

Часть V. ВЕГЕТОЛОГИЯ И СОМАТОНЕВРОЛОГИЯ

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ А.П.Калинин, И.Г.Рудакова, С.В.Котов

Московский областной научно-исследовательский клинический институт

Сахарный диабет (СД) – одно из самых распространенных заболеваний, к концу двадцатого века охватившее от 3 до 15% населения экономически развитых стран, с ежегодным приростом вновь выявленных случаев заболевания, составляющим 6-10% и удвоением числа больных каждые 10-15 лет. В связи со значительным прогрессом в области контроля гликемии, продолжительность жизни больных СД в последние десятилетия существенно увеличилась. Это привело к росту в популяции числа лиц с продолжительным анамнезом заболевания, соответственно возрос процент поздних осложнений СД, среди которых одно из центральных мест занимает диабетическая нейропатия (ДН), обнаруживаемая у 90% больных.

Медицинскую и социально-экономическую значимость проблемы ДН трудно переоценить, учитывая распространенность заболевания, частоту вызываемого им развития инвалидизирующих поражений нервной системы со снижением качества жизни и социальной активности больных, а так же колоссальные материальные затраты на их лечение и социальное обеспечение. Своевременная диагностика и рациональная терапия различных форм ДН – важнейшее условие снижения количества тяжелых осложнений, увеличения продолжительности активной жизни больных СД.

Патогенез ДН Исследования последних лет показали, что гипергликемия – несомненно важный фактор, способствующий развитию ДН через посредство многообразных обменных нарушений, которые она индуцирует. Однако убедительных доказательств непосредственной связи между гипергликемией и ДН до сих пор не получено. Можно предполагать, что для развития ДН необходимым условием являются метаболические нарушения, однако основой для их проявления является генетическая предрасположенность. На современном этапе развития нейродиабетологии практически не осталось сомнений в том, что достижение стабильной нормогликемии не позволяет достичь прекращения прогрессирования ДН.

ДН развивается вследствие распространенного поражения нейронов и их отростков как в центральной так и в периферической нервной системе. Основу ее патогенеза составляют ангиопатия и метаболические нарушения, индуцированные гипергликемией. Чрезвычайный клинический полиморфизм ДН позволяет предполагать существование как минимум нескольких биохимических механизмов, участвующих в патофизиологических процессах ее формирования, между которыми очевидно существуют взаимосвязи. Исследования последних лет подтверждают эти предположения, однако детальное изучение продолжается.

Активизация полиолового шунта и истощение запасов миоинозитола. В условиях гипергликемии резко активизируется альдозоредуктаза – фермент, в присутствии НАДФН разлагающий глюкозу до ациклического спирта – сорбитола, конечным продуктом окисления которого является фруктоза. Сорбитол и фруктоза, накапливаясь в нервных клетках, оказывают на них повреждающее воздействие за счет внутриклеточных осмотических изменений, конкурирования с глюкозой в синтезе миоинозитола, необходимого для аксонального транспорта ионов Na^+ , K^+ , Ca^{++} и в конечном итоге - передачи нервных импульсов, а также за счет усиления в присутствии фруктозы неферментативного гликирования структурных белков нерва с нарушением их нормального функционирования.

Структурная схожесть глюкозы и миоинозитола приводит к их конкуренции за один и тот же транспортер и снижению в условиях гипергликемии концентрации в нервных клетках миоинозитола, внутриклеточный синтез которого у больных СД снижен вследствие дефицита фермента глюкозо-6-фосфата. Истощение запасов миоинозитола приводит к снижению активности тканевой Na^+/K^+ -АТФ-азы, накоплению внутриклеточного Na^+ , снижению уровня утилизации энергии клеткой, угнетению анаболических процессов, и как следствие – структурному изменению нейронов и нарушению скорости проведения возбуждения по нерву.

Гликозилирование белков. В условиях гипергликемии глюкоза неферментативным путем соединяется с N-концевой аминокислотой В-цепи молекулы гемоглобина-А с образованием устойчивого комплекса – гемоглобин $\text{A}_{1\text{C}}$, обладающего низким сродством к кислороду, вследствие чего возникает тканевая гипоксия. У больных СД обнаружено включение глюкозы в белки сыворотки крови, клеточных мембран, липопротеидов, коллагена, нейронов, что приводит к нарушению функциональной активности клеток и образованию

аутоантител к белкам сосудистых стенок (существенный фактор патогенеза микроангиопатии). Формирование конечных продуктов гликозилирования – процесс необратимый, изменяющий нормальную структуру и функцию ткани, которой они принадлежат.

Окислительный стресс рассматривается как один из наиболее значимых составляющих развития поздних осложнений СД. Эндоневральная гипоксия, вызывая выраженное повышение концентрации и активности свободных радикалов, активизирует перекисное окисление липидов клеточных мембран, ДНК и белков с развитием нарушения гомеостаза и функции клеток. Активизация полиолового шунта, образование гликозилированных белков и ненасыщенных липидов, способных к самоокислению, – факторы, поддерживающие окислительный стресс при СД.

Особое место в патогенезе ДН занимают дислипидемия и атеросклероз, макроангиопатия и артериальная гипертензия, механизмы патогенеза которых тесно взаимосвязаны с развитием центральной нейропатии.

Микроангиопатия. В патогенезе ДН важная роль принадлежит нарушениям микроциркуляции, Вобусловленным микроангиопатией (в том числе *vasa nervorum*). Патогенез микроангиопатии связан с накоплением в сосудистой стенке *Ras*-положительных веществ, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), активизацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), увеличением образования свободных радикалов, подавлением синтеза простагличина, обладающего антиагрегантным и сосудорасширяющим действием.

Нарушение нейрогенной регуляции микроциркуляторного кровотока приводит к спазму прекапилляров и сбросу крови по артериовенозным шунтам, минуя капиллярное кровообращение. Это особенно актуально для формирования диабетической стопы [M.W.J. Ferguson и соавт., 1996].

Тканевая гипоксия. Прогрессирование микроангиопатии приводит к снижению эндоневрального кровотока. Дисгемическая гипоксия переключает энергетический метаболизм нервной ткани на малоэффективный анаэробный гликолиз. В то время как в реакции аэробного гликолиза из 1 молекулы глюкозы образуется 38 молекул АТФ, при анаэробном пути окисления глюкозы – лишь 2 молекулы. В результате в нейронах снижается концентрация фосфокреатина, возрастает содержание лактата, развивается кислородное и энергетическое голодание.

Дефицит эндотелиального релаксирующего фактора (NO). Образование эндотелиального релаксирующего фактора NO под воздействием нитроксидсинтазы зависит от восстановленного никотинамиддинуклеотид-фосфата (НАДФ-Н). Поэтому снижение концентрации НАДФ-Н вследствие активизации полиолового шунта при СД может привести к нарушению синтеза NO. Кислород инактивирует вазодилиатирующее действие NO, одновременно активизируя образование высокотоксичного радикала ONOO (пероксинитрита). Уменьшение синтеза и увеличение разрушения NO при диабете ведет к снижению эндоневральной микроциркуляции и нарушению функции нервов. В эксперименте обнаружен положительный эффект донора NO – изосорбита нитрата на скорость проведения импульса и эндоневральный кровоток у животных с СД. α -токоферол, предупреждает снижение скорости проведения и эндоневрального кровотока, обнаружена эффективность и других антиоксидантов. Отмечено, что антиоксидантная терапия α -токоферолом (липофильный антиоксидант, связывающий радикалы OH) у больных СД улучшает метаболизм глюкозы и липидов, снижает гликозилирование белков и выраженность окислительного стресса. У больных атеросклерозом антиоксиданты существенно снижают агрегацию тромбоцитов и вязкость крови.

Сниженная продукция NO или повышенное образование супероксидного аниона может быть причиной развития артериального спазма, который является важным патогенетическим механизмом развития артериальной гипертензии у больных СД. В свою очередь, нарушение сосудистого тонуса в сочетании с повышением вязкости крови предрасполагает к развитию окклюзирующих заболеваний сосудов [D.Giugliano и соавт., 1995].

Дефицит α -липоевой кислоты (α -ЛК). α -ЛК – мощный антиоксидант, повышающий биодоступность глюкозы посредством увеличения ее поглощения периферическими нервами до нормального уровня, что благоприятно сказывается на восстановлении энергетического метаболизма нервов. Отмечено, что терапия α -ЛК у больных СД улучшает метаболизм глюкозы и липидов, снижает гликозилирование белков и выраженность окислительного стресса.

Роль дислипидемии и атеросклероза. При дефиците инсулина или инсулинорезистентности повреждаются ключевые ферменты метаболизма липидов. В результате развивается дислипидемия, включающая гипертриглицеридемию, патологическую “послеобеденную” липемию, преобладание малых, большой плотности частиц липопротеидов низкой плотности (ЛНП), снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности при увеличении малых, большой плотности частиц. Установлено, что у больных СД отмечается раннее массивное развитие атеросклероза. В формировании атеросклеротических бляшек, поражающих магистральные сосуды (макроангиопатия), особая роль принадлежит холестерину ЛНП [А.П.Калинин и соавт., 2000].

Роль макроангиопатии. Частота развития инсульта, инфаркта миокарда и окклюзирующих поражений сосудов конечностей, обусловленных атеросклерозом – наиболее значимых инвалидизирующих и витальных осложнений у больных СД, по сравнению с остальной популяцией существенно выше. СД увеличивает риск

ИБС и инсульта - в 2 раза, артериальной гипертензии - в 3 раза, патологии почек - в 17 раз, гангрены нижних конечностей - в 20 раз. Исследования, проведенные в Московской области [В.Я.Неретин и соавт., 1997] показали, что наличие ИНЗСД и гипергликемия являются весомыми факторами риска развития ишемического инсульта.

Патогенез артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия (АГ) у больных СД встречаются вдвое чаще, чем среди лиц того же возраста, не страдающих диабетом. Наиболее важными звеньями патогенеза АГ являются: прогрессирование диабетической нефропатии с развитием задержки в организме натрия и воды, ослабление вагусного влияния на сердце с постоянной тахикардией (проявление автономной полинейропатии), нарушение сосудистого тонуса, обусловленное дефицитом NO.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

До недавнего времени артериальная гипертензия, атеросклероз и ИНЗСД считались независимыми нозологическими формами. Однако частое сочетание всех этих заболеваний у одних и тех же больных («микстный» характер патологии) позволило сделать предположение о наличии единых патогенетических факторов их развития и течения и обозначить подобную патологию как «метаболический синдром Х». В настоящее время под этим термином понимается каскад метаболических нарушений, приводящих к развитию не только ИНЗСД, но и артериальной гипертензии, атеросклероза, ожирения с центральным перераспределением жира, дислипидемии, а сама проблема рассматривается как проявление биологического старения и сопутствующего ему изменения образа жизни [D.C.Muller и соавт., 1996]. Метаболический синдром «Х» рассматривается как ведущий фактор риска кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний, в том числе инфаркта миокарда, развивающегося вследствие снижения коронарного резерва, обусловленного спазмом сосудов микроциркуляторного русла уже на ранних стадиях ИБС [K.Langes и соавт., 1995].

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ (С.В.Котов и соавт., 2000)

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Симметричная, преимущественно сенсорная и дистальная полинейропатия

Асимметричная, преимущественно моторная и чаще всего проксимальная нейропатия

Радикулопатия

Мононейропатия, в том числе – множественная

Автономная (висцеральная) нейропатия

ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Диабетическая энцефалопатия, энцефаломиелопатия

Острые нервно-психические расстройства на фоне декомпенсации метаболизма (кетоацидотическое, гиперосмолярное, лактацидемическое, гипогликемическое состояние)

Острое нарушение мозгового кровообращения (преходящее, инсульт)

ДИСТАЛЬНАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ

Симметричная, преимущественно сенсорная (или сенсомоторная) дистальная полинейропатия (ДПНП) - наиболее часто встречающаяся форма поздних неврологических осложнений сахарного диабета. Возникает у абсолютного большинства больных СД. Как правило, в клинически выраженной форме проявляется через 5 лет от дебюта СД у 30-50%, у остальных имеются субклинические нарушения (по данным ЭМГ, ССВП). В типичных случаях ДПНП нарушение чувствительности сочетается с умеренной слабостью в мышцах дистальных отделов конечностей и признаками вегетативной дисфункции. Больных беспокоят боли, онемение, парестезии, зябкость, локализованные в пальцах стоп, распространяющиеся на всю стопу, нижнюю треть голени, позже - на кисти рук. Наблюдается симметричное нарушение болевой, температурной, тактильной и глубокой чувствительности в зоне «носков» и «перчаток», в тяжелых случаях поражаются периферические нервы туловища, что проявляется гипестезией кожи груди и живота. Снижаются, а затем угасают ахилловы рефлексы, нередко выявляются признаки ишемической невропатии конечных ветвей большеберцового или малоберцового нервов: атрофии мышц, формирование «отвисающей» или «когтистой» стопы.

Сенсомоторные расстройства при ДПНП нередко сочетаются с трофическими нарушениями (проявление вегетативной нейропатии), наиболее яркими при формировании диабетической стопы. У большинства больных проявления ДПНП выражены слабо, ограничиваясь чувством онемения и парестезиями стоп. В тяжелых случаях парестезии имеют характер жжения, плохо локализуемых постоянных интенсивных болей, усиливающихся по ночам. Болевые ощущения иногда носят гиперпатический оттенок: малейшее раздражение - прикосновение к коже вызывает обострение болей. Они зачастую резистентны к лечению, сохраняются месяцами, даже годами. Происхождение болевого синдрома подобного характера определяется поражением симпатической нервной системы. Нередко сочетание симпаталгий с неврозоподобными, психопатоподобными и депрессивными нарушениями, которые с одной стороны могут быть расценены как функциональные, с другой, - как проявление диабетической энцефалопатии.

Чувствительные расстройства, появляющиеся в дебюте СД на фоне лечения инсулином или пероральными сахароснижающими средствами и проявляющиеся парестезиями и болями в дистальных отделах нижних конечностей могут быть обусловлены регенерацией периферических нервов на фоне нормализации метаболизма и не требуют специального лечения.

Диагностика ДН базируется в первую очередь на клинических данных: анамнез, характерные жалобы, полиневритический тип чувствительно-двигательных расстройств. Из методов функциональной диагностики наиболее информативны – электронейромиография (ЭНМГ) и исследование сомато-сенсорных вызванных потенциалов (ССВП). При использовании электрофизиологических методов исследования выявляется удлинение латентных периодов потенциалов, снижение скорости проведения импульса по чувствительным и двигательным волокнам. Характерно, что чувствительные волокна (по данным ССВП) страдают в большей степени, чем двигательные. Наиболее ранним показателем, значительно опережающим клиническую манифестацию полинейропатии, является снижение амплитуды ответа чувствительных нервов [P.J.Dyck, 1988], указывающее на начинающуюся демиелинизацию, причем нервы нижних конечностей поражаются раньше, чем верхних.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ СТОПА

«Диабетическая стопа» (ДС) - тяжелое осложнение СД, приводящее к ампутации конечности. Д 40-60% всех ампутаций выполняется по поводу ДС. Основу патогенеза ДС составляет микроангиопатия и ДПНП, клинические признаки которых – ишемический синдром, чувствительная, двигательная и вегетативная недостаточность предшествуют и постоянно сопутствуют развитию ДС.

И.И.Дедов (1999) выделил три формы ДС (в зависимости от преобладания того или иного звена патогенеза):

I. Невропатическая ДС

A. Без остеоартропатии.

Б. Диабетическая остеоартропатия.

II. Нейроишемическая (смешанная) форма.

III. Ишемическая форма.

Ведущий патогенетический фактор ДС - микроангиопатия стоп, появляется чаще и раньше, чем ангиопатия сетчатки и почек. Специфические для СД изменения периферических сосудов с обеднением коммуникантных и коллатеральных связей приводят к формированию феномена «концевых артерий», когда кровоснабжение каждого пальца стопы осуществляется из одного артериального ствола, окклюзия которого вызывает развитие «сухой» гангрены.

Основные жалобы, предъявляемые больными ДС - на утомляемость и боли в ногах при ходьбе, парестезии, возникающие при нагрузке и в покое, перемежающуюся хромоту, повышенную восприимчивость к холоду. Характерными чертами более ишемического характера являются постоянство и уменьшение интенсивности при согревании.

Характерные признаки ишемических расстройств:

изменение цвета кожных покровов конечности при перемене ее положения (при опускании - акроцианоз, при поднятии - бледность),

изменение окраски и температуры кожи стоп,

асимметрия пульса, симптом Мочутковского,

вторичные трофические расстройства (шелушение кожи, выпадение волос, деформация ногтей, отеки, язвенно-некротические дефекты).

Ведущие патогенетические факторы при невропатической форме ДС – ДПНП и вегетативной (автономная) нейропатия. Невропатическая ДС имеет характерные клинические проявления. При осмотре обнаруживается атрофия мягких тканей стопы, деформация суставов, цианоз кожи, «когтистость» пальцев, ороговелости подошв, в неврологическом статусе - снижение или выпадение всех видов чувствительности, рефлекторная и двигательная недостаточность. Анестезия стоп нередко приводит к их травматизации с развитием язв и гнойно-некротических осложнений, вплоть до флегмоны. С развитием сенсорной недостаточности связана поздняя обращаемость больных за медицинской помощью.

Одно из важнейших проявлений ДС – трофические язвы - небольшие (1-2 см в диаметре), почти безболезненные образования, представляющие собой глубокие дефекты, дном которых являются сухожилия, суставные поверхности, кость. Типичная локализация язв – области стопы, наиболее часто подверженные травматизации: выступающие головки плюсневых костей, медиальная поверхность I пальца, пятка, тыльная поверхность и подушечки пальцев стопы.

Нарушение вегетативной иннервации проявляется нарушением потоотделения, зябкостью стоп, снижением восприятия тепла и холода, изменением цвета кожных покровов. Нередко выявляются признаки остеоартропатии: вначале это односторонняя припухлость всей стопы или голеностопного сустава (часто поражается сустав Шопара), позже - нарушение подвижности и крепитация в нем. Рентгенологические признаки диабетической остеоартропатии - остеопороз, остеолит, краевые остеофиты, фрагментация участков кости, параоссиальные и параартикулярные обызвествления.

ПРОКСИМАЛЬНАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Асимметричная, преимущественно моторная проксимальная нейропатия, (АМПН) – одно из проявлений ДН, встречающееся не чаще, чем у 0,1-0,3% больных СД. АМПН наиболее часто диагностируется при ИНЗСД, у пациентов 50-60 лет, и, как правило, связана с длительно существующей неконтролируемой гипергликемией. При этой форме ДН определенное патогенетическое значение имеют такие факторы, как

остеохондроз, деформирующий спондилез, пролабирование межпозвонковых дисков, травмы, сопутствующие СД. Структурный дефект при АМПН локализуется в области клеток передних рогов спинного мозга, стволов и корешков периферических нервов и обусловлен мультифокальным поражением ишемического, метаболического, травматического, а чаще сочетанного характера.

АМПН проявляется внезапно возникающими на фоне декомпенсации СД амиотрофиями чаще тазового, реже - плечевого пояса. В типичных случаях вначале возникает острая или подострая боль пояснично-крестцовой локализации, иррадирующая в ногу, затем присоединяется слабость и атрофии мышц тазового пояса и бедра. Поражение *m. iliopsoas* и *m. quadriceps femoris* приводит к слабости сгибания бедра, нестабильности в коленном суставе, редко вовлекаются ягодичные мышцы, аддукторы бедра и перонеальная группа. Рефлекторные расстройства проявляются угнетением или выпадением коленного рефлекса при сохранности или незначительном снижении ахиллова. Сенсорные нарушения проявляются жжением, ощущением «мурашек», болей в области кожи бедра, голени и стопы, не связанными с движениями и чаще появляющимися ночью. Как правило, патологический процесс остается асимметричным. Поражение проводников спинного мозга не характерно. Лечение АМПН длительное, до 1,5-2 лет, степень восстановления нарушенных функций находится в прямой зависимости от компенсации сахарного диабета.

Следует проводить дифференциальную диагностику АМПН с грыжей диска пояснично-крестцового отдела и поражением пояснично-крестцовой сплетения метастазами рака или другим патологическими процессами, локализованными в области малого таза. Основные дифференциально-диагностические признаки:

- небольшая интенсивность или отсутствие болей в спине днем
- возникновение или усиление их по ночам
- отсутствие эффекта от постельного режима
- распространение амиотрофий за пределы иннервации одного корешка
- отсутствие признаков сдавления «пораженных» корешков при нейровизуализации.

Высокая частота изменений позвоночника, обнаруживаемых у больных с диабетической АМПН, позволяет думать об определенном «предрасполагающем» действии дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника в отношении развития амиотрофических процессов [С.В.Котов и соавт., 2000].

РАДИКУЛОПАТИЯ

Радиклопатия (РП) обычно развивается у больных среднего возраста с нетяжелым течением СД, проявляется интенсивными, остро дебютирующими болями. Боль захватывает шейно-грудную зону, проявляясь межреберной невралгией или брахиоплексалгией, пояснично-крестцовую зону с развитием люмбабоабоминального синдрома или ишиалгией. РП возникает после провокации (охлаждения, физической нагрузки), в начале напоминает вертеброгенный процесс: связана с движениями, сопровождается симптомами натяжения нервных стволов, позже постепенно усиливается до степени морфинных, приобретает отчетливый симпатический характер, достаточно длительно сохраняется после прекращения раздражающего воздействия. Отмечается характерная диссоциация: грубая пальпация или активные движения не усиливают болевых ощущений, в то время как нежное прикосновение сопровождается вспышкой жгучих распространенных болей. Парестезии встречаются редко. Локализация боли обычно односторонняя, лишь в редких случаях они могут быть симметричными, не ограничиваясь зоной кожной иннервации какого-либо одного корешка. Иногда можно обнаружить гипотрофию мышц, иннервируемых соответствующим сегментом спинного мозга. В происхождении болей такого характера важную роль играют ишемия спинномозговых корешков, их отек и локальная демиелинизация нервных волокон. Возможно, определенную роль играет активизация персистирующей герпетической инфекции (герпетический симпатоганглит).

МОНОНЕЙРОПАТИЯ

Диабетическая мононейропатия (МНП) - поражение отдельных периферических нервов, причинами которой чаще всего являются развитие очага ишемии (реже микрогеморрагии) в стволе нерва или его ущемление в физиологически узких пространствах («капканная» - туннельная МНП). Выделяют МНП черепномозговых (ЧМН) и периферических нервов. Из ЧМН наиболее часто поражаются глазодвигательный (III), отводящий (VI), лицевой (VII).

Своеобразной формой множественной МНП ЧМН является синдром Толоса-Ханта (болевая офтальмоплегия), к развитию которого у больных СД имеется высокая предрасположенность. В основе лежит асептический перифлебит в области кавернозного синуса (КС) с поражением стволов III, IV, V (I ветвь) и VI пар ЧМН. На стороне поражения появляется интенсивная постоянная боль в области глаза, надбровья и лба, чуть позже или одновременно присоединяются двоение, сходящееся или расходящееся косоглазие, опущение верхнего века, иногда - тотальная (наружная и внутренняя) офтальмоплегия, гипестезия в зоне иннервации I ветви тройничного нерва. Характерен обратимый характер неврологических нарушений и их быстрый регресс при назначении преднизолона в дозе 0,5-0,75 мг/кг/сут, однако следует помнить - назначение стероидных средств при СД крайне нежелательно в связи с высокой вероятностью развития декомпенсации основного заболевания.

Нарушения зрения при СД. В основе зрительных расстройств, встречающихся при СД с высокой частотой, лежат патологические изменения на различных отрезках периферической части зрительного анализатора - в области сетчатки, зрительного нерва, хиазмы. ДН центрального отрезка зрительного пути чаще

является одним из проявлений цереброваскулярных осложнений СД: острой или хронической недостаточности кровообращения головного мозга.

Диабетическая ретинопатия (ДР) - одна из главных причин нарушения зрения и слепоты у больных СД, обнаруживаемая у большинства больных с длительностью заболевания более 10 лет (при ИНЗСД - раньше). Морфологический субстрат ДР - изменение сосудов с формированием микроаневризм капилляров и венул, экссудатов и кровоизлияний в сетчатке. Особенно драматичны кровоизлияния в премакулярную область, вызывающие внезапное снижение зрения и слепоту [А.П.Калинин и соавт., 1998].

Локальное поражение хиазмы ишемического или геморрагического (реже) характера - с развитием хиазмального синдрома - одна из возможных причин зрительных расстройств у больных СД. Наиболее частое проявление острой ишемической невротии хиазмы - внезапно развивающийся двусторонний амвроз или амблиопия, сопровождающаяся снижением или отсутствием прямой и содружественной реакций зрачков на свет. Иногда появляется ремиттирующий амвроз с периодами частичного или полного восстановления зрения, либо избирательное поражение средних отделов хиазмы с формированием гетеронимной битемпоральной гемианопсии. Апоплектиформный характер зрительных нарушений (симметричных скотом, гемианопсии) требует проведения дифференциальной диагностики с нарушением мозгового кровообращения в бассейнах средних и задних мозговых артерий. В пользу последнего свидетельствуют сохранность реакций зрачков на свет при освещении слепой части сетчатки щелевой лампой, данные нейровизуализации (КТ, МРТ).

Поражение лицевого нерва при СД представляет собой ишемическую (туннельную) невротию. Ущемление нервного ствола происходит в области фалопиева канала пирамидки височной кости и вследствие вазогенного отека периневральной клетчатки, спровоцированного декомпенсацией хронических дисциркуляторных нарушений, острыми ишемическими расстройствами на фоне изменения общей гемодинамики, переохлаждением, вирусной инфекцией. При этом важным усугубляющим фактором является декомпенсации метаболизма. Периферический прозопарез развивается остро или подостро, чаще у пожилых больных после перенесенного сосудистого криза, переохлаждения или без видимых причин во время ночного сна. Выраженный отек в области фалопиева канала сопровождается проходящими болями в заушной области, сопутствующими вегетативными расстройствами, обусловленными поражением Врисбергова (XIII) нерва: слезотечением, гипогевзией на передних 2/3 языка, иногда - гиперакузией.

Кохлеарная невротия со снижением слуха у больных СД возникает вследствие поражения слуховоспринимающего аппарата. Характерна корреляция между длительностью заболевания и степенью снижения слуха.

Туннельные МНП периферических нервов у больных СД встречаются значительно чаще, чем в остальной популяции, что обусловлено снижением устойчивости периферической нервной системы к воздействию повреждающих факторов (механических, токсических, дисгемических). Наиболее характерно формирование синдрома карпального канала с поражением срединного и локтевого нервов, синдрома тарзального канала с ущемлением большеберцового нерва в пяточном канале Рише, метатарзалгия Мортонна с ущемлением четвертого подошвенного нерва пальцев в области плюснефалангового сустава.

АВТОНОМНАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Автономная (висцеральная или вегетативная) невротия (АН), обусловленная поражением центрального и/или периферического отделов вегетативной нервной системы (ВНС), во многом определяет течение заболевания и структуру смертности при СД.

Одно из проявлений АН, обусловленных нарушением симпатической иннервации и адаптации к боли, - симпаталгии - практически постоянная составляющая симптоматики различных форм периферической ДН. Достаточно характерные жгучие, разлитые, трудно локализуемые, упорные боли, как правило, занимают центральное место среди жалоб и являются одной из основных причин обездвижения и инвалидизации больных СД.

Вегетативные нарушения, возникающие при АН, в соответствии с органоспецифическими проявлениями можно разделить на кардиоваскулярные, желудочно-кишечные, урогенитальные. К системным проявлениям АН относятся нарушения потоотделения и бессимптомная нейрогликопения.

К кардиоваскулярным проявлениям АН относятся монотонная тахикардия, ортостатическая гипотония, безболевые инфаркты миокарда, внезапная смерть.

Монотонная тахикардия - частый симптом при СД, обусловленный развитием невротии замедляющих парасимпатических волокон, изменение которых опережает поражение ускоряющих симпатических нервов. По мере прогрессирования заболевания повышенная частота сердечных сокращений «фиксируется» на определенном уровне, при этом обычные физиологические воздействия, такие как перемена положения тела, физическая нагрузка, отдых, сон, практически не влияют на частоту пульса [W. Wieling и соавт., 1997].

Ортостатическая гипотония проявляется снижением показателей АД на 20-30 и более мм.рт.ст. при переходе из горизонтального в вертикальное положение вследствие симпатической эфферентной денервации гладкой мускулатуры стенок артерий внутренних органов и конечностей. Характерно усиление ортостатических проявлений, вынуждающее больных неделями находиться в постели, при длительной неадекватной терапии гипотензивными препаратами, их провокация некоторыми медикаментами

(симпатолитиками, периферическими вазодилататорами, диуретиками, трициклическими антидепрессантами, препаратами фенотиазинового ряда, нитратами).

Внезапная смерть – наиболее драматичное проявление АН, ее причинами могут стать нарушения сердечного ритма, безболевой инфаркт миокарда, апноэ во сне.

Желудочно-кишечные расстройства, обусловленные АН, проявляются дисфункцией различных отделов ЖКТ - расстройствами моторики, секреторной деятельности и абсорбции. Наиболее типичные проявления этой формы АН:

Атония сфинктеров пищевода, приводящая к рефлюкс-эзофагиту, дисфагии, изжоге и изъязвлениям слизистой.

Гастропарез, проявляющийся снижением аппетита, ранним появлением чувства насыщения, тошнотой, рвотой после приема пищи, вздутием живота, отрыжкой.

Отсутствие или снижение перистальтики желудка, приводящие к длительной задержке в нем пищи, предрасполагая к снижению моторики кишечника. Расстройства усвоения пищи в свою очередь могут привести к нарушению контроля над уровнем гликемии.

Энтеропатия, характеризующаяся усилением моторики кишечника и профузными поносами, чаще ночными. Иногда они могут продолжаться часами и сутками, сменяясь запорами. Недержание кала возникает вследствие недостаточности анального сфинктера или снижения чувствительности прямой кишки.

Урогенитальные нарушения, обусловленные АН проявляются половыми расстройствами и нарушениями мочеиспускания.

Расстройства половых функций. Не менее 50% больных диабетом мужчин страдают эректильной дисфункцией. Первые проявления импотенции изначально появляются в период декомпенсации СД и носят временный характер. Позже, по мере прогрессирования заболевания, нарушения приобретают устойчивый характер. Патологически изменяются все составляющие половой функции: снижается либидо, нарушается эрекция, ослабевают оргазм, развивается ретроградная эякуляция - заброс спермы в мочевой пузырь вследствие слабости его сфинктеров. Характерно, что эти расстройства не сопровождаются изменением концентрации в крови гонадотропинов и тестостерона, которая остается нормальной.

Эректильная дисфункция - ослабление или снижение продолжительности эрекции у больных СД в 90% обусловлено органическими причинами, в основе которых лежит развитие АН с поражением парасимпатических волокон из крестцового отдела парасимпатической нервной системы [М.И.Балаболкин, 1998]. Эякуляторные расстройства связаны, в основном, с патологией симпатического звена ВНС.

Другое проявление урогенитальной нейропатии - атония мочевого пузыря сопровождается высоким риском развития мочевой инфекции вследствие задержки и урежения мочеиспусканий, наличием в пузыре остаточной мочи. Это нарушение обусловлено снижением чувствительности детрузора к нервным импульсам, стимулирующим сокращение его волокон и опорожнение мочевого пузыря. В результате уменьшается сила его сокращений, что приводит к ослаблению струи, неполному опорожнению пузыря, задержке мочи в пузыре. Присоединение инфекции с развитием восходящего пиелонефрита значительно ускоряет прогрессирование почечной недостаточности и усугубляет общее состояние больного СД.

Нарушения потоотделения при СД могут носить как сегментарный, так и генерализованный характер. Сегментарные расстройства (гипо или гипергидроз) связаны с поражением симпатических образований спинного мозга. Как правило, они локализуются в дистальных отделах конечностей, чаще в областях нарушенной чувствительности и сочетаются с другими вегетативными нарушениями - вегетатическими, кардиоваскулярными, гастроинтестинальными, урогенитальными. Обильный генерализованный гипергидроз - одно из постоянных вегетативных расстройств, сопутствующих гипогликемии, и развивающихся в связи с компенсаторным гиперкортизолизмом и опосредованной им симпатической активацией, направленной на купирование гипогликемии.

Бессимптомная нейрогликопения. Гипогликемические состояния - частые осложнения сахароснижающей терапии СД, особенно при «жестком» контроле гликемии. Клиническая картина определяется в первую очередь симптомами нейрогликопении, первые и наиболее ранние из них - явления вегетативно-регуляторной дисфункции, которые предшествуют тяжелым расстройствам нервной деятельности, составляя своеобразную «ауру» острой метаболической декомпенсации. В условиях адекватной деятельности адаптационных механизмов гипогликемия сначала приводит к активации контринсулярной системы: стрессорному выбросу адреналина, проявляющемуся тревогой, ощущением голода, дрожью, двигательным беспокойством, гипергидрозом, тахикардией, повышением артериального давления, позже, к нарушению сознания различной выраженности, появлению очагового неврологического дефицита. Отмечено, что у больных СД по мере увеличения количества перенесенных гипогликемических состояний происходит обеднение клинической картины нейрогликопении (феномен нарушения адаптации к гипогликемии), в результате гипогликемические комы развиваются более остро без продромальных астенических и вегетативных расстройств или при их значительном обеднении. Этот феномен наиболее отчетливо выражен у больных с органическим гиперинсулинизмом.

Для диагностики АН используется ряд простых, доступных и достаточно информативных тестов.

Для оценки активности парасимпатической нервной системы используются:

Тест с глубоким дыханием. Глубокое редкое дыхание (6 вдохов в минуту) у здорового человека замедляет пульса не менее чем на 15 ударов в минуту. Замедление менее, чем на 10 ударов, указывает на снижение функциональной активности системы блуждающего нерва.

Проба с давлением на глазные яблоки (Данини-Ашнера). Надавливание на глазные яблоки в течение 6-10 секунд в положении лежа рефлекторно повышает тонус блуждающего нерва, при этом урежается пульс, удлиняется интервал P-Q(R) на ЭКГ. Отсутствие реакции или парадоксальное учащение сердечного ритма указывают на преобладание тонуса симпатической нервной системы.

Проба Вальсальвы. Больной производит выдох в трубку ртутного сфигмоманометра до тех пор, пока давление не повысится до 40-60 мм рт. ст., и задерживает уровень на 10-15 секунд. При этом соотношение длительности кардиоинтервалов во время пробы (максимальная брадикардия) и после нее (максимальная тахикардия) в норме превышает 1,2. Снижение этого показателя свидетельствует о снижении активности парасимпатической нервной системы.

Тесты для оценки активности симпатической нервной системы:

Клино-ортостатическая проба, во время которой регистрируют ЭКГ в положении больного лежа, а затем - после 10 минут неподвижного пребывания в положении стоя. При этом учащение сердцебиений в норме не превышает 15 ударов в минуту. При АН отмечается "монотонный" сердечный ритм: нефизиологическая тахикардия в положении лежа сохраняется и в вертикальном положении.

Проба со сжатием кисти в кулак, во время которой у здорового человека диастолическое артериальное давление повышается не менее, чем на 15 мм рт. ст. в течение не более 5 минут. При автономной нейропатии такого повышения не происходит.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Диабетическая энцефалопатия (ДЭ) – нарушение функций головного мозга метаболического характера, обычно развивается постепенно, часто течет субклинически, ее проявления маскируются: у молодых - последствиями перенесенных острых кетоацидотических эпизодов, у пожилых – нарушениями мозгового кровообращения. Как и при других метаболических энцефалопатиях, наиболее частое проявление ДЭ - нарушение когнитивных функций: снижение памяти и внимания, замедление мышления, апатия, депрессия, указывающие на преимущественное поражение срединных структур головного мозга. Неврологическая симптоматика ограничивается рассеянным микроочаговым дефицитом. Изменения ЭЭГ характеризуются как общемозговые: отсутствует регулярная доминирующая активность, ее место занимают полиморфные колебания; нарушается типичное региональное распределение ритмов и их амплитудные взаимоотношения; обнаруживаются диффузные патологические колебания - высокоамплитудные α -волны, θ -волны, δ -волны, β -колебания повышенной амплитуды, комплексы "пик - волна", "острая - медленная волна" и др. Изменения носят диффузный характер, наблюдается снижение реактивности ЭЭГ на функциональные пробы. Изменения зрительных и слуховых вызванных потенциалов головного мозга – ССВП характеризуются удлинением их латенции и длительности [А. Kurita, 1996]. Когнитивные расстройства объективизируются при нейропсихологическом тестировании.

Диабетическая миелопатия развивается одновременно с ДЭ у больных с продолжительным стажем заболевания, проявляется легкими проводниковыми чувствительными расстройствами, рефлекторной пирамидной недостаточностью, дисфункцией произвольного мочеиспускания и дефекации. Разграничить симптомы поражения головного и спинного мозга не всегда возможно, поэтому оправдан термин «энцефаломиелопатия». Спинальный уровень поражения может быть объективизирован при исследовании ССВП.

ОСТРЫЕ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Острые нервно-психические расстройства (ОНПР) во время нарастающего расстройства церебрального метаболизма встречается при всех типах декомпенсации диабета - кетоацидотическом, гипогликемическом, лактацидемическом, гиперосмолярном, однако в одних случаях они занимают центральное место в клинической картине, а в других нивелируются яркими соматическими расстройствами. Манифестация СД с ОНПР порой значительно затрудняет диагностику, маскируя психические заболевания, а так же другую острую патологию, для которой острые изменения психической деятельности являются характерными (инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, травма или опухоль мозга). Недостаточная осведомленность врачей приводит к ошибочной диагностике острой неврологической и психиатрической патологии больному с гипогликемией или кетоацидозом. Зачастую обнаруживаемая при ОНПР гипогликемия расценивается, как «вторичная», больным производятся неоправданные диагностические манипуляции (люмбальная пункция, КТ головы), пациентов необоснованно помещают в психиатрические стационары или в медицинские вытрезвители, что отсрочивает начало адекватной терапии и даже может заканчиваться фатально.

Кетоацидотический тип декомпенсации метаболизма. Манифестация СД с кетоацидотической комы наблюдается при ИЗСД в 15-30%, реже, но встречается и при ИНЗСД [М.И. Балаболкин, 1994]. Причиной является - абсолютная или значительная относительная недостаточность инсулина, причинами развития которой могут стать присоединение соматических заболеваний, оперативное вмешательство, травма, кровопотеря, неадекватная терапия СД или необоснованное прерывание инсулинотерапии. Способствовать декомпенсации могут некоторые ятрогенные факторы: назначение антагонистов инсулина, глюкокортикоидов,

диуретиков, половых гормонов, β -блокаторов и некоторых других препаратов прямо или опосредованно воздействующих на углеводный обмен. У лиц, ранее не страдавших СД, причиной острой декомпенсации обмена веществ может стать массивное поражение поджелудочной железы или панкреатэктомия [Е.Г.Старостина, 1997].

При дефиците инсулина в крови повышается концентрация его антагониста - глюкагона, в результате резко усиливаются гликогенолиз и глюконеогенез в печени параллельно со снижением утилизации глюкозы тканями. Одновременно возрастает уровень других контринсулярных гормонов (кортизола, адреналина), способствующих прогрессированию гипергликемии. Индуцированное дефицитом инсулина ограничение использования глюкозы обуславливает мобилизацию белков и жиров для покрытия энергетических потребностей. Образовавшиеся в результате усиленного катаболизма белков аминокислоты направляются в печень, где участвуют в процессе глюконеогенеза. Активизация липолиза приводит к резкому увеличению содержания свободных жирных кислот, которые в условиях инсулинидуцированного торможения липосинтетической функции печени вступают в процесс кетогенеза, активизируя его. Аэробный гликолиз при инсулиновой недостаточности покрывает энергетическую потребность лишь на 15%, большая часть энергии образуется при окислении жирных кислот, в результате которого накапливается большое количество "кетоновых тел" (ацетона, ацетоуксусной и бета-оксимасляной кислот). Их концентрация в крови увеличивается, во время комы достигая 6-8 ммоль/л. Эти биологические субстраты смещают рН крови в кислую сторону, их накопление в крови и других тканях при истощении буфера резерва почек приводит нарушению кислотно-щелочного равновесия и развитию метаболического ацидоза (кетоацидоза). Активизация катаболических процессов вызывает потерю массы тела, прогрессирующую мышечную слабость.

Нарастающая интоксикация вызывает появление тошноты и рвоты, способствующей потере организмом жидкости, компенсаторные гипервентиляционные нарушения также усугубляют дегидратацию. Появляется запах ацетона в выдыхаемом воздухе – важный клинический признак кетоацидоза.

Повышение концентрации глюкозы в крови значительно повышает ее осмолярность, нарушающую осмотическое равновесие между кровью и тканями, приводя к обезвоживанию последних. Выведение с мочой избытка глюкозы осмотически увлекает за собой большие количества жидкости, вызывая полиурию, компенсаторно развивающуюся жажду и полидипсию. Осмотический диурез приводит к опасной для жизни дегидратации. Потеря воды организмом может составлять до 10 – 15% массы тела, или 20-25% общего количества воды. Развивается гиповолемическая недостаточность кровообращения, нарушение почечной перфузии, олигоанурия, концентрация глюкозы и кетоновых тел в крови увеличивается до критических уровней, способных вызвать необратимые изменения кислотно-щелочного состояния, водно-солевого и других видов обмена веществ.

Развитию кетоацидотической комы предшествует период нарастания клинических симптомов: полидипсия, полиурия, анорексия, потеря веса, тошнота, рвота. Появляются и прогрессируют неврологические нарушения: симптомы астении (слабость, вялость, повышенная утомляемость, апатия и ипохондрические нарушения, сонливость), позже развивается дисфория, неадекватное поведение, психомоторное возбуждение. В некоторых случаях возникают распространенные мышечные боли и слабость, корешковые боли, снижаются сухожильные рефлексы, появляется диффузная головная боль, когнитивные нарушения (замедление мышления, ухудшение памяти и внимания). Постепенно нарушение сознания углубляется до степени сопора или комы. Продолжительность периода нарастания кетоацидотической декомпенсации до развития коматозного состояния продолжается от нескольких часов до 2-4, иногда 7 суток, однако может быть и острым (особенно у детей).

Неврологическая симптоматика при кетоацидотической коме определяется степенью нарушения метаболизма мозга. Наблюдается сужение зрачков, косоглазие, диффузное снижение сухожильных, периостальных и кожных рефлексов на фоне экстракраневральных симптомов кетоацидоза: снижения АД, тахикардии, сухости кожи, снижения тургора глазных яблок, запаха ацетона в выдыхаемом воздухе, дыхания Куссмауля. Зрачковые и роговые рефлексы угасают лишь в терминальной стадии.

Лабораторная диагностика основана на определении уровня глюкозы в крови и кетоновых тел в моче или сыворотке. Существует большое количество экспресс-методов с использованием тест-полосок для определения уровня глюкозы крови (Глюкохром Д, Гемоглюкотест и др.) и ацетонурии (Кетур-тест, Кетофан и др.). Обычно при диабетическом кетоацидозе лабораторные исследования выявляют высокие уровни гликемии (16 – 17 ммоль/л и выше) и кетоновых тел в моче или сыворотке (от ++ до +++), глюкозурию.

Гиперосмолярный тип декомпенсации метаболизма наблюдается значительно реже, преимущественно у пожилых больных ИНЗСД с относительно легким течением заболевания, но иногда встречается и у детей. Около половины гиперосмолярных ком у больных СД заканчивается летально.

В патогенезе гиперосмолярного состояния решающую роль играет относительная инсулиновая недостаточность, при которой остаточного количества секретируемого инсулина оказывается достаточно для подавления липолиза и образования кетоновых тел, но не хватает, чтобы подавить процессы глюконеогенеза и гликогенолиза в печени. В результате развивается выраженная гипергликемия и связанная с ней гиперосмолярность, однако без явлений ацидоза. Осмолярность крови повышается до 500 мосм/л и выше, на фоне относительной недостаточности инсулина и гипергликемии - до 55,5 ммоль/л и более. На этом фоне

быстро развиваются тканевая дегидратация, нарушения клеточного метаболизма, расстройства микроциркуляции, снижение органного кровотока, недостаточность кровообращения и экзикоз. После более или менее продолжительного периода полиурии развивается олиго- и анурия, свидетельствующие о развитии почечной недостаточности. Резкая дегидратация приводит к повышению вязкости крови, нарушению микроциркуляции с развитием множественных ишемических очагов, которые могут локализоваться в любых органах, в том числе - в головном мозге. В результате у больных появляется клиника инфаркта миокарда, некроза кишечника, гангрены конечностей, ишемического инсульта.

Развитию гиперосмолярного состояния у больного СД способствуют состояния, сопровождающиеся тканевой дегидратацией: кровопотеря при хирургической операции или травме, ожоги, заболевания, сопровождающиеся тошнотой и рвотой, нагрузка поваренной солью, углеводами, мочегонными средствами.

В дебюте нарастающего гиперосмолярного состояния в течение нескольких часов/суток, преобладают астенические нарушения - слабость, утомляемость, рассеянность, головная боль на фоне жажды, полидипсии, полифагии. Клиническая манифестация характеризуется появлением симптомов психо-неврологического дефицита: дисфорических расстройств, бреда, галлюцинаций, прогрессирующего угнетения сознания, признаков очагового поражения мозга, эпилептических припадков.

Для диагностики гиперосмолярных состояний решающим методом является определение осмолярности крови, которую легко рассчитать по формуле:

$$2(\text{Na ммоль/л} + \text{K ммоль/л}) + \text{Глюкоза (ммоль/л)} + \text{Мочевина (ммоль/л)} + 0,03 \times \text{Общий белок (г/л)} = \text{Осмолярность (мосмоль/л)}.$$

В норме осмолярность равна 285-300 мосмоль/л. Мочевина и общий белок мало изменяют этот показатель, и их можно не учитывать.

Лактацидемический тип декомпенсации метаболизма чаще развивается у больных ИНЗСД с сопутствующими соматическими заболеваниями, приводящими к развитию хронической тканевой гипоксии (хроническая сердечнососудистая недостаточность, хронические неспецифические заболевания легких, поражение печени, почек, алкоголизм) или после чрезмерной физической нагрузки.

Симптоматика прогрессирующего лактатацидоза, предшествующая развитию коматозного состояния характеризуется появлением нарастающей дисфории, головной боли, развитием на этом фоне психомоторного возбуждения, иногда судорог (миоклонических, парциальных или тонико-клонических). Накопление в мышцах лактата, образующегося в процессе анаэробного гликолиза, на который в условиях гипоксии переключается энергетический метаболизм тканей, приводит к появлению распространенных болей - кардиальных (имитирующих стенокардию), абдоминальных (симулирующих картину «острого живота»), мышечных. По мере нарастания молочнокислого ацидоза нарушается сократительная способность миокарда, снижается сердечный выброс, появляются коллаптоидные состояния, олиго- и анурия. Вследствие угнетения дыхательных центров ствола появляется дыхание Куссмауля без запаха ацетона. Показатели гликемии, как правило, существенно не отклоняются от нормальных, иногда отмечается их изменение, однако, не превышающее 16-20 ммоль/л. Проявления, характерные для кетоацидоза, отсутствуют [М.И.Балаболкин, 1998].

Гипогликемический тип декомпенсации метаболизма. Гипогликемическое состояние (ГС) - «ответ» на быстрое понижение утилизации глюкозы нервной тканью. Причины его возникновения у больных СД: введение избыточных количеств инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов, голодание, употребление алкоголя или лекарственных препаратов, усиливающих действие терапии сахарного диабета (сульфаниламиды, салицилаты, тетрациклины, непрямые антикоагулянты, неселективные β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, ингибиторы МАО, спиртосодержащие препараты, фибраты).

Характерные для гипогликемии неврологические нарушения подробно описаны в следующем разделе: «Поражение нервной системы при органическом гиперинсулизме» (см стр.....)

ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Лечение ДН включает адекватный контроль гликемии, вазоактивную и метаболическую терапию.

Достижение постоянной компенсации СД является необходимым, но недостаточным условием предупреждения и лечения ДН. Для больных ИНЗСД это особенно существенно, поскольку при нем тканевые обменные нарушения детерминированы генетически и сохраняются постоянно, даже в условиях контролируемой нормогликемии [M.Garcia De Los Rios и соавт., 1999]. С учетом такой особенности проведение перманентной профилактической терапии, направленной на улучшение метаболизма нервной ткани, патогенетически обосновано.

Метаболическая терапия. С целью нормализации нейрометаболических процессов при СД в последние годы в нашей стране и за рубежом наиболее широко используются препараты тиоктовой кислоты, витамины группы В высокоэнергетические фосфаты, антиоксиданты, ноотропные средства.

Назначение препаратов α-липоевой (тиоктовой) кислоты (Эспа-Липон, Тиоктацид, Тиagamма), обладающей мощным антиоксидантным действием, занимает одно из центральных мест в метаболической терапии [S.Jacob и соавт., B.Halliwell, D.E.Estrada и соавт., 1996, С.В. Котов и соавт., 2000]. Механизмы ее воздействия на метаболизм при СД многообразны: α-липоевая кислота участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α-кетокислот, являясь кофактором фермента пируватдегидрогеназы, увеличивает захват глюкозы на периферии, приводит к перемещению в мембрану

клетки глюкозотранспортирующих протеинов, уменьшая их содержание во внутриклеточных микросомах, стимулирует инсулинзависимое поглощение глюкозы, неокислительное использование глюкозы и ее окисление, предупреждает активизацию свободнорадикального окисления, инактивируя образующиеся в условиях гипергликемии свободные радикалы (гипохлорит, супероксид, гидроксильный радикал). Выявлено, что лечение тиоктовой кислотой больных ДН приводит к улучшению энергетического метаболизма мышечной ткани, увеличению продукции АТФ и трансмембранного транспорта ионов вследствие активации митохондриальных окислительных процессов.

Перечисленные механизмы воздействия α -липоевой кислоты на основные звенья патогенеза диабетической нейропатии подтверждают перспективность использования ее препаратов в лечении и профилактике поздних осложнений диабета. Тиоктацид (эспа-липон) при тяжелых формах нейропатии назначается по 300-600 мг (12-24 мл) внутривенно капельно в течение 2-4 недель, с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе не менее 600 мг в сутки. При относительно легких формах заболевания препарат назначают перорально по 200 мг трижды в сутки на срок не менее 4 недель. Для профилактики диабетической нейропатии проводят одномесячные курсы лечения дважды в год.

В комплексной терапии ДН широко используют витамины А, С, Е, обладающие антигипоксическим действием. Нейротропной активностью обладают витамины В₁, В₆, В₁₂, повторные курсы лечения которыми желательно проводить не реже двух раз в год. В последние годы появились новые, высокоэффективные формы этих средств, в частности - биологически активная жирорастворимая форма тиамин (витамина В₁) - бенфотиамин. Это вещество хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, легко проникает через гемато-энцефалический и превращаясь в активный метаболит - пиродифосфат тиамин, участвует в энергетическом обмене глюкозы в нервной ткани, угнетает гликолиз, препятствует накоплению лактата и образованию конечных продуктов гликозилирования, в том числе - гликозилированного гемоглобина, кроме того, всасывание бенфотиамин по сравнению с водорастворимыми формами тиамин выше в 8-10 раз, а возможности проникновения в нервную клетку и конвертирования в активный метаболит тиамин - еще выше. В нейродиабетологии может быть использован комбинированный препарат, включающий все витамины группы В в необходимой лечебной дозировке - Нейромультивит.

Одним из современных высокоактивных препаратов является Мильгамма 100 (100 мг бенфотиамин + 100 мг пиридоксин гидрохлорид) для перорального приема. Курс лечения по 1 табл. 3 раза в день в течение 6 недель приводит к улучшению самочувствия больных, уменьшению или исчезновению чувствительных расстройств [М.И.Балаболкин, 1997]. Возможно более длительное применение препарата - до 2-4 месяцев [Р.А.Садеков и соавт., 1998]. Наш опыт применения препарата Мильгамма свидетельствует о хорошей переносимости, отсутствии каких-либо побочных эффектов у больных ДН при длительном курсовом приеме. Показанием к пролонгации курса лечения, по нашему мнению, является наличие симптомов автономной нейропатии. При выраженной картине ДН, при формировании синдрома «диабетической стопы» целесообразно начинать лечение с парентерального введения препарата с последующим продолжением лечения перорально. Мильгамма (для парентерального введения) обладает более отчетливым обезболивающим и противовоспалительным действием, назначается по 2 мл 2-3 раза в неделю, 10-15 инъекций на курс.

Вазоактивная терапия ДН. Одно из главных мест в терапии микро- и макроангиопатии занимает пентоксифиллин (Трентал), действие которого заключается в нормализации кровотока на капиллярном уровне за счет снижения агрегации форменных элементов крови, понижения ее вязкости и повышения способности эритроцитов к деформации. Он улучшает микроциркуляцию, способствует выведению продуктов метаболизма и токсинов, увеличению объема циркулирующей жидкости и нормализации диуреза. Применяется в дозе 5-10 мл/сут в/в струйно или 600-1200 мг/сут перорально. Пролонгированная форма пентоксифиллина (Трентал 400, Флекситал 400, Вазонит 600) позволяет создать длительное и более равномерное насыщение препаратом.

Антиагрегант нового поколения Тиклид занимает важное место в лечении и профилактике не только цереброваскулярных расстройств при СД, но и всех форм периферической ДН, ангиопатии, ретинопатии и нефропатии, что связано с отчетливым превентивным действием тиклида в отношении тромбогенеза в микроваскулярном русле, значительно превосходящим действие аспирина [И.Н.Бокарев и соавт., 1993, A.P.Basile и соавт., 1995].

Из других препаратов, обладающих менее выраженными антиагрегантными свойствами, можно использовать Курантил, Компламин, которые обладают преимущественно периферическим сосудорасширяющим действием, поэтому наиболее эффективны при дистальных формах ДН.

Для лечения и профилактики расстройств церебрального кровообращения у больных СД используются вазоактивные препараты разных групп с преимущественно центральным действием: Кавинтон, Стугерон (циннаризин), Сермион (ницерголин), Нимодипин (нимотоп) а также препарат с комбинированным (ноотропным и церебральным вазодилатирующим) действием - Инстенон и другие.

Существенное значение в предупреждении прогрессирования поздних осложнений диабета (дисциркуляторной энцефалопатии, инсульта, ИБС, макроангиопатии нижних конечностей и других) придается лечению артериальной гипертонии и атеросклероза.

Коррекция артериальной гипертонии. Выбор оптимально эффективного гипотензивного препарата для больного СД - непростая задача, связанная с необходимостью учета негативного влияния медикаментозных

средств на течение основного заболевания. Оптимальным является комплексный подход с использованием методов нелекарственной и медикаментозной терапии. Основными принципами нелекарственной терапии являются:

- Снижение избыточной массы тела до 115% от идеальной
- Резкое снижение потребления насыщенных жиров
- Ограничение потребления поваренной соли
- Достаточное потребление солей калия, магния и кальция
- Снижение потребления алкоголя
- Отказ от курения
- Регулярные физические нагрузки динамического типа

В случае неэффективности этих мероприятий к лечению добавляют лекарственные препараты. В настоящее время средствами первого ряда лечения артериальной гипертензии считаются: ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, диуретики

У больных СД для лечения артериальной гипертензии предпочтение отдается ингибиторам АПФ (каптоприл, эналаприл, ренитаприл, фозиноприл, периндоприл и другие) и блокаторам кальциевых каналов (амлодипин, нитрендипин, нисолдипин, фелодипин и другие).

Использование α -адреноблокаторов ограничено в связи с усугублением течения микроангиопатии. От назначения β -адреноблокаторов, обладающих способностью увеличивать инсулинорезистентность и тем самым повышать риск развития или прогрессирования СД, увеличивать продолжительность гипогликемии и маскировать ее симптомы (в частности - тахикардию) необходимо отказаться.

Кроме того широко используемые для лечения гипертензии диуретики и β -адреноблокаторы обладают способностью оказывать неблагоприятное воздействие на обмен жиров и глюкозы. Подобные эффекты крайне нежелательны при лечении больных СД, безопасной альтернативой для которых является применение антагонистов кальция. Незаменима эта группа препаратов при сочетании гипертензии, диабета и бронхиальной астмы.

Назначение больным СД широко используемых при всех формах артериальной гипертензии мочегонных средств должно быть ограниченным, поскольку нередко побочные эффекты от их применения в условиях гипергликемии, инсулинодефицита, хронической недостаточности центральной и периферической гемодинамики могут значительно превышать позитивное влияние, и даже потенцировать развитие острой декомпенсации метаболизма. В частности:

- уменьшение объема циркулирующей плазмы может привести к снижению сердечного выброса и нарушить церебральную гемодинамику, особенно у пожилых больных;
- увеличение вязкости крови может ухудшить мозговую гемодинамику;
- неблагоприятное влияние на обмен липидов в виде повышения концентрации общего холестерина плазмы и снижение уровня антиатерогенных липопротеидов высокой плотности ведет к прогрессированию атеросклероза;
- повышение концентрации глюкозы в плазме (среди всех диуретиков лишь верошпирон не вызывает нарушений углеводного обмена), может спровоцировать развитие гиперосмолярного состояния; у некоторых больных может впервые клинически себя проявить скрытый сахарный диабет, дебютируя диабетической комой;
- регулярный прием салуретиков сопровождается клиническими симптомами хронической гипокалиемии (мышечная слабость, вялость, потеря аппетита, экстрасистолия) которая при уровне 3,5 ммоль/л и ниже вызывает электролитные нарушения в миокарде, а при дефиците 20-40% возникают функциональные нарушения со стороны почек.

Лечение или предупреждение болей. Важным условием эффективности противоболевой терапии при ДН является полноценная компенсация гликемии, однако, без применения активной метаболической терапии использование обезболивающих средств имеет лишь кратковременный эффект. Наличие выраженного болевого синдрома предусматривает парентеральное введение препаратов тиоктовой кислоты. Для снятия соматических болей можно использовать нестероидные противовоспалительные средства. Немаловажным условием достижения анальгезии является применение лекарственных средств с нейропротективным действием, витаминов группы В. При наличии выраженных симпаталгий наилучший эффект оказывают препараты карбамазепина (финлепсин, карбатол). У больных с упорными болями, учитывая выраженность психо-эмоциональных и депрессивных нарушений, в комплекс терапии целесообразно включать транквилизаторы с анксиолитическим эффектом, нейролептики, антидепрессанты.

Физические методы лечения ДН включают гипербарическую оксигенацию (спектр "мягких" стандартных режимов - 1,2-2,0 ата), фототерапию, магнитотерапию, электрофорез прозерина и сосудистых препаратов, диадинамические токи на область пограничного симпатического ствола, электростимуляцию паретичных мышц, иглотерапию, другие методы нелекарственной терапии. Противопоказаниями к использованию любых физических методов лечения ДН (помимо общих) являются тяжелое состояние больного, обусловленное соматической патологией, и тяжелая декомпенсация метаболизма.

Лечение острых нервно-психических расстройств, осложняющих течение СД, направлено, в первую очередь, на нормализацию нарушенного метаболизма, поскольку ликвидация острой декомпенсации обмена веществ приводит к восстановлению сознания и купированию очаговой неврологической симптоматики.

Лечение ДС должно быть комплексным. Первоочередная задача – достижение нормогликемии. В случае развития гнойно-некротических осложнений необходим перевод больных ИНЗСД, получающих пероральные сахароснижающие препараты, на инсулин, а больных ИЗСД – с пролонгированных на инсулины короткого действия. Основу терапии составляет нормализация микроциркуляции (пентоксифиллин, тиклид и аспирин) и реологических показателей (гемодилюция реополиглюкином). При нарастающих признаках ишемии стопы, появлении трофических изменений показано использование Вазопростана. Местная терапия заключается в удалении каллезных краев язвы и струпов, применение очищающих и антисептических средств (диоксиколь, ацемин, фибролан, винилин, фурацилин, диоксидин и др.) При нарастании эндогенной интоксикации необходимо хирургическое лечение. Н.М.Доценко рекомендует проведение лазерной некрэктомии [Н.М. Доценко, 1998].

Лечение метаболического синдрома. Метаболический синдром включает в себя патологические состояния, которые образно можно обозначить как преддиабет, предгипертонию и предатеросклероз. Каждое из них является весомым независимым фактором риска развития кардио- и цереброваскулярной патологии, тем более – их сочетание у одного и того же больного. Важнейшей медико-социальной задачей является своевременная диагностика этих состояний на стадии метаболического синдрома. Это могло бы внести существенный вклад в профилактику развития болезни, поскольку повышение физической активности, нормализация диеты по калорийности и содержанию жиров и углеводов, снижение массы тела – сами по себе, могут привести к снижению уровня инсулинорезистентности и являются действенными факторами в предупреждении прогрессирования и лечении метаболического синдрома.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ

С.В.Котов

Московский областной научно-исследовательский клинический институт

В то время как проблема артериальной гипертензии в последние годы стала одной из актуальнейших в медицине и, в частности, в неврологии, вопросы патогенеза, клинических проявлений и лечения противоположного состояния, артериальной гипотензии (АГ), привлекают значительно меньшее внимание клиницистов. Однако распространенность этого состояния в популяции велика, а его способность резко снижать уровень качества жизни, учитывая преимущественно молодой возраст больных, довольно велика.

АГ определяется как состояние, при котором артериальное давление (АД) не достигает показателей 100/60 мм рт. ст. Причинами развития АГ являются снижение сердечного выброса или падение периферического сопротивления сосудов, либо сочетание этих факторов. У достаточно большого числа лиц гипотензия носит физиологический характер и не сопровождается какими-либо жалобами и изменениями внутренних органов. Но у ряда лиц с АГ имеются различные патологические проявления, характеризующиеся общемозговыми симптомами, изменением уровня сознания, появлением очаговой неврологической симптоматики. Деление АГ на первичную и вторичную (симптоматическую), учитывая выявление многочисленных патогенетических факторов, в настоящее время представляется недостаточным.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В период 1999-2000 г.г. в неврологической клинике и клинко-диагностическом отделе МОНИКИ нами наблюдалось 176 больных, 73 мужчины и 103 женщины, в возрасте 16-60 лет, страдавших АГ.

Для уточнения диагноза и контроля эффективности терапии использовались следующие методы обследования: эхокардиография, исследование системной гемодинамики, суточное мониторирование ритма сердца и АД, гормональные исследования.

Для лечения использовали мидодрин midodrine (Gutron, Nycomed Austria GmbH) в индивидуально подбираемой дозе от 1 до 7,5 мг в сутки в 1-2 приема.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Хороший результат, заключающийся в улучшении самочувствия, стабилизации показателей АД, исчезновении эпизодов липотимии и ортостатических нарушений сознания, прекращении головных болей и головокружения, был получен у 160 больных.

Стабилизация АД отмечена к 3-5 дню от начала приема препарата, при этом не выявлено существенно нарастания частоты пульса, наблюдалось восстановление физиологического ритма изменения АД.

Первичная АГ обнаружена у 36 больных, 12 мужчин и 24 женщин в возрасте 17-36 лет. Больные предъявляли жалобы на общую слабость, низкую работоспособность, разбитость, быструю утомляемость, особенно выраженные в утренние часы. Основными проявлениями были головные боли диффузного характера, несистемное головокружение, частые эпизоды липотимии, ортостатические синкопы. Показатели АД были снижены до цифр 75-90/50-65 мм рт. ст. При суточном мониторировании выявлено снижение уровня АД, эпизоды компенсаторной тахикардии.

Наибольшая эффективность обнаружена в отношении вазовагальных синкопов, провоцировавшихся вставанием или длительным пребыванием в вертикальном состоянии. Больные получали гутрон по 1-2,5 мг дважды в сутки в течение 1,5-2 месяцев, затем происходило снижение дозы до 2,5 мг в утренние часы, далее –