

УДК 616.831:616.379-008.64-005

НАРУШЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКА И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ**М.Н. Ерохина, А.В. Густов, О.В. Занозина, Е.В. Жирнова, Г.П. Рунов,**ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
ГУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»*Густов Александр Васильевич – e-mail: gustovav@mail.ru*

Проведено комплексное обследование 57 пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, с исследованием неврологического и нейропсихологического статуса, церебральной гемодинамики, выраженности окислительного стресса. В работе представлены данные о взаимосвязи коэффициентов, характеризующих периферическое сосудистое сопротивление, с антиоксидантными ферментами у больных с диабетической энцефалопатией. Дано обоснование комплексного и длительного применения антиоксидантной и сосудистой терапии.

Ключевые слова: диабетическая энцефалопатия, церебральная гемодинамика, периферическое сосудистое сопротивление, окислительный стресс, антиоксидантная активность.

Complex inspection of 57 patients, 2 types suffering by a diabetes, with research neurologic and neuropsychologic the status, cerebral haemodynamics, expressiveness of oxidising stress is spent. In work data about interrelation of the factors characterising peripheral vascular resistance, with antioxidant enzymes at patients with a diabetic encephalopathy are presented. The substantiation of complex both long application antioxidant and vascular therapy is given.

Key words: a diabetic encephalopathy, cerebral haemodynamics, peripheral vascular resistance, oxidising stress, antioxidant activity.

Введение

Сахарный диабет (СД) является одной из самых насущных проблем современности, учитывая распространенность патологии, тяжесть и полиорганность поражения, раннюю инвалидизацию и большую летальность вследствие прогрессирования макро- и микроангиопатий. Любая инсулиновая недостаточность, индуцируя нарушения углеводного обмена, приводит к массивному гормонально-метаболическому сдвигу в организме [1]. Этим обуславливается развитие осложнений СД, в том числе и формирование диабетической энцефалопатии. Мозг особенно уязвим в случае возникновения окислительного стресса. Кроме того, СД часто сочетается с хронической ишемией головного мозга, которая вызвана стенозирующим поражением экстракраниальных и крупных интракраниальных артерий, снижением проходимости артерий мелкого калибра. Изучение взаимосвязи между степенью выраженности сосудистых нарушений и состоянием окислительного баланса у пациентов диабетической энцефалопатией представляет несомненный интерес.

Цель исследования: оценить взаимосвязь нарушений церебрального кровотока с выраженностью окислительного стресса (ОС) у больных с диабетической энцефалопатией.

Материалы и методы. Настоящее исследование основано на результатах наблюдений 57 пациентов, страдающих СД 2-го типа. Диагноз СД 2-го типа и степень компенсации углеводного обмена устанавливалась согласно рекомендациям ВОЗ (1999) и «Национальным стандартам оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2002) [2].

Пациенты были разделены на 4 группы по степени компенсации углеводного обмена, длительности сахарного диабета 2-го типа:

- 1-я группа (n=14) – компенсированный СД, длительность заболевания менее 5 лет;
- 2-я группа (n=11) – компенсированный СД, длительность заболевания более 5 лет;
- 3-я группа (n=14) – декомпенсированный СД, длительность заболевания менее 5 лет;
- 4-я группа (n=18) – декомпенсированный СД, длительность заболевания более 5 лет.

Больным проводилось клинико-неврологическое и нейропсихологическое исследование по классической методике, разработанной А.Р. Лурия [3].

Выраженность окислительного стресса мы оценивали по интенсивности свободно-радикального окисления (I_{\max}), светосумме (S) и общей антиоксидантной активности (ОАА). I_{\max} – максимальная интенсивность свечения исследуемой пробы, измеряемая в mV, определялась методом индуцированной хемилюминесценции. I_{\max} отражает свободно-радикальную активность образца. Показатель S – светосумма хемилюминесценции за определенное время, обратно пропорционален антиоксидантной активности (АОА) пробы. Данный показатель в относительной степени отражает содержание радикалов, соответствующих обрыву цепи свободно-радикального окисления. АОА – суммарная физико-химическая величина, характеризующая способность данного субстрата тормозить реакции окисления. Она зависит от относительного количества и физико-химических параметров каждого из биоантиоксидантов, имеющих в анализируемой смеси, их взаимного влияния друг на друга, от присутствия веществ, способных усиливать или ослаблять действие биоантиоксидантов [4].

Изучали гемодинамику в магистральных артериях головы методом ультразвуковой доплерографии в пульсирующем и непрерывном режимах [5]. Исследовалась общая, наружная и внутренняя сонные артерии, позвоночные артерии с использованием датчика с частотой 4 МГц. Оценка сигнала проводилась с помощью быстрого преобразователя Фурье и выводилась на экран в виде спектрограммы, состоящей из точек разного цвета, совокупность которых давала спектр скоростей в поперечном сечении артерий за время сердечного цикла. Нами анализировались следующие параметры [6]:

V_s (см/сек.) – максимальное значение спектра во время систолы (зависит от объема сердечного выброса, диаметра сосуда, эластичности его стенки);

V_d – максимальное значение спектра во время конечной диастолы (зависит от сопротивления кровотоку дистальнее места локации);

V_m (см/сек.) – среднее значение спектра;

iR (у. ед.) – резистивный индекс или индекс циркуляторного сопротивления Pourscelot – отношение между разностью систолической и диастолической скоростей (от пика до пика) и систолической скоростью. Увеличение этого индекса указывает на повышение циркуляторного сопротивления, а его уменьшение – на снижение периферического сопротивления в бассейне лоцируемой артерии;

P_i (у. ед.) – пульсативный индекс Gosling – отношение между разностью систолической и диастолической скоростей (от пика до пика) к средней скорости. Уменьшение максимальной диастолической или средней скорости кровотока приводит к увеличению показателя, указывая на повышение циркуляторного сопротивления. Этот индекс характеризует эластико-тонические свойства лоцируемого сосуда;

S/D – коэффициент Стюард – отношение между максимальными значениями систолической и диастолической скоростей. Он характеризует состояние сосудистой стенки;

SB – отношение между средней арифметической систолической скоростью (частотой), замеренной на вершине систолического пика, и максимальной систолической скоростью. Этот показатель характеризует степень турбулентности кро-

вотока в местах сужения сосуда, резкого перепада его диаметра, неровностей сосудистой стенки.

Результаты и их обсуждение

Характерными для больных данной категории был стойкий цефалгический синдром и высокий процент распространенности (90%) достаточно выраженных астено-невротических проявлений. У всех пациентов выявлялась рассеянная очаговая микросимптоматика: слабость зрачковых реакций и конвергенции, симптомы орального автоматизма, нарушение координации и анизорефлексия; признаки дистальной преимущественно сенсорной полиневропатии, а также проявления вегетативной дисфункции в виде изменения дермографизма и влажности кожных покровов, стойкой тахикардии, ортостатической гипотензии. При исследовании когнитивных функций определялась дефицитарность первого функционального блока разной степени выраженности. Нарушения колебались от снижения уровня внимания до трудностей переключения с одного вида деятельности на другой и увеличения времени «вхождения» в задание, что свидетельствовало об инертности нервных процессов. Также имело место нарушение функций со стороны второго функционального блока. Оно выражалось в виде невозможности коррекции допущенных ошибок, связанной с повышенной истощаемостью, и сочеталось с легкими гностическими, умеренными практическими и мнестическими нарушениями, проявляющимися преимущественно дефектами слухоречевой памяти. В структуре мнестического синдрома имели место сужение объема непосредственного и отсроченного воспроизведения, единичные парафазии, контаминации, персеверации. Интерферирующая деятельность приводила к неполному воспроизведению предложенного материала.

У пациентов отмечалось достоверное снижение скоростных характеристик церебрального кровотока и повышение периферического сопротивления в позвоночных артериях. В среднемозговой артерии имели место те же тенденции, не достигая уровня статистической значимости, однако было отмечено достоверное повышение внутрисосудистого сопротивления в среднемозговой артерии при длительно текущем компенсированном сахарном диабете. Достоверными были отличия и толщины интима-медиа (ТИМ) при компенсированном диабете различной длительности заболевания ($p=0,03$) (таблица).

Оценивая взаимосвязь между спектральными характеристиками церебрального кровотока и интегральными показателями ОС, нами найдена значимая положительная корреляция между показателем, характеризующим турбулентность кровотока в местах сужения сосудов, резкого перепада и неровностей стенки (SB) и интенсивностью окислительного стресса ($r=0,54$; $p=0,023$).

Скорость кровотока по церебральным артериям значимо положительно коррелировали с ОАА (для V_s и ОАА - $r=0,38$, $p=0,022$; для V_m и ОАА $r=0,34$, $p=0,040$), однако между коэффициентами, характеризующими циркуляторное сопротивление (iR , S/D , P_i), и ОАА отмечена статистически значимая отрицательная взаимосвязь ($r=-0,74$, $p=0,015$; $r=-0,73$, $p=0,016$; $r=-0,61$, $p=0,002$ соответственно).

При активации ОС имеет место повышение периферического сопротивления, снижение скорости кровотока, что приводит к активации анаэробного гликолиза, накоплению

лактата, развитию ацидоза, что, в свою очередь, приводит к высвобождению ионов железа, что стимулирует образование гидроксид-радикалов. При нарушении целостности мембраны высвобождаются нейромедиаторы и окисляются с образованием гидропероксида и супероксид-аниона. Процесс возбуждения в нейронах также сопровождается генерацией активных форм кислорода, что приводит к избыточному выбросу возбуждающих аминокислотных нейромедиаторов – глутамата и аспартата и, в конечном итоге, к апоптозу [7]. В свою очередь, увеличивающаяся с прогрессированием ухудшения церебрального кровотока генерация свободных радикалов активирует перекисное окисление липидов, окислительную модификацию белков, способствует трансформации оксида азота в токсичный пероксилнитрит, что ведёт к прогрессированию дисфункции эндотелия и генерации свободных радикалов.

ТАБЛИЦА

УЗДГ-характеристика церебрального кровотока у пациентов, страдающих СД 2 в зависимости от компенсации и длительности заболевания

Примечания: ПА – позвоночная артерия, СМА – средняя мозговая арте-

Группы	I (n=14)	II (n=11)	III (n=14)	IV (n=18)
ПА Vs(d), см/сек.	46,5 [40; 49]	45 [35,5; 65,5]	48 [29; 63]	46,5 [38; 80]
ПА Vm(d), см/сек.	19,5 [16; 20]	16 [14; 23]	19 [11; 20]	15 [15; 20]
ПА Pi(d), усл.ед.	0,98 [0,83; 1,05]	0,84 [0,67; 0,97]	0,99 [0,93; 1,16]	0,88 [0,75; 0,97]
ПА iR(d), усл.ед.	0,60 [0,57; 0,62]	0,57 [0,49; 0,60]	0,61 [0,56; 0,65]	0,57 [0,53; 0,64]
ПА S/D(d), усл.ед.	2,51 [2,34; 2,64]	2,34 [1,96; 2,31]	2,61 [2,29; 2,85]	2,33 [2,12; 2,79]
ПА SB(d), усл.ед.	49,5 [25; 57]	46 [44; 57]	55,5 [40; 61]	42,5 [28; 62]
СМА Vs(d), см/сек.	88,5 [65; 104]	88 [66; 94]	89 [76; 103,5]	90 [79; 104]
СМА Vd(d), см/сек.	38,5 [29;45]	34,5 [28; 52]	38,5 [29; 47,5]	39 [34; 41]
СМА Vm(d), см/сек.	55,5 [45;66]	52 [45; 65]	59 [46; 67]	59 [49; 65]
СМА Pi(d), усл.ед.	0,83 [0,72; 0,91]	0,95 [0,91; 1,08]	0,87 [0,71; 1,12]	0,98 [0,84; 1,08]
СМА iR(d), усл.ед.	0,59 [0,57; 0,664]	0,59 [0,50; 0,64]	0,58 [0,5; 0,64]	0,6 [0,53; 0,64]
Emb, ед/час	4,2 [1;13]	20 [3; 48]	24 [14; 64,8]	21 [12; 27]
TIM, мм	0,8 [0,8; 1,0]	1[1; 1,1]	0,9 [0,8; 1,0]	0,95 [0,9; 1,2]

рия, Vs – максимальное значение спектра во время систолы, Vd – максимальное значение спектра во время конечной диастолы, Vm – среднее значение спектра, TIM – толщина интима-медиа, iR – отношение между разностью систолической и диастолической скоростей (от пика до пика) со средней скоростью, Pi – индекс Пулселло – отношение между разностью систолической и диастолической скоростей (от пика до пика) и систолической скоростью.

Анализируя коэффициенты, характеризующие циркуляторное сопротивление, нами не обнаружено прямой взаимосвязи между ними и уровнем гликозилированного гемоглобина и длительностью заболевания, однако найдены значимые положительные корреляции между индексами, характеризующими периферическое сопротивление (PI, RI, S/D), и возрастом ($r=0,33$, $p=0,006$; $r=0,23$, $p=0,06$; $r=0,22$, $p=0,07$ соответственно), что свидетельствует о повышении циркуляторного сосудистого сопротивления у данных пациентов.

По нашим данным, определена корреляционная взаимосвязь TIM с длительностью сахарного диабета ($r=0,33$; $p=0,047$), с возрастом пациентов ($r=0,41$; $p=0,015$), что согласуется с литературными данными, указывающими на увеличение комплекса интима/медиа в среднем на 0,010 мм в год [5].

Выводы

Снижение скоростных характеристик, повышение индексов периферического сопротивления свидетельствуют о прогрессирующем снижении эластико-тонических свойств сосудистой стенки, что, в конечном итоге, способствует снижению церебрального кровотока. Взаимосвязь коэффициентов, характеризующих периферическое сосудистое сопротивление, с активностью антиоксидантных ферментов подчёркивает значимость окислительного баланса у больных диабетической энцефалопатией и определяет необходимость комплексного и длительного применения антиоксидантной и сосудистой терапии, которая, ограничивая окислительный стресс, оказывает позитивное воздействие на метаболизм, приводит к коррекции церебрального кровотока и в значительной степени повышает компенсаторные возможности.

МА

ЛИТЕРАТУРА

1. Одинак М.М., Баранов В.Л., Литвиненко И.В., Наумов К.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете. Санкт-Петербург: Нордмедиздат, 2008. С. 216.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет»: методические рекомендации. М.: МедиаСфера, 2002. 88 с.
3. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: Директ-Медиа, 2008. 791 с.
4. Алёхина С.П., Щербатюк Т.Г. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты. Н.Новгород: Изд-во «Литера», 2003. 240 с.
5. Жирнова Е.В. Транскраниальная доплерографическая оценка адекватности мозгового кровообращения при немедикаментозных методах лечения: дис. ... канд. мед. наук. 14.00.13. Н. Новгород. 2000. 203 с.
6. Кунцевич Г.И. Ультразвуковые методы исследования ветвей дуги аорты. Минск: Аверсэв, 2006. 204 с.
7. Болдырёв А.А. Окислительный стресс и мозг. Соросовский образовательный журнал. 2001. № 4. С. 21-28.