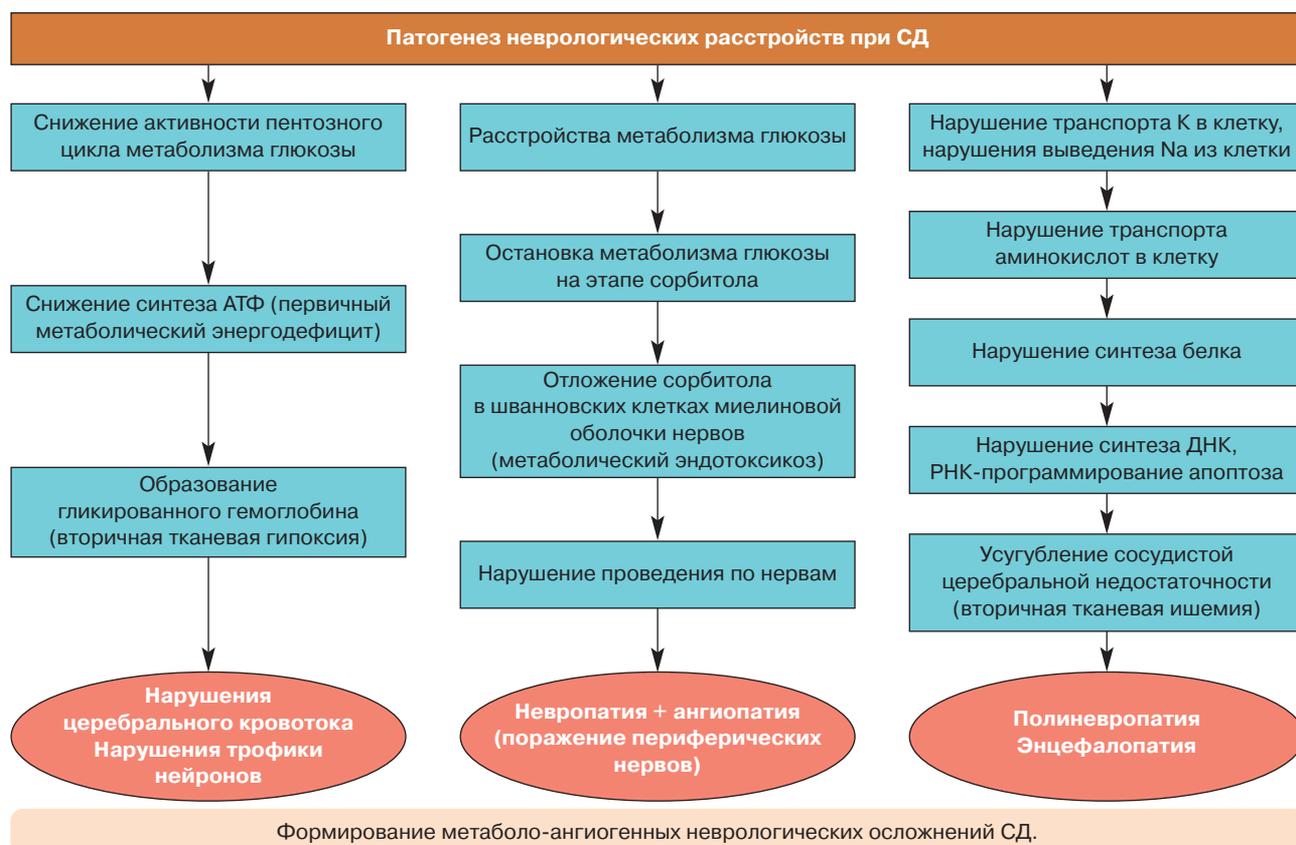
Раннее развитие неврологических осложнений СД обусловлено высокой энергоемкостью нервной системы. Именно структуры периферической и центральной нервной системы первыми реагируют на функциональный энергодифицит, обусловленный при СД невозможностью использования глюкозы в качестве энергосубстрата.

Биохимический каскад, формирующий различные клинические проявления многочисленных метаболо-ангиогенных неврологических осложнений СД, представлен на рисунке.

Даже в начальных стадиях СД из-за его классических клинических синдромов качество жизни больных нельзя назвать удовлетворительным. Так, уже для ранних стадий СД характерны: частое мочеиспускание и неутолимая жажда; постоянное чувство голода, возникающее на фоне потери или прибавки массы тела; постоянное ощущение слабости, усталости; рано возникающие проблемы со зрением; сложности с половой активностью; медленное заживление ран, развитие фурункулезов, обусловленных функциональным иммунодефицитом; снижение работоспособности и памяти.

Присоединение же неврологических и сосудистых осложнений ухудшает качество жизни больных СД. Наиболее часто в клинической практике встречаются следующие неврологические осложнения СД.

**1. Диабетическая дистальная полиневропатия**, которая встречается у 20% больных СД 1-го и 2-го типа, у 30% больных СД, получающих стационарное лечение, у 13% “потенциальных пациентов” с нарушением толерантности к глюкозе и у 11,3% лиц с нарушением уровня глюкозы натощак. Таким образом, ДПН является одним из ранних клинических проявлений неврологических расстройств у больных СД. Для **острой болевой стадии ДПН** характерно появление онемения, покалывания, судорог, тяжести, жжения, болей, парестезий и гиперестезий конечностей. Объективные признаки нарушения болевой и температурной чувствительности при этой стадии ДПН минимальны или отсутствуют, за исключением расстройств



вибрационной чувствительности, снижение которой возникает рано, являясь независимым маркером высокого риска развития синдрома диабетической стопы. Симптомы ДПН могут возникать после назначения инсулинотерапии. При более поздних (**хронических болевых**) стадиях ДПН болевые синдромы носят постоянный характер, усиливаясь по ночам. Больные из-за нарастания болей, обусловленных снижением кровотока по периферическим сосудам в горизонтальном положении, даже ночью предпочитают сидеть, а не лежать; появляются объективные симптомы расстройств чувствительности. Следующая стадия ДПН получила название **безболевого с частичной или полной потерей чувствительности**, так как прогрессирование процесса ведет к утрате проведения по афферентным волокнам и дезорганизации рецепторной активности. Однако утрата болевых ощущений не облегчает положение больного, так как может смениться развитием язвенных дефектов стоп, появлением невропатических деформаций и СДС.

**2. Синдром диабетической стопы** – патология стоп, возникающая у больных СД в результате метаболо-ангиогенного поражения сосудов и нервов с утратой нейрональной регуляции трофики тканей. Синдром диабетической стопы проявляется хроническими язвами и гнойно-некротическими процессами кожи, мягких тканей, костей и суставов нижних конечностей. Синдром диабетической стопы встречается у 35–70% больных на фоне терминального поражения сосудов и периферических нервов. Основные формы СДС – **невропатическая** (возникающая в результате преимущественного поражения периферичес-

ких нервов) и **нейроишемическая** (обычно более поздняя, возникающая в результате поражения и периферических нервов, и сосудов) – могут рассматриваться как разные стадии единого метаболо-нейроангиогенного патологического процесса.

**3. Диабетическая вегетативная невропатия** проявляется болевыми синдромами разной локализации с явлениями гиперпатии, нарушениями трофики кожи и слизистых, но прежде всего расстройствами вегетативной иннервации внутренних органов с нарушением их функций, так называемыми денервационными синдромами. Так, диабетическая вегетативная невропатия сердца, являющаяся одним из самых тяжелых и частых проявлений ДВН, наблюдается у 19,3% больных СД. Она в 5 раз повышает риск летального исхода и может стать причиной внезапной смерти, в том числе на фоне безболевых инфарктов и расстройств кардиальной проводимости. Ортостатическая гипотензия, характерная для больных ДВН, провоцируется инсулином, оказывающим сосудорасширяющее действие, но из-за расстройств вегетативной иннервации падение артериального давления не компенсируется тахикардией, что ведет к углублению органной ишемии. При вегетативной дисфункции желудочно-кишечного тракта, обусловленной ДВН, развиваются дисфагии, диспепсии, отрыжки, диабетические гастропарезы, энтеропатии с диареей, дискинезии желчных путей. При ДВН возникают и денервационные синдромы, нарушающие работу системы внешнего дыхания. У больных часто появляются дыхательные аритмии, имеется склонность к бронходилатации и/или

бронхообструктивным синдромам, наблюдается нарушение секреторной активности бронхов, возникают пневмонии, в том числе нозокомиальные, которым подвержено большинство больных СД при лечении в стационаре.

**4. Диабетические амиотрофии**, в том числе относительно редкая **асимметричная проксимальная моторная невропатия**. Последняя развивается чаще у мужчин с СД 2-го типа после 60 лет. Она может быть первым проявлением болезни, но чаще возникает при длительном течении СД. Это неврологическое осложнение СД обусловлено микроангиопатией, которая приводит к ишемии и инфаркту верхнепоясничных корешков (L<sub>1</sub>-L<sub>3</sub>) и/или поясничного сплетения с возникновением аксонопатии. Характерно острое или подострое начало, интенсивные жгучие боли, иррадиирующие из области поясницы по передней поверхности бедра и минимальные расстройства чувствительности. На фоне болей возникают парез и атрофия передних мышц бедра, выпадение коленного рефлекса, слабость сгибателей бедра и разгибателей голени, мышц, отводящих бедро. Яркая клиническая картина напоминает дорсопатию на фоне пролабирования грыжи диска, но прогноз при комплексной терапии благоприятен, хотя реабилитационный период может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет.

**5. Центральная диабетическая энцефалопатия (ЦДЭ)** как отдельная нозологическая форма неврологических осложнений при СД была описана R. De Jong в 1950 г. Симптомокомплекс ЦДЭ обычно дебютирует с астенического синдрома, позже присоединяются общая слабость, цефалгические болевые синдромы, постоянная повышенная утомляемость, снижение работоспособности, эмоциональная лабильность и тревожность. Очаговая симптоматика при диабетической энцефалопатии складывается из анизокории, нарушений конвергенции, пирамидной недостаточности, головокружений, расстройств координации и прогрессирующей когнитивной недостаточности с ослаблением памяти, внимания, замедлением мышления.

**6. Гипогликемическая энцефалопатия** развивается на фоне эпизодов снижения уровня глюкозы крови при гиперагрессивной сахароснижающей терапии или несоблюдении пациентом рекомендаций по диете и образу жизни. Она характеризуется тяжелой неврологической недостаточностью: резким нарастанием вялости и апатии, адинамией после физической работы и натошак, эпизодами расстройств сознания, чаще по типу делирия, судорожными синдромами и пирамидными гемипарезами.

**7. Церебральные сосудистые осложнения**, возникающие в результате эндотелиальной дисфункции, поражающей брахиоцефальные артерии на микро- и макроциркуляторном уровнях, обусловлены развитием раннего атеросклероза и атеротромбоза и протекают как транзиторные ишемические атаки, острые инфаркты мозга и гипертензивные внутримозговые кровоизлияния. Они характеризуются более тяжелым течением, частой трансформацией ишемических очагов в смешанные инфаркты на фоне яв-

ный геморрагического пропитывания из-за фонового повреждения структур гематоэнцефалического барьера, а также ранним развитием вторичных гнойно-септических осложнений.

Современная концепция терапии СД и профилактики возникновения и прогрессирования его многочисленных сосудистых и неврологических осложнений предполагает не только поддержание стабильного уровня сахара крови, но и коррекцию тканевой ишемии, эндотелиальной дисфункции и клеточного энергодифицита. Она включает целый комплекс мероприятий, а именно:

- коррекцию образа жизни;
- коррекцию гипергликемии сахароснижающими препаратами;
- применение средств активации органного кровотока (реопротекторы, антиагреганты, вазодилататоры);
- коррекцию клеточного энергодифицита.

Разорвать метаболо-ангиогенный “порочный круг”, формируемый у больных СД функциональным энергодифицитом, становится практически возможным при проведении длительных многомесячных курсов лечения антигипоксантами и антиоксидантами. Существует несколько са-ногенетических механизмов действия энергокорректоров, которые основаны на:

а) прямом стимулировании ресинтеза глюкозы, значительной активации синтеза АТФ и устранения лактатацидоза (Актовегин);

б) стимулировании энергосберегающего шунта цикла Робертса, активирующего обменные процессы в центральной и периферической нервной системе и предотвращающего прогрессирование оксидантного стресса (цитофлавин, реамберин, мексидол);

в) активации собственных антиоксидантных систем (аскорбиновая кислота);

г) активации энергосберегающего шунта цикла Кори, предотвращающего повреждение фосфолипидов нейронных и аксональных мембран (цераксон).

Из всех корректоров энергетического метаболизма, которые могут с успехом снижать выраженность метаболических расстройств у больных СД, одним из наиболее широко применяемых является Актовегин. Препарат показал хороший клинический эффект при лечении таких неврологических осложнений СД, как диабетические энцефалопатии, инсульты, СДС, полиневропатии. Эта эффективность определяется в том числе инсулиноподобным действием препарата. В условиях энергодифицита Актовегин активирует ресинтез глюкозы из лактата, корректируя тканевый лактацидоз, повышает эффективность анаэробного гликолиза, стимулирует синтез АТФ благодаря усилению транспорта глюкозы в митохондрии и “включению” в соответствующие циклы содержащихся в Актовегине незаменимых аминокислот (таких как пролин, лейцин и орнитин). Это способствует активации белкового синтеза при всех состояниях, характеризующихся деструктивными процессами, особенно у больных СД. Нейротрофическое действие препарата

NYCOMED

# АКТОВЕГИН®

энергия жизни



**Универсальный антигипоксикант 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*

Информация для специалистов здравоохранения.  
Полная информация о применении и противопоказаниях в инструкции.  
ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентс»:  
РФ, 119048 Москва, ул. Усачева, д. 33, стр. 4  
Тел.: +7 (495) 933 5511. Факс: +7 (495) 502 1625

www.actovegin.ru  
www.nycomed.ru

Иллюстрация: Ю.И.И.И.И.

зования вторичных посредников метаболотропных рецепторов, действующих через интранейрональные Gi-белки, основная функция которых заключается в изменении градиента концентраций нейрональных и аксональных мембран. Данные специфические эффекты делают терапию Актовегином у больных СД комплексной.

В 2009 г. были опубликованы результаты многоцентрового двойного слепого исследования эффективности Актовегина у больных с симптоматической диабетической полиневропатией. Исследование проводилось в период с декабря 2006 г. по июль 2008 г. в 26 центрах и являлось плацебоконтролируемым. Общее количество пациентов, включенных в исследование, составило 567 человек с сахарным диабетом 2-го типа и клиническими проявлениями диабетической полиневропатии. Дизайн исследования был составлен в соответствии со стандартами доказательной медицины и одобрен международным этическим комитетом. Эффективность терапии в исследовании оценивалась по комплексу параметров, которые включали: показатель TSS (оценка клинических симптомов невропатии); стандартный для оценки состояния больных диабетической полиневропатией тест вибрационной чувствительности (VPT); показатель качества жизни пациентов, который оценивался по вопроснику SF-36. Пациенты, разделенные на две группы, одинаковые по полу, возрасту, тяжести клинических проявлений СД, получали терапию по следующей схеме: в течение 20 дней – 250 мл инфузионного раствора Актовегина в NaCl (2000 мг/сут) или плацебо с последующим переходом на пероральный прием таблеток Актовегина в дозе 600 мг 3 раза в сутки или плацебо, продолжавшийся в течение 140 дней. В результате двойного слепого плацебоконтролируемого исследования было показано, что длительное лечение Актовегином у больных с диабетической полиневропатией достоверно

обусловлено наличием в нем пуриновых оснований и ферментных комплексов, а синаптотропное – активацией нейротрансмиссии холина, аденозина, таурина и глицина. Такие ферментные комплексы Актовегина, как гипоксантин-фосфорибозилтрансфераза, обеспечивают энергетическую компоненту синаптической передачи за счет обра-

цебо с последующим переходом на пероральный прием таблеток Актовегина в дозе 600 мг 3 раза в сутки или плацебо, продолжавшийся в течение 140 дней. В результате двойного слепого плацебоконтролируемого исследования было показано, что длительное лечение Актовегином у больных с диабетической полиневропатией достоверно

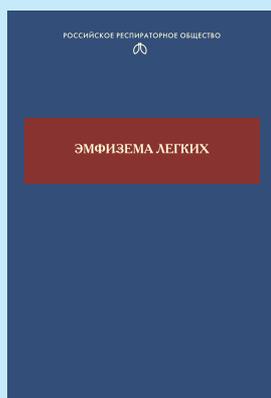
улучшает вибрационную чувствительность, сенсорную функцию по шкале NIS-LL, качество жизни больных, оценивавшееся по вопроснику SF-36 (раздел “Психическое здоровье”), уменьшает неврологическую симптоматику. Это является достоверным свидетельством уменьшения выраженности тканевых метаболо-ангиогенных расстройств. Подобная терапия обеспечивает не только стабилизацию состояния больных, но и восстановление поврежденной нервной ткани.

Полученные и ранее опубликованные нами результаты по лечению больных с синдромом диабетической стопы

подтверждают высокую эффективность препарата, в том числе у пациентов, у которых Актовегин использовали в качестве пред- и послеоперационной подготовки при выполнении органосохраняющих (пластических) операций на нижних конечностях.

Таким образом, исследования, которые проводились и продолжают проводиться в клинических центрах, а также большой практический опыт использования препарата подтверждают целесообразность его применения у больных с осложненным и неосложненным течением сахарного диабета. ●

## Книги Издательского холдинга “АТМОСФЕРА”



**Эмфизема легких: Монография / Под ред. Аверьянова А.В. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.)**

Вторая монография фундаментальной серии Российского респираторного общества обобщает накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с эмфиземой легких. Исчерпывающе представлены такие разделы, как эпидемиология, факторы риска, молекулярные основы развития заболевания, его системные эффекты, клинические проявления болезни, диагностика и дифференциальная диагностика, исследование респираторной функции и визуализация, лечение. Представлено описание гетерогенных форм эмфиземы легких – у больных хронической обструктивной болезнью легких, с дефицитом  $\alpha_1$ -антитрипсина, синдромом Маклеода, в детской популяции, старческой эмфиземы. В монографии обсуждаются современные технологии хирургического лечения эмфиземы, включая трансплантацию и эндобронхиальную редукцию объема легких. 136 с., ил.

*Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики, патофизиологов, клиницистов.*

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)

# АТМОСФЕРА

## [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)

На сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru) **В БЕСПЛАТНОМ ДОСТУПЕ** вы найдете **ПОЛНУЮ** электронную версию нашего журнала, а также журналов “Нервы”, “Атмосфера. Новости кардиологии”, “Легкое сердце”, “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и Аллергия”, “Лечебное дело”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), ARIA (Лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму), ИКАР (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ).