

С.В.Котов, А.П.Калинин, И.Г.Рудакова

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Москва, 2010

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

Диабетическая нейропатия.- Издание 2-е, дополненное и переработанное.

Монография посвящена диагностике, лечению и профилактике неврологических осложнений наиболее распространенного из эндокринных заболеваний - сахарного диабета. Этим заболеванием страдают миллионы людей по всему миру, а предрасположена к его развитию половина жителей Земли. Сахарный диабет и его осложнения являются ведущими причинами смерти и инвалидизации населения.

В монографии освещены общие физиологические механизмы углеводного обмена нервной ткани, представлены наиболее значимые механизмы патогенеза неврологических осложнений диабета. Описаны клиническая картина различных проявлений диабетической нейропатии (дистальная, асимметричная моторная и автономная полинейропатия, энцефаломиелопатия, острые нервно-психические расстройства, инсульт и др.), методы диагностики, лечения и профилактики. При этом особое внимание уделено современным методам лекарственной и немедикаментозной терапии, высокая эффективность которых авторами проверена на практике.

Для неврологов, эндокринологов, офтальмологов, интернистов, врачей общей практики.

Издательство «Медицина»,

Москва, 1999

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	6
ВВЕДЕНИЕ	8
ГЛАВА 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О САХАРНОМ ДИАБЕТЕ.....	11
1.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА	11
1.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА	12
1.3. КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА	15
1.4. ДИАГНОСТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА	19
ГЛАВА 2 . ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА.....	25
2.1. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ОСТРОВКОВ	26
2.1.1. КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ	28
2.1.2. ИННЕРВАЦИЯ	30
2.2. ГОРМОНОБРАЗУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ОСТРОВКОВ	30
2.3. РЕГУЛЯЦИЯ ОБРАЗОВАНИЯ И СЕКРЕЦИИ ИНСУЛИНА	35
2.4. ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ УСВОЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ.....	38
2.5. МЕТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ.....	44
ГЛАВА 3. ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ	47
3.1. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.....	47
3.2. ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ	48
3.2.1. МИКРОАНГИОПАТИЯ.....	49
3.2.2. ТКАНЕВАЯ ГИПОКСИЯ	51
3.2.3. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ	51
3.2.3.1. ПОЛИОЛОВЫЙ ШУНТ.....	52
3.2.3.2. ДРУГИЕ АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ	55
3.2.3.3. ДЕФИЦИТ МИОИНОЗИТОЛА	56
3.2.3.4. ГЛИКИРОВАНИЕ БЕЛКОВ.....	56
3.2.3.5. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС.....	57
3.2.3.6. ДЕФИЦИТ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО РЕЛАКСИРУЮЩЕГО ФАКТОРА	59
3.2.3.7. ДЕФИЦИТ АНТИОКСИДАНТОВ И α -ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ	60
3.2.3.8. РОЛЬ НЕЙРОТРОФИНОВ	62
3.2.3.9. ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ.....	63
3.2.3.10. РОЛЬ С-ПЕПТИДА	64
3.2.4. МАКРОАНГИОПАТИЯ.....	64
3.2.4.1. ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЯ.....	66
3.2.4.2. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ	70
3.2.4.3. ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЯ	71
3.2.5. ОСТРЫЕ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА	72
3.3. ПАТОГЕНЕЗ ИНСУЛЬТА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (Е.В.Исакова, Т.В.Волченкова).....	79
ГЛАВА 4. КЛАССИФИКАЦИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ	94

ГЛАВА 5. КЛИНИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ	103
5.1. ДИСТАЛЬНАЯ СИММЕТРИЧНАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ.....	104
5.2. «ДИАБЕТИЧЕСКАЯ СТОПА»	114
5.3. ПРОКСИМАЛЬНАЯ НЕЙРОПАТИЯ	123
5.4. РАДИКУЛОПАТИЯ.....	130
5.5. МОНОНЕЙРОПАТИЯ, МНОЖЕСТВЕННАЯ МОНОНЕЙРОПАТИЯ	133
5.5.1. МОНОНЕЙРОПАТИЯ ЧЕРЕПНЫХ НЕРВОВ	134
5.5.1.1. ЗРИТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ	134
5.5.1.2. ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫЕ НЕЙРОПАТИИ.....	139
5.5.1.3. НЕЙРОПАТИЯ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА.....	144
5.5.1.4. НЕЙРОПАТИЯ ЛИЦЕВОГО НЕРВА	145
5.5.1.5. КОХЛЕАРНАЯ НЕЙРОПАТИЯ.....	148
5.5.2. МОНОНЕЙРОПАТИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ	151
5.5.3. ХРОНИЧЕСКАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ	153
5.6. АВТОНОМНАЯ НЕЙРОПАТИЯ	156
5.6.1. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДАН.....	160
5.6.2. РЕСПИРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДАН	163
5.6.3. ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДАН	164
5.6.4. УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ	164
5.6.5. НАРУШЕНИЯ ПОТООТДЕЛЕНИЯ ПРИ ДАН	165
5.6.6. БЕССИМПТОМНАЯ НЕЙРОГЛИКОПЕНИЯ.....	166
5.6.7. НАРУШЕНИЕ ИННЕРВАЦИИ ЗРАЧКА	166
5.7. ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ И ЭНЦЕФАЛОМИЕЛОПАТИЯ	167
5.7.1. МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ.....	169
5.7.2. ДИСЦИРКУЛЯТОРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ	177
5.7.3. ДИАБЕТИЧЕСКАЯ МИЕЛОПАТИЯ	192
5.8. ИНСУЛЬТ (Е.В.Исакова, Т.В.Волченкова)	192
5.8.1. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ	193
5.8.2. ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ	194
5.8.3. ИНСУЛЬТ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА	201
5.8.3.1. НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ИНСУЛЬТОМ	201
5.8.3.2. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА В ГРУППАХ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА	203
5.8.3.3. ХАРАКТЕР И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДТИПЫ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА В ГРУППАХ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА	204
5.8.3.4. ВЫРАЖЕННОСТЬ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ В ГРУППАХ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА	206
5.8.4. ПРОФИЛАКТИКА ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ...	212
5.9. НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ	218
5.10. ОСТРЫЕ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА НА ФОНЕ ДЕКОМПЕНСАЦИИ МЕТАБОЛИЗМА.....	222
5.10.1. КЕТОАЦИДОТИЧЕСКИЙ ТИП ДЕКОМПЕНСАЦИИ МЕТАБОЛИЗМА.....	223
5.10.2. ГИПЕРОСМОЛЯРНЫЙ ТИП ДЕКОМПЕНСАЦИИ МЕТАБОЛИЗМА	225
5.10.3. ЛАКТАТАЦИДЕМИЧЕСКИЙ ТИП ДЕКОМПЕНСАЦИИ МЕТАБОЛИЗМА	226
5.10.4. ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЙ ТИП ДЕКОМПЕНСАЦИИ МЕТАБОЛИЗМА	226
5.10.4.1. ВЕГЕТАТИВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ.....	228
5.10.4.2. НАРУШЕНИЯ СОЗНАНИЯ	229
5.10.4.3. ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА	231
5.10.4.4. ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ПАРОКСИЗМЫ С ГИПЕРКИНЕЗАМИ И СУДОРОГАМИ	232
5.10.4.5. ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ С ПСИХИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ	235

ГЛАВА 6. ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ	237
6.1.1. МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ДПНП.....	238
6.1.2. ЭНМГ – ДИАГНОСТИКА	243
6.1.3. ДИАГНОСТИКА ХВДП	245
6.2. ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ	246
6.3. ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ.....	250
6.3. ДИАГНОСТИКА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ	254
6.4 ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ	259
ГЛАВА 7. ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ	261
7.1. ВАЗОАКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ	261
7.1.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ВАЗОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	261
7.1.2. ПРЕПАРАТЫ АНТИАГРЕГАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ.....	263
7.1.3. СОСУДОРАСШИРЯЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ.....	267
7.1.4. ГИПОТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ.....	270
7.1.4.1. ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА.....	276
7.1.4.2. АНТАГОНИСТЫ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ	280
7.1.4.3. ДИУРЕТИКИ.....	282
7.1.5. КОРРЕКЦИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ	283
7.2. МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ	284
7.3. ДРУГИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ.....	295
7.4. ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ	295
7.4. ЛЕЧЕНИЕ ПРОЯВЛЕНИЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ.....	299
7.4.1. ЛЕЧЕНИЕ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕНЗИИ И ТАХИКАРДИИ	299
7.4.2. ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ МОЧЕИСПУСКАНИЯ	301
7.4.3. ЛЕЧЕНИЕ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ	302
7.4.3. ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ РАССТРОЙСТВ	308
7.5. НЕЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ	309
7.5.1. ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ.....	309
7.5.2. ИГЛОРЕФЛЕКСОТЕРАПИЯ	311
7.5.3. ФОТОТЕРАПИЯ.....	311
7.6. ЛЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА	312
7.7. ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ.....	317
7.7.1. РЕГИДРАТАЦИЯ	318
7.7.2. ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ.....	318
7.7.3. КОРРЕКЦИЯ ЭЛЕКТРОЛИТНЫХ НАРУШЕНИЙ	319
7.7.4. КОРРЕКЦИЯ АЦИДОЗА.....	320
7.7.5. ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ МЕТАБОЛИЗМА.....	320
7.8. ЛЕЧЕНИЕ «ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ».....	322
ГЛАВА 8. ПРОФИЛАКТИКА ПОЗДНИХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ДИАБЕТА	326
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	330

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
АДФ	аденозиндифосфат
АЛК	α -липоевая кислота
АМНП	асимметричная моторная полинейропатия
АМФ	аденозинмонофосфат
АПФ	ангиотензин-превращающий фермент
АТФ	аденозинтрифосфат
АЦ	аденилатциклаза
БЦА	брахиоцефальные артерии
ВАШ	визуально-аналоговая шкала
ВСА	внутренняя сонная артерия
ГАМК	γ -аминомасляная кислота
ГГС	гипогликемическое состояние
ГПП-1	глюкагоноподобный пептид-1
ДАГ	диацилглицерол
ДАН	диабетическая автономная нейропатия
ДН	диабетическая нейропатия
ДПНП	дистальная полинейропатия
ДР	диабетическая ретинопатия
ДС	диабетическая стопа
ЖИП	желудочный ингибирующий пептид
ИЗСД	инсулинзависимый сахарный диабет
ИНЗСД	инсулиннезависимый сахарный диабет
ИТФ	инозитолтрифосфат
КС	кавернозный синус
КТ	рентгеновская компьютерная томография
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	липопротеиды очень низкой плотности
ЛСК	линейная скорость кровотока
МАО	моноаминоксидаза
МНП	монойропатия
МРНК	матричная рибонуклеиновая кислота
МРА	магнитно-резонансная ангиография
МРТ	магнитно-резонансная томография
МС	метаболический синдром
НАД	никотинамиддинуклеотид
НАД-Н	восстановленная форма никотинамиддинуклеотида
НАДФ-Н	восстановленная форма никотинамиддинуклеотидфосфата
НБ	нейропатическая боль
НСА	наружная сонная артерия
НГН	нарушение гликемии натощак
НТГ	нарушение толерантности к глюкозе
ОГТТ	оральный глюкозо-толерантный тест
ОНПР	острое нервно-психическое расстройство
ОСА	общая сонная артерия
ПА	позвоночная артерия
ПБЧ	порог болевой чувствительности

ПК-А	протеинкиназа А
ПК-С	протеинкиназа С
ПМВ	порог мышечной возбудимости
ПМО	порог возникновения М-ответа
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПОП	порог ощущения пульсации
ПЭС	показатели электростимуляции
РНУО	раннее нарушение углеводного обмена
СД	сахарный диабет
СД 1	сахарный диабет 1 типа
СД 2	сахарный диабет 2 типа
СПМИ	скорость проведения импульса по моторным волокнам периферического нерва
ССВП	соматосенсорные вызванные потенциалы
ТКД	транскраниальная доплерография
УЗДГ	ультразвуковая доплерография
ФЛ-С	фосфорилаза С
ХЦК	холецистокинин
ЦАМФ	циклический аденозинмонофосфат
ЦГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
ЧН	черепные нервы
ЭМГ	электромиография
ЭНМГ	электронейромиография
ЭЭГ	электроэнцефалография
BDNF	мозгоспецифический нейротрофический фактор
GLUT 1-7	гликопротеиды-переносчики глюкозы 1-7
K ⁺ /Na ⁺ насос	калий-натриевый насос
NGF	ростовый фактор нейронов
NO	монооксид азота
NT-3	нейротрофин-3
PP	панкреатический полипептид
YY	пептид YY

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы во всем мире все большее внимание уделяется проблеме сахарного диабета (СД). Число больных этим самым распространенным из эндокринных заболеваний непрерывно увеличивается. В 1994 году на планете было зарегистрировано 110,4 млн. больных СД, к 2006 году их количество увеличилось более, чем вдвое, составив 230 млн., а по прогнозам на 2025 год достигнет 350 млн. Ежегодный прирост вновь выявленных случаев заболевания составляет 6—10 %, а каждые 10—15 лет удваивается.

Распространенность заболевания увеличивается по мере взросления населения: в возрастной группе старше 60 лет доля больных диабетом составляет 10 %, а у лиц старше 65 лет - 16 % [Балаболкин М.И., 1994].

В относительно недавнем прошлом, в доинсулиновую эпоху, закончившуюся с открытием инсулина в 1923 г. и его широким внедрением в клиническую практику во второй половине прошлого века, когда эффективность терапии диабета, а следовательно, и средняя продолжительность жизни больных были невелики, первоочередной являлась задача повышения качества лечения СД. Основное внимание уделялось борьбе с ранними осложнениями, в первую очередь купированию остро возникающего диабетического кетоацидоза. В настоящее время, когда патогенетические механизмы диабета изучены достаточно хорошо, методы лечения значительно усовершенствованы, а продолжительность жизни существенно увеличилась, на первое место выдвинулись задачи сохранения способности больных диабетом вести полноценный образ жизни. Актуальны также вопросы предупреждения и лечения поздних осложнений диабета, которые значительно ухудшают качество жизни, ведут к необратимой потере трудоспособности и занимают (в совокупности) одно из первых мест среди причин смертности населения.

По заявлению ВОЗ (1986) за 10 последних лет СД стал причиной гибели большего числа людей, чем все войны вместе взятые. СД увеличивает общую смертность в 2—3 раза, риск ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда — в 2 раза, артериальной гипертензии — более чем в 3 раза, патологии почек — в 17 раз, гангрены нижних конечностей — в 20 раз. Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные осложнения являются основными причинами смерти больных СД.

СД - огромная медико-экономическая проблема. Расходы на медицинскую помощь этой категории больных составляют значительную часть бюджетов во всех развитых странах мира и включают не только прямые издержки медицинского обслуживания, но и значительные затраты на пенсии и пособия в связи с потерей трудоспособности.

В настоящее время созданы и функционируют международные организации по борьбе с СД во главе с IDF (International Diabetes Federation). Вопросы диабета у детей и подростков координирует ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes). В Европе функционирует Европейская диабетическая ассоциация (EDA), в США – Американская диабетическая ассоциация (ADA), в Канаде – Канадская диабетическая ассоциация (CDA). Основными итогами деятельности международных организаций становятся документы в форме деклараций и соглашений, регламентирующих проведение необходимых мероприятий для достижения оптимального состояния здоровья и качества жизни для больных СД. В частности, эти документы, принимаются за основу при создании Национальных стандартов диагностики и лечения СД (Clinical Practice Consensus Guidelines 1995, 2000, 2006-2007) и метаболического синдрома у детей и взрослых («The IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome» и «The IDF Consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents», 2007). В России решением вопросов, касающихся помощи больным СД, служит Федеральная целевая программа "Сахарный диабет", которая утверждена Правительством Российской Федерации 7 октября 1996 г., в которой предусмотрено проведение организационных, диагностических, лечебных и профилактических мероприятий, направленных на снижение распространенности СД, уменьшение инвалидизации и летальности от этого заболевания.

Разнообразные поражения нервной системы с высоким постоянством обнаруживаются у большинства больных СД. По данным некоторых исследователей их число достигает 90 % от общего числа больных. По нашему мнению, те или иные нарушения деятельности нервной системы имеют место у каждого больного СД, поэтому корректнее трактовать эти изменения не как осложнения, а как неврологические проявления заболевания.

Совершенствование диагностики и лечения диабетической нейропатии, несомненно, представляет одну из наиболее важных проблем здравоохранения, для решения которой повышение качества профилактики и лечения является важнейшим условием.

До 2000 года, когда в издательстве «Медицина» вышло первое издание этой книги, в отечественной литературе имелась лишь одна монография, посвященная проблеме диабетической нейропатии - книга В.М.Прихожана «Поражение нервной системы при сахарном диабете» (1973, 1-е изд.; 1981, 2-е изд.). Вопросы нейродиабетологии рассматривались в отдельных главах учебников и монографий М.И.Балаболкина (1994, 1998), М.Н.Ахунбаева и соавт. (1997), А.П.Калинина и соавт. (1998), в методических

рекомендациях Г.П.Рунова и О.В.Занозиной (1996), М.И.Балаболкина (1997) и оригинальных статьях. в медицинской периодической печати. За прошедшее десятилетие ситуация существенно не изменилась. Учитывая высокий интерес к проблеме диабетической нейропатии со стороны клиницистов, новые разработки в этом направлении, нами принято решение вновь обратиться к этой актуальной проблеме.

Еще раз хочется обратить внимание читателей на терминологию и оговорить широко используемый термин «нейропатия». В российскую национальную версию МКБ-10 (т. 1, ВОЗ, 1995) включен термин «диабетическая невропатия», классы E10—E14 с четвертым знаком 4. Тем не менее, применение его в отношении диабетического поражения нервной системы нам представляется не совсем правильным. Исходная англоязычная версия МКБ-10 содержит термин «diabetic neuropathy». В написании терминов болезней, имеющих отношение к нервной системе, в группе романских языков используется составляющая *neuro-*, традиционно имеющая в русском языке два прочтения *невро-* и *нейро-*, которые употреблялись в различных словах, причем первый вариант чаще характеризовал отношение термина к периферической нервной системе, а второй — к нервной системе вообще. Так, невропатией традиционно называют неинфекционное поражение какого-либо из периферических нервов. Поэтому для описания распространенных форм поражений нервной системы при диабете мы считаем более адекватным термин «нейропатия», хотя и не проводим между этими терминами принципиального различия.

Надежды, возлагавшиеся в прошлые годы на строгий контроль гликемии как метод профилактики диабетической нейропатии, себя не оправдали. Несмотря на появившееся в последние годы значительное число исследований, посвященных изучению частоты и распространенности, показателей инвалидизации и смертности, патогенетических механизмов, факторов риска, классификации, клинической картины, проблема диабетической нейропатии остается по-прежнему одной из актуальнейших для практических врачей всех специальностей.

Глава 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

1.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Современные аспекты эпидемиологии диабета — генетические, экологические, социальные — подробно рассмотрены в соответствующих работах: М.И. Балаболкина (1995), И.И. Дедова и соавт. (1998), в материалах I Российского диабетологического конгресса (1998) и других.

В Российской Федерации по данным Государственного регистра больных СД на 01.01.2008 года зарегистрировано 2 551 115 пациентов с СД 2. Распространенность СД 1 в Москве составляет 5,6, что более чем в 6 раз ниже, чем в Финляндии, — 35,3. Однако истинная распространенность СД, должна составлять в нашей стране около 6-8 млн человек. Эти данные базируются на основе проведенных эпидемиологических исследований в Москве, Санкт-Петербурге, Новосибирске и других городах Российской Федерации.

Число больных СД в России составляет 3% от общего числа населения. Проведенные в Москве исследования показали следующее соотношение фактической и регистрируемой распространенности СД 2: в возрастной группе 30-39 лет среди мужчин — 3,00; среди женщин — 3,05; в возрастной группе 40-49 лет — 3,5 и 4,52, а в группе 50-59 лет — 2,0 и 2,43 соответственно, т. е. на одного обратившегося к врачу больного приходится 3-4 человека с уровнем глюкозы в крови 7-15 ммоль/л, не подозревавших о наличии у них СД [Дедов И.И., 1998]. С 2005 по 2007 год распространенность СД в России увеличилась на 16,3%, первичная заболеваемость СД 2 увеличилась на 45% [О.Маслова и соавт., 2009]

При исследовании распространенности СД среди населения Сибири в 1990—1994 гг. Ю.П.Никитин и соавт. (1998) выявили наибольшие показатели в Западной Сибири (ИЗСД — 189—238 на 100 тыс. населения, ИНЗСД — 1227—1297 на 100 тыс.); в Восточной Сибири показатели ниже — 160—183 и 953—975 соответственно. СД у детей в структуре всех случаев заболевания составил 1 %, у подростков — 0,5 %. Ю.И.Сунцов и соавт. (1998), говоря о распространенности ИНЗСД и качестве регистрации больных, указывают, что, по данным Государственного регистра, ИНЗСД составляет более 85 % в структуре СД, а его распространенность более чем в 10 раз превышает таковую ИЗСД. Оказалось, что фактическое число больных в 2—3 раза превышает число регистрируемых.

По данным регистра Московской области, распространенность ИЗСД составляет 50,8 на 100 тыс. детского населения, причем возрастные пики заболеваемости приходятся на 3—6 и 10—14 лет. Заболеваемость городского детского населения в 2,5 раза выше, чем сельского [Древаль А.В. и др., 1998]. Е.Б.Кравец и соавт. (1998) приводят аналогичные цифры распространенности ИЗСД среди детей Сибирского региона, отмечая, что первичная заболеваемость за последние 10 лет возросла с 1,86 до 9 на 100 тыс. детского населения.

Изучая распространенность СД среди взрослого населения Новосибирска, Е.С.Малахина и соавт. (1998) приводят стандартизированные по возрасту показатели — 2,4 % мужчин и 3,7 % женщин, причем нарушение толерантности к глюкозе обнаружено у 6,3 % мужчин и у 14,9 % женщин. При этом авторы четко проследили увеличение числа больных и лиц с нарушением толерантности к глюкозе по декадам жизни.

По заключению группы экспертов ВОЗ по изучению СД, среди взрослого населения планеты ИНЗСД принял масштабы эпидемии, связанной, вероятнее всего, с особенностями образа жизни и социально-экономическими факторами. ИНЗСД в популяции человечества европейского происхождения составляет 3—15 %, причем среди белого населения США — 10—20 %. Самые высокие показатели зарегистрированы среди индейцев пиама (штат Аризона) — 50 %.

Материальные потери, связанные с СД, огромны. Так, в Татарстане, где проживают 43 тыс. больных, годовые затраты и потери составили астрономическую цифру — 482 млрд 486 млн руб. [Талантов В.В. и др., 1998].

1.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА

СД представляет собой неоднородную группу заболеваний, различных по происхождению, патогенезу, клиническому течению и подходам к терапии. Среди основных форм в соответствии с классификацией ВОЗ выделяют две формы СД:

инсулинзависимый СД (ИЗСД) – диабет 1 типа (СД 1),

инсулиннезависимый СД (ИНЗСД) – диабет 2 типа (СД 2).

Здесь следует сказать несколько слов о терминологии. Часто термин СД 1 используется как синоним ИЗСД, а термин СД 2 для обозначения различных вариантов ИНЗСД. В то же самое время не вызывает сомнения, что при некоторых формах СД 2 может проявляться инсулинозависимость. Наиболее корректно термины ИЗСД и ИНЗСД использовать в случаях, когда речь идет о клиническом течении заболевания, а СД 1 и СД 2, когда речь идет о патогенетических формах (А.С.Сенаторова и соавт., 2009)

Несмотря на значительное сходство клинических и лабораторных проявлений, ИЗСД и ИНЗСД по своему происхождению, патогенезу, клиническому течению и соответственно подходам к лечению — различные заболевания. Общими их чертами являются нарушение утилизации глюкозы и обусловленные им лавинообразно нарастающие метаболические расстройства.

Сходство этих заболеваний объясняется наличием гипергликемии и связанными с ней наиболее яркими проявлениями клинической картины заболевания. Однако механизмы ее формирования различны, поэтому различаются и неврологические осложнения, и подходы к лечению как многочисленных проявлений самого СД, так и его осложнений.

В происхождении ИЗСД, удельный вес которого в общей структуре заболеваемости СД не превышает 10-15%, ведущую роль играют аутоиммунные механизмы повреждения эндокринной ткани поджелудочной железы, индуцированные вирусной инфекцией на фоне генетически обусловленных нарушений иммунитета, которые приводят к гибели В-клеток, абсолютному дефициту инсулина и нарушению утилизации глюкозы. У больных ИЗСД в 6-й хромосоме выявлены мутантные диабетические гены, относящиеся к системе HLA, с которыми связан иммунный ответ на появление различных антигенов. Патогенетически ИЗСД неоднороден и подразделяется на два подтипа: 1a и 1b.

Диабет подтипа 1a связывают с дефектом противовирусного иммунитета. Предполагают, что аденовирусы, вирусы оспы, Коксаки обладают тропностью к В-клеткам островков поджелудочной железы. Определенную роль играет и аутоагрессия. Установлено, что в крови больных «вирусным» ИЗСД в течение 1—3 лет после начала заболевания циркулируют аутоантитела к островковой ткани.

СД подтипа 1b, встречается приблизительно в 10 раз реже и имеет все характерные признаки аутоиммунного заболевания. Его возникновение связывают с генетически обусловленным дефектом системы иммунологического надзора в виде неполноценности системы Т-супрессоров, сдерживающих выработку аутоантител в нормальных условиях. Циркулирующие аутоантитела обнаруживают в крови таких больных на протяжении всего заболевания. Довольно часто у больных ИЗСД типа 1b выявляют другие сопутствующие аутоиммунные заболевания: аутоиммунный тиреоидит, гипокортицизм, гипогонадизм, гипопаратиреоз, ревматоидный артрит, витилиго, пернициозную анемию.

ИНЗСД среди прочих форм диабета составляет 85— 90%; по определению ВОЗ (1985), он диагностируется на основании повышенного уровня глюкозы в плазме крови, который можно контролировать без использования экзогенного инсулина (WHO, 1985).

Наследственная предрасположенность в его развитии имеет существенное значение, равно как и другие факторы, непосредственно связанные с образом жизни, в первую очередь гиподинамия и ожирение. По данным National Health Nutrition Examination Survey (NHANES, США), у пациентов с ожирением диабет встречается в 2,9 раза чаще, чем у лиц с нормальной массой тела [F.Xavier Pi-Sunyer, 1998].

В отличие от СД 1 при СД 2 торможение синтеза инсулина островковыми клетками поджелудочной железы не играет первостепенной роли в патогенезе, а развивается вторично на фоне снижения чувствительности инсулинзависимых тканей к эндогенному инсулину (инсулинорезистентности). В основе инсулинорезистентности лежат снижение чувствительности рецепторов периферических тканей к инсулину, уменьшение числа связывающих мест на мембране клеток, нарушение рецепторных и пострецепторных механизмов действия инсулина. В результате снижения активности тирозинкиназы и нарушения фосфорилирования внутриклеточной субъединицы инсулинового рецептора тормозится скорость передачи инсулинового сигнала в клетку и замедляется миграция белков — переносчиков глюкозы в плазматическую мембрану. Вследствие этих процессов резко снижается поступление глюкозы в клетку.

Так называемая инсулинорезистентность приводит к нарушению утилизации глюкозы периферическими тканями и накоплению ее в плазме крови. Избыток глюкозы по механизму обратной связи стимулирует избыточную выработку инсулина поджелудочной железой, длительное функциональное напряжение которой в условиях непроходящей инсулинорезистентности приводит к постепенному ее истощению и гибели островковых клеток. Таким образом, снижение продукции эндогенного инсулина при СД 2 развивается вторично и опосредовано механизмом обратной связи. В отличие от СД 1, при котором уже в дебюте заболевания в плазме крови обнаруживается прогрессирующий дефицит инсулина, при СД 2 инсулярная недостаточность появляется значительно позже, чаще через несколько лет от клинической манифестации, и выражена несравненно в меньшей степени. В первом случае заместительная инсулинотерапия является необходимым условием адекватного лечения с самого начала, во втором компенсация нарушений углеводного обмена довольно длительно и успешно может быть достигнута без ее назначения и даже в результате немедикаментозной коррекции (диета) и мероприятий, направленных на снижение периферической инсулинорезистентности (повышение физической активности, снижение массы тела).

До недавнего времени считалось, что СД 1 является преимущественно детской формой болезни, а СД 2 характерен исключительно для взрослого возраста. В последние годы на основе накопления данных эпидемиологических исследований, расширения

представлений об этиологии и патогенезе заболевания эти взгляды претерпели существенные изменения. СД 1 диагностируется у детей, подростков и лиц молодого возраста. Детское население оказалось вовлеченным в пандемию СД: в детской популяции возрастает удельный вес СД 2, тесно связанного с дислипидемией, ожирением и артериальной гипертензией, что по сути является детской формой метаболического синдрома. По данным ADA в США доля СД 2 от всех случаев СД у детей составляет 40-45%. Описана особая форма неонатального СД 1. Описаны переходные формы СД 2 у людей без избыточной массы тела, встречающиеся преимущественно у коренных азиатов и индийцев (данные IDF).

1.3. КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Больные СД составляют неоднородную группу. По определению ВОЗ (1999) и ISPAD (2006-2007) СД представляет собой группу метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, возникающей в результате дефектов секреции инсулина, действия инсулина или сочетания обоих этих факторов.

В этиологической классификации ВОЗ (1999), приведенной ниже, выделен ряд особых форм диабета.

I. СД 1 (деструкция β -клеток, приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности).

A. Аутоиммунный

B. Идиопатический

II. СД 2 (вследствие резистентности к инсулину с относительной инсулиновой недостаточностью)

III. Другие специфические типы СД.

A. Генетические дефекты β -клеточной функции:

MODY-3 (хромосома 12, ген $\text{HNF-1}\alpha$).

MODY-2 (хромосома 7, ген глюкокиназы).

MODY-1 (хромосома 20, ген $\text{HNF-4}\alpha$).

MODY-4 (хромосома 13, инсулинпрезентирующий фактор IPF-1

MODY-5 (хромосома 17, ген $\text{HNF-1}\beta$).

MODY-6 (хромосома 2, ген NeuroD1).

KCNJ-11 (хромосома 11)

Митохондриальная мутация ДНК.

Другие.

В. Генетические дефекты действия инсулина:

Резистентность к инсулину типа А.

Лепречаунизм.

Синдром Робсона-Менденхолла

Липоатрофический диабет

Другие.

С. Болезни экзокринной части поджелудочной железы:

Травма (панкреатэктомия)

Неоплазии

Кистозный фиброз.

Гемохроматоз.

Фиброкалькулезная панкреатопатия.

Другие.

Д. Эндокринопатии:

Акромегалия.

Синдром Кушинга.

Глюкагонома.

Феохромоцитомы.

Тиреотоксикоз.

Соматостатинома.

Альдостерома.

Другие.

Е. СД, индуцированный лекарствами и химикатами:

Вакор.

Пентамидин.

Никотиновая кислота.

Глюкокортикоиды.

Тиреоидные гормоны.

Диазоксид.

Антагонисты α -адренорецепторов.

Тиазиды.

Дилантин.

α -интерферон.

Другие.

Ф. Инфекции:

Врожденная краснуха.

Цитомегаловирус.

Вирус Коксаки В4.

Другие.

G. Необычные формы иммуноопосредованного диабета:

«Stiff-man» синдром.

Аутоантитела к рецептору инсулина.

Аутоиммунная полиэндокринопатия I и II типа.

Другие.

H. Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД:

Синдром Дауна.

Синдром Клайнфельтера.

Синдром Тернера.

Синдром Вольфрама.

Атаксия Фридрейха.

Хорея Геттингтона.

Синдром Лоренса-Муна-Барде-Бидля.

Миотоническая Дистрофия.

Порфирия.

Синдром Праддера-Вилли.

Другие.

IV. Гестационный СД.

В классификации ВОЗ 1985 года были выделены также следующие разделы:

Нарушение толерантности к глюкозе:

у лиц с нормальной массой тела;

при ожирении;

нарушение толерантности к глюкозе, обусловленное другими определенными состояниями и синдромами (см. п. 4).

II. Классы статистического риска (лица с нормальной толерантностью к глюкозе, но со значительно увеличенным риском развития диабета):

предшествовавшее нарушение толерантности к глюкозе;

потенциальное нарушение толерантности к глюкозе.

Выделение групп риска по развитию СД имеет значение с точки зрения своевременной профилактики заболевания. В группах повышенного риска значительна вероятность более тяжелого течения заболевания и раннего формирования хронических осложнений. В настоящее время в качестве факторов риска рассматриваются следующие факторы:

Ожирение (преимущественно абдоминальный тип)

Артериальная гипертензия

Дислипидемия

Acantosis nigricans

Синдром поликистозных яичников, гиперандрогения

Гиподинамия

Диабетическая фетопатия: вес при рождении менее 2,5 кг и более 4 кг

Шизофрения

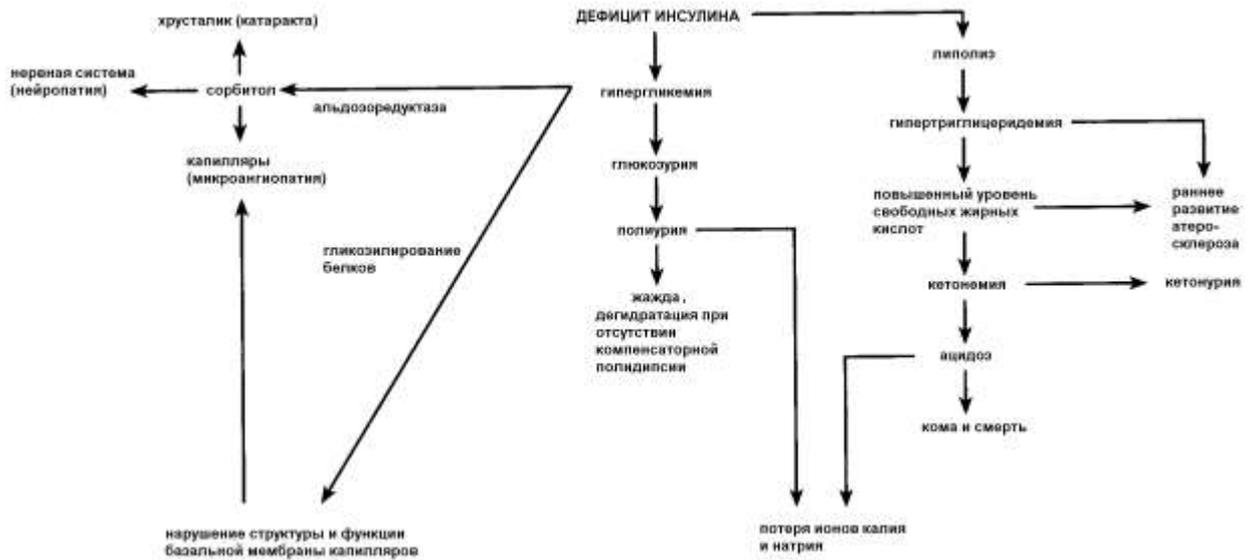
Пубертантное повышение контринсулярных гормонов

Отягощенный семейный анамнез

Расовая или этническая предрасположенность (максимальный этнический риск имеют афроамериканцы, испанцы, выходцы из Азии, островов Тихого океана, коренные американцы, коренные жители Аляски).

Несмотря на многообразие перечисленных клинических форм, все формы СД характеризуются гипергликемией, каскадными метаболическими нарушениями, поражением нервной системы, глаз, почек, кровеносных сосудов (рис. 1).

Рисунок 1. Патогенетическая роль дефицита инсулина в развитии симптоматики сахарного диабета [по J.F.Laусoc, P.H.Wise, 1986]



1.4. ДИАГНОСТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА

Различают клинические и лабораторные критерии диагностики СД

Среди наиболее часто выявляемых **клинических проявлений** СД выделяют следующие:

- Полиурия
- Полидипсия
- Полифагия
- Потеря массы тела
- Ночное недержание мочи
- Сухость слизистых оболочек полости рта
- Зуд кожи и слизистых
- Повышенная нервная возбудимость
- Головная боль
- Боль в животе, тошнота, рвота
- Диабетический румянец
- Запах ацетона в выдыхаемом воздухе
- Стоматит (в том числе ангулярный стоматит)
- Частые инфекции
- Фурункулез
- Нарушения зрения

Как правило, в начале заболевания на первый план выступают симптомы астении: слабость, неадекватная нагрузка, патологическая физическая и умственная утомляемость, нарушение сна, раздражительность, головная боль. При декомпенсации метаболизма присоединяются проявления, обусловленные гиперосмолярностью и обезвоживанием тканей вследствие повышенного уровня глюкозы в крови — сухость во рту, полифагия, полидипсия и полиурия. Иногда обезвоживание приводит к быстрому снижению массы тела, однако у больных СД 1 резкое снижение массы тела может быть обусловлено метаболическими причинами. Иногда первым проявлением заболевания может явиться острая кетоацидотическая декомпенсация обмена веществ, приводящая к коматозному состоянию, что в большей степени свойственно СД 1. Для больных СД 2 в начале заболевания свойственны гипогликемические декомпенсации вследствие имеющейся функциональной гиперинсулинемии, которые могут проявляться эпизодами расстройства сознания (гипогликемические синкопе). Общая характеристика СД, предложенная D.W.Foster (1997) представлена в табл. 1А. Сравнительная клиническая характеристика СД 1 и СД 2 у детей и подростков (SPAD, 2006-2007) представлена в табл.1Б.

Таблица 1А. Общая характеристика сахарного диабета по D.W.Foster (1997).

Характеристика	СД 1	СД 2
Генетический локус	6-я хромосома	11-я хромосома
Возраст больного при дебюте болезни	Менее 40 лет	Более 40 лет
Телосложение	От нормального до истощенного	Ожирение
Инсулин в плазме	От низкого уровня до отсутствия	От нормального уровня до высокого
Глюкагон в плазме	Высокий уровень, подавляемый	Высокий уровень, не подавляемый
Острые осложнения	Кетоацидоз	Гиперосмолярная кома
Инсулинотерапия	Эффективна	Эффективна или не эффективна
Лечение препаратами сульфонилмочевины	Неэффективно	Эффективно

Таблица 1Б. Сравнительная клиническая характеристика СД 1, СД 2 и моногенного диабета (МГД) у детей и подростков (SPAD, 2006-2007).

Признак	СД 1	СД 2	МГД
Тип наследования	полигенный	полигенный	моногенный
Возраст дебюта	Раннее детство	подростковый или позже	в постпубертантном периоде за

			исключением MODY-2 и неонатального диабета
Начало	Часто внезапное	Вариабельно: от медленного, скрытого до тяжелого	вариабельно
Сочетание с аутоиммунными заболеваниями	присутствует	отсутствует	отсутствует
Развитие кетоза	часто	редко	Редко при MODY, часто при неонатальном диабете
Сочетание с ожирением	Отражает скрытый риск	Очень часто	Отражает скрытый риск
% всех случаев у молодых	≥90%	<10% (В Японии 60-80%)	1-3%
Диабет у родителей	2-4%	80%	90%

Лабораторные критерии диагностики СД включают:

1. Обязательные критерии

- Гипергликемия
- Глюкозурия (обычно имеет место при гликемии, превышающей уровень 8,8 ммоль/л)
- Кетонурия (в норме может присутствовать на фоне безуглеводной диеты)

2. Дополнительные критерии

- С-пептид в сыворотке крови снижен или отсутствует
- Повышенный уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c})
- Повышенный уровень фруктозамина
- Наличие аутоантител к антителам β-клеток, инсулину и различным изоформам глутаматдекарбоксилазы

Для подтверждения нарушения толерантности к глюкозе и диагностики СД по рекомендации ВОЗ (1999) используют **оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ)** - стандартный тест с пероральной нагрузкой глюкозой, принятой одновременно в форме раствора в дозе 1,75 г сухой глюкозы на 1 кг массы тела, но не более 75 г. Нормальное содержание глюкозы в капиллярной крови по данным глюкозооксидазного теста составляет 3,3-5,5 ммоль/л. ОГТТ проводится при уровне утренней тощакowej гликемии ≥6,1 ммоль/л. (табл. 2).

Таблица 2. Содержание глюкозы в крови при проведении ОГТТ (ВОЗ, 1999)

Диагноз	Определение глюкозы в крови	Концентрация глюкозы, ммоль/л		
		Цельная кровь		Плазма
		венозная	капиллярная	
Здоровые лица	натощак	$\leq 5,55$	$\leq 5,55$	$\leq 6,38$
	через 2 часа	$\leq 6,7$	$\leq 6,7$	$\leq 7,8$
Нарушенная гликемия натощак	натощак	$\geq 5,6 < 6,1$	$\geq 5,6 < 6,1$	$\geq 6,1 < 7,0$
	через 2 часа	$< 6,7$	$< 7,8$	$< 7,8$
Нарушенная толерантность к глюкозе	натощак	$< 6,1$	$< 6,1$	$< 7,0$
	через 2 часа	$\geq 6,7 < 10$	$\geq 7,8 < 11,1$	$\geq 7,8 < 11,1$
Сахарный диабет	натощак	$\geq 6,1$	$\geq 6,1$	$\geq 7,0$
	через 2 часа	$\geq 10,0$	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$

Диагноз СД базируется на двух составляющих: клиническая симптоматика и данные исследования гликемии. Диагноз СД может быть установлен, если

- имеются симптомы СД и в случайной пробе крови, взятой натощак, концентрация глюкозы составляет более 11,1 ммоль/л. В этой ситуации ОГТТ может не проводиться.

- дважды уровень тощачковой гликемии в капиллярной крови $\geq 6,1$ ммоль/л или в венозной крови $\geq 7,0$ ммоль/л. В этой ситуации ОГТТ может не проводиться.

- уровень глюкозы капиллярной крови по данным ОГТТ через 2 часа после нагрузки глюкозой более 11,1 ммоль/л.

В соответствии с рекомендациями Международного экспертного комитета в повседневной практике для верификации диагноза «сахарный диабет» рекомендуется использовать показатель содержания глюкозы крови натощак, а не результаты ПГТТ.

Для оценки эффективности контроля гликемии СД используют определения гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). В норме содержание HbA_{1c} составляет 4-5,5% (нормальные показатели несколько варьируют при использовании различных методов определения HbA_{1c}). При исследовании хроматографическим методом уровень HbA_{1c} менее 6,5% свидетельствует о хорошей компенсации заболевания в последние 3 месяца, 6-7,5% — о субкомпенсации и более 7,5% — о декомпенсации СД.

Оценка компенсации СД 2 включает не только показатели гликемии, но и показатели липидного профиля, массы тела, артериального давления (Табл.3)

Таблица 3. Критерии компенсации сахарного диабета (European NIDDM Policy Group, 1993)

Показатели	Уровень компенсации		
	Хороший (компенсация)	Удовлетворительный (субкомпенсация)	Плохой (декомпенсация)
Гликемия :			
- натощак, ммоль/л	4,4-6,1	6,2-7,8	>7,8
- через час после еды, ммоль/л	4,4-8,0	<10,0	>10,0

Глюкозурия, %	0	<0,5	>0,5
HbA _{1c} , % (N <7,5%)	<8,0	<9,5	>9,5
HbA _{1c} , % (N <6,0%)	<6,5	<7,5	>7,5
Общий холестерин, ммоль/л	<5,2	5,2-6,5	>8,5
Триглицериды, ммоль/л	<1,7	1,7-2,2	>2,2
ЛПВП, ммоль/л	>1,1	0,9-1,1	<0,8
Индекс массы тела:			
— мужчины, кг/м ²	<25	<27	>27
— женщины, кг/м ²	<24	<26	>26
АД, мм.рт.ст.	<140/90	<160/95	>160/95

Принято выделять три степени тяжести течения СД:

Легкое течение (I степень) - случаи СД, при котором компенсация (нормогликемия и агликозурия) достигается только диетой. Как правило, это СД 2.

Течение средней тяжести (II степень) характеризуется возможностью достижения компенсации углеводного обмена инсулинотерапией или применением пероральных сахароснижающих средств.

Тяжелое течение (III степень) считается при наличии выраженных поздних осложнений – микроангиопатии (пролиферативная ретинопатия, нефропатия II и III стадий), нейропатии. Сюда же относятся случаи лабильного течения СД.

Состояние углеводного обмена при СД характеризуется уровнем компенсации углеводного обмена:

Компенсация – состояние, при котором под влиянием лечения СД достигнуты нормогликемия и агликозурия.

Субкомпенсация – течение СД, сопровождающееся умеренной гипергликемией (содержание глюкозы в сыворотке крови не более 13,9 ммоль/л, или 250 мг на 100 мл), гликозурией, не превышающий 50 г в сутки, и отсутствием ацетонурии.

Декомпенсация – течение СД, при котором количество глюкозы в сыворотке крови превышает 13,9 ммоль/л (более 250 мг на 100 мл), а в моче – более 50 г в сутки при наличии различной степени ацетонурии (кетоза).

Учитывая значимость проблемы СД 2, врачи всех специальностей имеют непосредственное отношение к раннему выявлению и проведению направленной профилактики в группах потенциального риска как самого СД 2, так и его осложнений. В этой связи IDF (2005) разработано руководство по диагностике и оказанию помощи лицам, имеющим риск развития и страдающим СД 2. Основные положения руководства приведены ниже:

Проведение адекватного скрининга среди лиц из групп высокого риска с целью своевременного выявления больных с недиагностированным заболеванием.

При скрининге на СД необходимо активно выявлять лиц с более низкой степенью гипергликемии, для которых высок потенциал мер, направленных на предотвращение или замедление развития заболевания.

Больным, у которых СД выявлен в результате скрининга, необходимо незамедлительно начать специфическую терапию и профилактику осложнений.

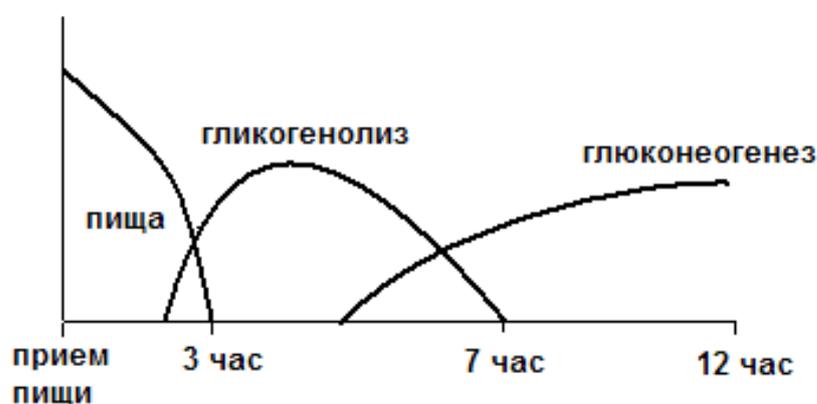
Больным оказывать постоянную помощь в изменении образа жизни и обучении самоконтролю, объясняя, что поддержание уровня HbA_{1c} ниже 6,5% существенно снижает риск развития осложнений.

Проблема выбора тактики лечения СД и адекватной комбинации гипогликемизирующих препаратов сложна не только для врачей общего профиля, но и для эндокринологов. Ее обсуждение не входит в наши задачи, поэтому адресуем читателей к фундаментальным руководствам [Дедов И.И. и соавт., 1998, 2007; Foster D.W., 1997, Уоткинс П.Дж., 2006 и мн.др.].

Глава 2 . ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Глюкоза – основной источник энергии для нервной системы. Существуют три источника поступления глюкозы в кровь, которая в дальнейшем транспортируется в нервную и другие ткани: экзогенная глюкоза пищи и два эндогенных источника, связанных с печеночным метаболизмом – глюкоза, образующаяся в процессе гликогенолиза (распад гликогена) и вновь образующаяся в процессе глюконеогенеза из лактата, пирувата и аминокислот, в основном - аланина. В разных физиологических состояниях, связанных с питанием, источники поступления глюкозы меняются: в течение 2-3 часов после приема пищи основной источник глюкозы – углеводы пищи, между приемами пищи – глюкоза, образованная в процессе гликогенолиза, при истощении запасов гликогена и голодании – глюконеогенез (рис. 2). Во время ночного голодания глюкоза синтезируется исключительно в печени в процессе гликогенолиза (75%) и глюконеогенеза (25%) и ее основную часть потребляет головной мозг. Когда процесс голодания затягивается и запасы гликогена истощаются основным источником глюкозы становится глюконеогенез, сигналом к активации которого служит падение концентрации инсулина в крови.

Рисунок 2. Источники глюкозы крови



Экзогенные углеводы большей частью представлены крахмалами, в меньшей степени – лактозой и сахарозой. Гидролиз (распад) крахмалов осуществляется птialiнами слюны, действующими в ротовой полости и желудке, далее амилазой поджелудочной железы в кишечнике с образованием мальтозы и дисахаридов, и наконец ферментами тонкой кишки (лактазой, сахаразой и α -декстриназой) с образованием моносахаридов, в

частности глюкозы (составляющей более 80% всех сахаров), галактозы и фруктозы. Дополнительным источником энергии, в условиях длительного голодания служат жирные кислоты, которые мобилизуясь из жировой ткани, окисляются в печени с образованием кетоновых тел, ацетоацетата и β -гидроксибутирата, утилизируемых головным мозгом в условиях дефицита глюкозы и избытка кетоновых тел. При СД со значительным дефицитом инсулина метаболические процессы аналогичны таковым при длительном голодании.

Глюкоза, поступающая в кровь – главный стимулятор выработки в панкреатическом гормоне инсулина, необходимого для ее дальнейшего метаболизма.

История изучения эндокринной функции поджелудочной железы начинается с 1869 г., когда П.Лангерганс описал особые клетки, образующие в поджелудочной железе богато иннервированные островки, получившие впоследствии его имя. Установление связи между развитием диабета и панкреатэктомией позволило предположить, что болезнь связана с недостатком какого-то химического фактора, продуцируемого островками. Дальнейшие исследования помогли установить структуру и функции этого фактора — инсулина.

2.1. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ОСТРОВКОВ

Все островковые элементы в совокупности составляют эндокринную часть поджелудочной железы, относительная масса которой не превышает 1—2 % общей массы органа. Каждый островок — это самостоятельный микроорган, включающий от нескольких десятков до нескольких тысяч клеток различных типов – инсулоцитов, среди которых на основании наличия в них различных по физико-химическим и морфологическим свойствам гранул выделяют 5 основных видов:

- В-клетки, синтезирующие преимущественно инсулин, занимают центральную часть, образуя «ядро» островка и составляя 60—80 % его клеточного состава.
- В краевой зоне островка расположены
- А-клетки, продуцирующие глюкагон, составляют 15-20% всех островковых клеток.
- D-клетки, секретирующие соматостатин и пептид YY, составляют 5-10% общего количества клеток.
- F-клетки, производящие панкреатический полипептид (PP); их общее количество не превышает 15%.

Функциональная организация типичного панкреатического островка представлена на рис. 3.

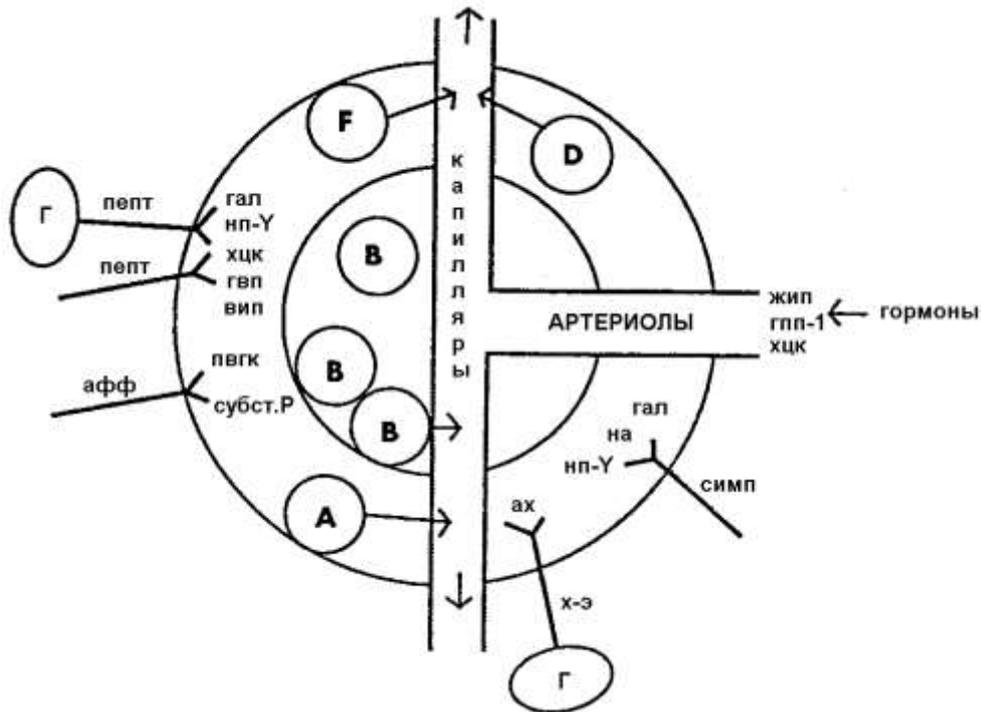


Рис. 3. Функциональная анатомия панкреатического островка [по В. Ahren, S. Karlsson, 1998].

АХ — ацетилхолин, ВИП — вазоактивный интестинальный пептид, Г — ганглий, Гал — галанин, ГВП — гастрин-высвобождающий пептид, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1, ЖИП — желудочный ингибирующий полипептид, НА — норадреналин, Нп-У — нейропептид У, ПВГК — протеин, высвобождающий ген кальцитонина, субст. Р — субстанция Р, ХЦК — холецистокинин, х-э — холинергический нерв, А — А-клетка, В — В-клетка, D — D-клетка, F — F-клетка.

Таким образом, морфологически и функционально островки являются мультигормональными образованиями. Необходимо отметить, что, кроме перечисленных основных, они производят множество других пептидов, обладающих гормональной активностью.

Каждый островок наряду с с эндокринными клетками содержит 3-10 резидентных макрофагов, играющих важную роль в индукции и поддержании аутоиммунных процессов в островке, приводящих к развитию СД 1. Островки поджелудочной железы различаются по содержанию в них эндокринных клеток. Островки, локализованные в головке поджелудочной железы, содержат 1% А-клеток, 21% В-клеток, 2% D-клеток и 76% F-клеток. В островках, расположенных в теле и хвосте поджелудочной железы, содержится соответственно 11, 85, 3 и 1% клеток, причем в островках поджелудочной железы новорожденных количество D-клеток в 20 раз выше, чем у взрослых.

Сравнительно недавно E. Anastasi и соавт. установили возможность образования эндокринных клеток из клеток протоков поджелудочной железы. Известно, что

патологическая пролиферация протоковых клеток (незидиобластоз) может составлять основу развития панкреатических опухолей (в том числе инсулином) и диффузной гиперплазии поджелудочной железы с синдромом гиперинсулинизма. Эти данные вселяют оптимизм в возможность осуществления влияния или воздействия на эпителиальные клетки протоков с последующей их трансформацией в В-клетки, что позволит осуществлять первичную профилактику и лечение диабета типа 1. В эксперименте это было сделано R.W. Dudek и др., которые показали образование островка из трансплантированных протоков взрослых крыс, "завернутых" в фетальную кишечную мезенхиму, которая индуцировала указанную цитодифференцировку взрослых протоков в эндокринные клетки.

Увеличивающееся число исследований свидетельствует, что эндокринные клетки поджелудочной железы имеют эндодермальное происхождение, а не являются производными нервного гребешка, клетки которого в последующем трансформируются в клетки APUD-системы. APUD-система или так называемая диффузная эндокринная система, разбросанная в организме в виде клеточных групп или отдельных клеток, способных продуцировать гормональные вещества и выполняющих весьма чувствительный контроль гомеостаза, дополняя и связывая между собой нервную и эндокринную системы: нейросекреторные клетки гипоталамуса, пинеалоциты эпифиза, эндокриноциты передней доли гипофиза, плаценты, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта и др. Тем не менее, у эндокринных клеток поджелудочной железы имеется достаточное количество специфических признаков, характерных как для эндокринных клеток, так и для нейронов, поскольку они экспрессируют ферменты, осуществляющие нейротрансмиттерную функцию. Это нейронспецифическая эналаза, тирозингидроксилаза и глутаматдекарбоксилаза, а также некоторые моноамины — дофамин, серотонин, гамма-аминомасляная кислота. Не исключено, что в механизмах дифференцировки и нейронов, и В-клеток участвуют одни и те же факторы, в частности нейротрофины. К последним относятся нервный фактор роста (NGF), мозговой производный нейротрофный фактор (BDNF) и нейротрофин-3 (NT-3), участвующие в росте и выживании нервных клеток. Эти нейротрофины связываются клеточно-поверхностными рецепторами, составляющими семейство Trk (Trk-A, Trk-B, Trk-C). Повидимому, различные нейротрофины могут и, вероятнее всего, участвуют в дифференцировке и развитии островков поджелудочной железы.

2.1.1. КРОВОСНАБЖЕНИЕ

Различное происхождение вентральной части головки (из вентрального выпячивания) и ее дорсальной части, тела и хвоста (из дорсального выпячивания первичной кишечной трубки) поджелудочной железы проявляется не только гетерогенностью островков, но и различиями в кровоснабжении, иннервации и наличием системы протоков. Кровоснабжение дорсальной части обеспечивается за счет чревной артерии, а ее вентральной части — верхней мезентериальной артерии. Эти особенности кровоснабжения используются в топической диагностике инсулиномы методом введения в различные артериальные приводы стимуляторов выброса инсулина с последующим определением содержания инсулина в портальных сосудах. Венозная кровь от поджелудочной железы поступает в портальную вену. Островковая ткань поджелудочной железы имеет хорошее кровоснабжение. Примерно 10 % всего объема крови, проходящей через железу, направляется к островкам, составляющим лишь 1—2 % ее массы. Скорость кровотока в островках поджелудочной железы составляет от 40 до 70 мл/г, что в 5-10 раз выше по сравнению с его скоростью в экзокринной части железы.

Перечисленные выше клетки располагаются между капиллярами, обильно анастомозирующими между собой и образующими своеобразную синусоидную сеть. Артериолы проникают в центр островка, где формируют фенестрированные капилляры с высокой проницаемостью стенок. В центральной В-клеточной массе вокруг одного капилляра расположено 8—10 инсулярных клеток.

Гормоны островка поджелудочной железы вначале высвобождаются во внеклеточную жидкость, которая окружает островок, и лишь после этого попадают в кровяное русло. Прежде чем гормон окажется в центральном кровообращении, он обязательно проходит через базальную мембрану островка и эндотелий капилляра, а также через интерстициальный слой, который локализуется между двумя базальными мембранами (островка и капилляра) и содержит коллаген, фибробласты, ретикулярные и нервные волокна, а также многочисленные нервные окончания. Выходят капилляры из массы В-клеток в периферической зоне мантии, где образуют венулы, либо анастомозы с капиллярами экзокринной паренхимы. Вследствие такой организации кровотока гормоны и питательные вещества, приносимые с кровью, в первую очередь контактируют с В-клетками, которые гуморальным путем оказывают влияние на А-, D- и F-клетки.

Инсулин, секретируемый В-клетками, в высоких концентрациях тормозит секрецию глюкагона и соматостатина. Такое направление тока крови в островках создает условия, при которых пептиды А- и D-клеток, возможно, не контактируют с В-клетками и, следовательно, их эффекты в отношении секреции инсулина не являются локальными эндокринными проявлениями внутри островков.

2.1.2. ИННЕРВАЦИЯ

Иннервация эндокринной ткани железы осуществляется постганглионарными симпатическими (из ganglia coeliaca) и парасимпатическими (из ganglia pancreatica) волокнами, преганглионарные волокна которых исходят из n.splanchnicus и n.vagus. Вегетативные влияния в первую очередь распространяются на сосуды поджелудочной железы, однако некоторые волокна оканчиваются в непосредственной близости от эндокринных островковых клеток. Искусственная активация симпатических нервов посредством электростимуляции подавляет секрецию инсулина, но стимулирует высвобождение глюкагона, в то время как стимуляция блуждающего нерва потенцирует секрецию как инсулина, так и глюкагона. На рис. 3 показаны холин-, адрен-, пептидергические и другие волокна, иннервирующие островок, а также различные нейротрансмиттеры, высвобождаемые ими.

2.2. ГОРМОНОБРАЗУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ОСТРОВКОВ

Основное биологическое предназначение островков заключается в секреции пептидных гормонов, регулирующих метаболизм углеводов. Среди них центральное место принадлежит инсулину — основному гипогликемизирующему гормону, облегчающему транспорт глюкозы в инсулинзависимые клетки для ее хранения в форме гликогена и липидов.

Одним из наиболее важных органов-мишеней инсулина является печень, где поглощается не менее 50 % инсулина, секретиремого поджелудочной железой; остальная его часть расходуется в основном скелетными мышцами и жировой тканью.

Инсулин является белковым гормоном, состоящим из двух пептидных цепей, включающих 51 аминокислотный остаток (цепь А – 21 аминокислота и цепь В - 30 аминокислот) и соединенных между собой дисульфидными мостиками (рис.4). Показано, что участок В-цепи от 22-го до 26-го аминокислотного остатка ответственен за комплексообразование инсулина с соответствующим рецептором, что в последующем обуславливает проявление характерного биологического действия. Соединение двух цепей инсулина при окислении или редукция дисульфидных мостиков и удаление с помощью ферментов 8 аминокислотных остатков (от 23-го до 30-го В-цепи) приводят к полной потере биологической активности гормона.

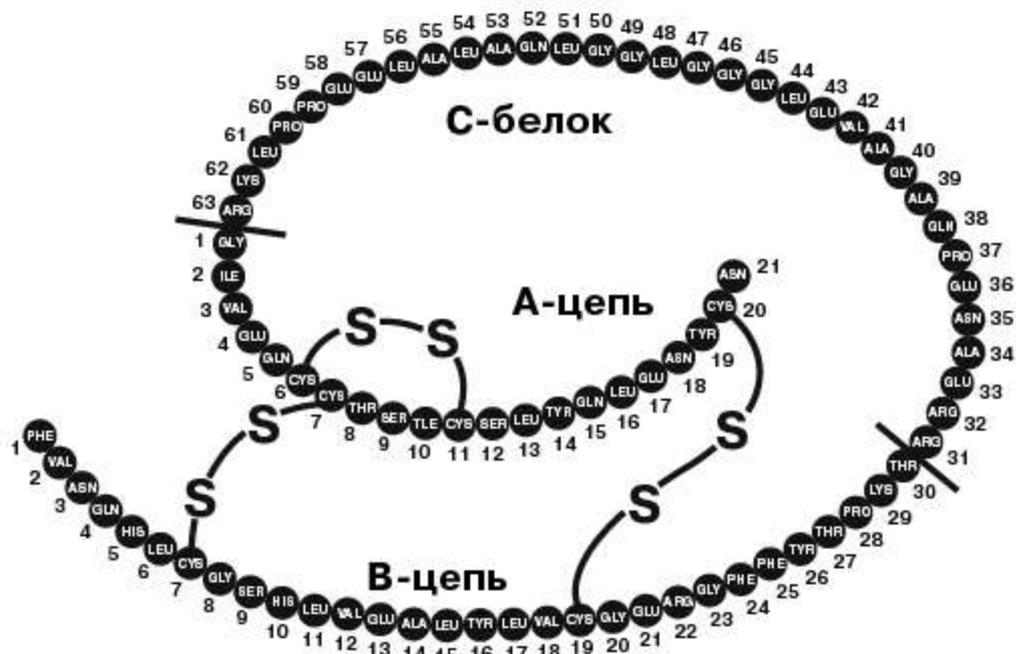


Рисунок 4. Структура молекулы инсулина.

Биосинтез инсулина осуществляется в несколько этапов и осуществляется органеллами В-клеток. Процесс начинается в эндоплазматической ретикулуле, где синтезируется молекула-предшественник инсулина – проинсулин, состоящей из 104 аминокислот, которая в дальнейшем расщепляется микросомальными ферментами на 2 части – молекулу проинсулина, содержащую 84 аминокислоты и так называемый «сигнальный пептид» из 20 аминокислот. Из проинсулина после его транспортировки в комплекс Гольджи путем деления молекулы на 2 части образуется молекула инсулина из 51 аминокислотного остатка и эквивалентное количество молекул гексамера инсулина – С-пептида. Таким образом при биохимических исследованиях в плазме крови обнаруживаются проинсулин, инсулин и С- пептид. Характерной особенностью молекул инсулина является их быстрое разрушение в течение 10 минут после образования, однако биологические эффекты сохраняются значительно дольше.

Инсулин оказывает влияние на большинство метаболических процессов в организме, осуществляя утилизацию, метаболизм и "складирование" поступающих в организм пищевых продуктов. Он также участвует в процессах роста и дифференцировки тканей, проявляет анаболическое действие и антикатаболические свойства в отношении углеводов, жиров и аминокислот. Снижение секреции инсулина и его концентрации в крови приводит к мобилизации энергии из депо (печень, мышцы, жировая ткань).

Наиболее известно влияние инсулина на углеводный обмен. Содержание глюкозы в сыворотке крови является отражением состояния двух непрерывно протекающих процессов, находящихся под постоянным контролем инсулина: утилизации глюкозы тканями и поступления глюкозы в кровоток. Под воздействием инсулина активизируется

транспорт глюкозы в клетки мышечной и жировой ткани и увеличивается ее внутриклеточная утилизация в результате ускорения процессов аэробного гликолиза, фосфорилирования и образования энергии в цикле Кребса. Увеличивается синтез гликогена печенью и мышцами, угнетаются глюконеогенез и гликогенолиз (рис. 5). Активизируя процессы утилизации глюкозы, инсулин тем самым способствует снижению уровня гликемии.

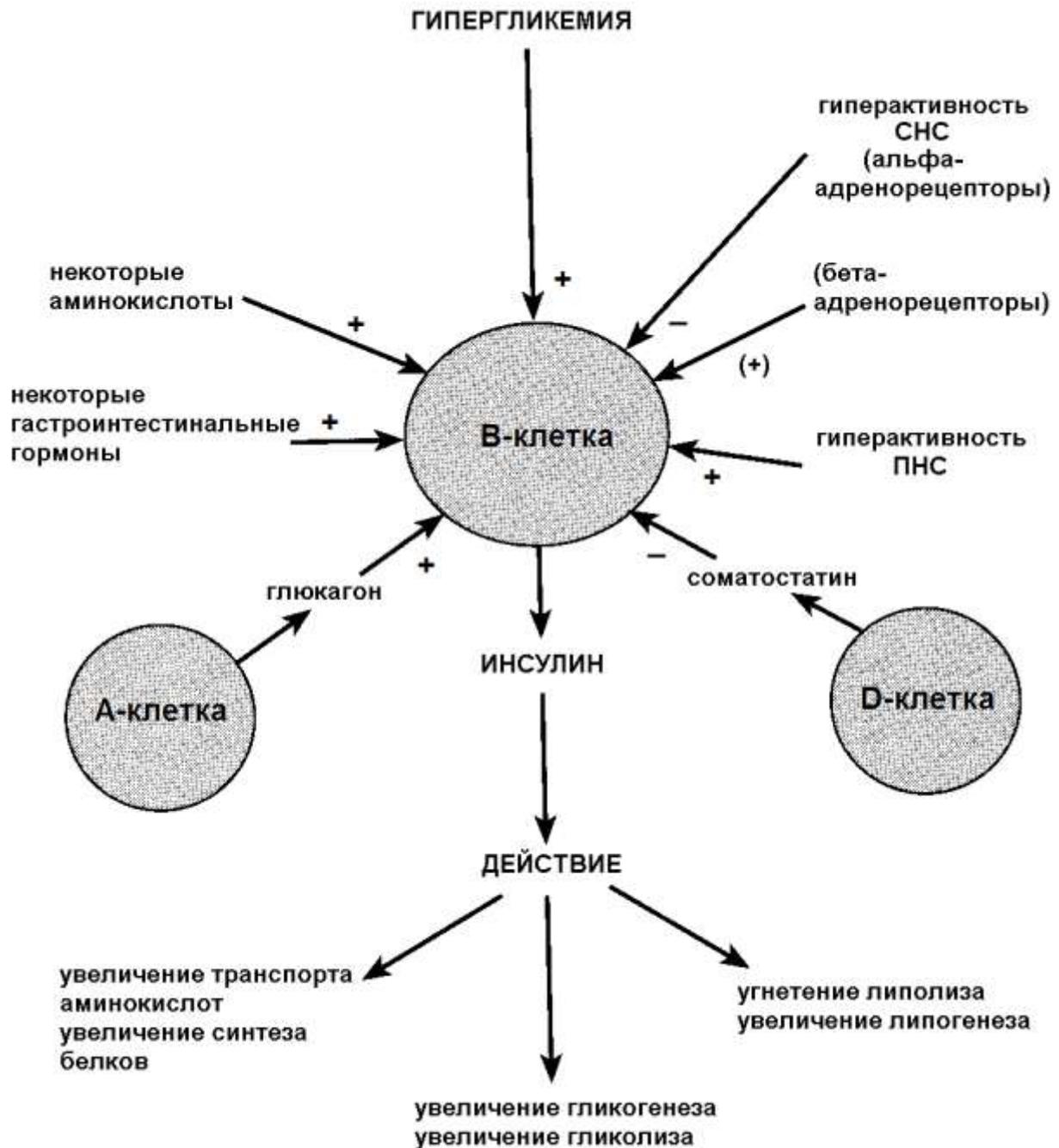


Рис. 5. Основные факторы, регулирующие синтез инсулина [по J.F.Laycock, P.H.Wise, 1996]. ПНС — парасимпатическая нервная система, СНС — симпатическая нервная система, + - активация, — - торможение

Влияние инсулина на процессы жирового обмена проявляется в стимуляции синтеза и торможении распада жиров, в повышении липогенеза, активизации липопротеинлипазы, увеличении синтеза жирных кислот, образовании глицеринфосфата и эстерификации жирных кислот в триглицериды, уменьшении интенсивности процессов липолиза и кетогенеза. Следует отметить, что при ожирении базальная и суточная скорость секреции инсулина в 3–4 раза выше, чем у лиц с нормальной массой тела.

Участие инсулина в обмене белков заключается в стимулировании анаболических и подавлении катаболических процессов, в результате чего возрастает поглощение аминокислот, активизируется синтез белка, нуклеиновых кислот, ДНК и РНК [Балаболкин М.И., 1994]. Инсулин оказывает *влияние на водно-электролитный обмен*, стимулируя внутриклеточный транспорт ионов Na^+ , Ca^+ , Mg^{2+} , фосфатов. Основные эффекты инсулина в различных органах представлены в таблице 4.

Табл. 4. Основные эффекты инсулина в различных органах

Эффекты	Анаболические	Катаболические
Печень	Стимуляция синтеза гликогена	Торможение гликогенолиза, глюконеогенеза и кетогенеза
Жировая ткань	Стимуляция, захвата, синтеза и эстерификации жирных кислот	Торможение липолиза
Мышцы	Стимуляция захвата аминокислот, синтеза белка и гликогена	Торможение распада белков и образования аминокислот

В-клетки продуцируют также *островковый амилоидный полипептид* амилин, который накапливается в секреторных гранулах и высвобождается вместе и параллельно с инсулином. Физиологическая роль амилина недостаточно изучена, предполагаются его местные регулирующие функции в процессах секреции инсулина. Так, в опытах *in vitro* и *in vivo* показано ингибирующее действие амилина на синтез и выделение инсулина. На основании способности амилина угнетать инсулининдуцированные захват глюкозы и синтез гликогена в скелетных мышцах предполагается его контринсулярное действие. Основным интерес к амилину возник при обнаружении его способности формировать амилоидные фибриллы, которые появляются в ткани поджелудочной железы при развитии диабета.

Одновременно с инсулином В-клетки продуцируют *панкреостатин*, угнетающий секрецию инсулина, стимулирующий образование глюкагона и подавляющий экзокринную функцию поджелудочной железы.

Наиболее важный пептид, продуцируемый А-клетками, — *глюкагон*. Этот гормон обладает выраженной контринсулярной активностью, увеличивает концентрацию

глюкозы крови в результате активации гликогенолиза и распада гликогена в печени. Известно, что экспрессия гена глюкагона, его синтез и секреция находятся под контролем стимулирующего влияния аргинина и гормонов, увеличивающих образование циклической АМФ (цАМФ), и ингибирующего воздействия глюкозы и инсулина. В определенной степени А- и В-клетки имеют реципрокную регуляцию. Так, например, глюкоза стимулирует В-клетки и одновременно подавляет активность А-клеток. Поскольку инсулин и глюкагон оказывают друг на друга взаимно нейтрализующее влияние в отношении метаболизма глюкозы, такая реципрокная регуляция является высокофизиологичной. Однако некоторые стимулы, например парасимпатические влияния блуждающего нерва, активизируют оба вида клеток. Совместное повышение секреции инсулина и глюкагона важно для увеличения процессов обмена глюкозы, поскольку глюкагон увеличивает выработку печенью глюкозы, в то время как инсулин обеспечивает захват глюкозы на периферии. Подобный механизм действует после приема пищи, когда облегченный транспорт глюкозы к клеткам-мишеням должен протекать без значительного увеличения ее концентрации в крови.

А-клетки продуцируют также *пептид YY*, имеющий структурное сходство с нейропептидом Y и PP. Хотя функции его недостаточно изучены, известно, что YY подавляет секрецию как инсулина, так и глюкагона.

В 1974 г. иммуноцитохимическим путем было обнаружено, что D-клетки поджелудочной железы содержат *соматостатин*, который годом раньше был впервые обнаружен в гипоталамической области, где его функция заключалась в угнетении секреции соматотропина (гормон роста). В настоящее время установлено, что соматостатин является мощным ингибитором секреции как инсулина, так и глюкагона, а также способен подавлять экзокринную функцию поджелудочной железы и секреторную деятельность многих желез внутренней секреции. С этим связано широкое применение соматостатина в лечении гормонпродуцирующих эндокринных опухолей, а так же при оперативных вмешательствах на поджелудочной железе.

F-клетки островков синтезируют вещество PP, секрецию которого облегчают пища, богатая белками, и парасимпатические влияния блуждающего нерва. PP регулирует экскреторную функцию поджелудочной железы, подавляя выделение панкреатического сока и желчи, а его воздействие на островковые В-клетки приводит к уменьшению секреции инсулина, что имеет важное физиологическое значение в перерывах между приемами пищи.

В островках поджелудочной железы выявляются клетки, содержащие гастрин, вазоактивный интерстициальный пептид (ВИП), тиролиберин, соматолиберин. Число этих

C, CM - препараты сульфонилмочевины, ФИДФ - фосфатидилинозитолдифосфат, ФЛ-А2 - фосфолипаза А2, ФЛ-С — фосфолипаза С, цАМФ - циклическая АМФ, G - G-протеин, соединение холецистокинина и ацетилхолинового рецептора, GLUT-2 - протеин, транспортирующий глюкозу, Ca²⁺ -каналы ионов кальция, [Ca²⁺] – цитозольный кальций, K⁺ - каналы ионов калия.

Показано, что у человека ген, кодирующий инсулин, расположен на коротком плече 11-й хромосомы и его транскрипция подвержена регулированию. Так, например, она активизируется глюкозой, образующейся при аэробном гликолизе гексозы, и циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ). В результате количество матричной РНК (мРНК) увеличивается адекватно возрастанию потребности в инсулине. Питательные вещества и другие регуляторы функции В-клеток способны изменить количество доступного инсулина, влияя на транскрипцию единицы его генетического кода. Трансляция мРНК приводит к образованию проинсулина, накапливающегося в секреторных гранулах, где он конвертируется в инсулин и С-пептид, которые высвобождаются в эквимолярных концентрациях посредством экзоцитоза при активации В-клеток. Скорость конечного экзоцитоза секреторных гранул определяется большим числом факторов, в том числе гормонами, метаболитами, нервными влияниями. Представим биологические процессы регуляции и выделения инсулина схематично:

- глюкоза переносится в В-клетки специфическим транспортером GLUT-2, где метаболизируется с образованием АТФ;
- АТФ ингибирует проницаемость ионов калия через мембрану клетки, закрывая регулируемые АТФ каналы ионов K⁺;
- накопление калия внутри В-клеток ведет к деполяризации плазматической мембраны, что приводит к открытию электрозависимых кальциевых каналов;
- приток ионов кальция повышает концентрацию свободных ионов кальция в цитоплазме.

Цитозольный кальций действует различными путями, увеличивая скорость экзоцитоза инсулина из содержащих его секреторных гранул. Например, ионы кальция требуются для активации протеинкиназы С (ПК-С), протеинкиназы А (ПК-А) и кальмодулина, которые все вместе фосфорилируют специфические протеины, необходимые для инициации процесса экзоцитоза. Ионы кальция являются также кофактором активации связанных с рецепторами энзимов фосфорилазы С (ФЛ-С) и аденилатциклазы (АЦ). Активация фосфорилазы-С может быть стимулирована протеином G, соединенным с рецепторами холецистокинина (ХЦК) и ацетилхолина, и приводит к гидролизу фосфолипида плазматической мембраны — фосфатидил-инозитолбифосфата в диацилглицерол (ДАГ) и инозитолтрифосфат (ИТФ): диацилглицерол активирует

протеинкиназу С и инозитолтрифосфат высвобождает кальций из эндоплазматической сети, что приводит к активизации процесса экзоцитоза секреторных гранул, содержащих инсулин. Аденилатциклаза также может быть активирована глюкозой и взаимодействием глюкагонподобного инсулинотропного пептида или желудочного ингибирующего пептида (ЖИП) со специфическими рецепторами на плазматической мембране В-клеток. Другим важным механизмом повышения секреторной деятельности В-клеток является активизация глюкозой аденилатциклазы, что приводит к образованию цАМФ, которая в свою очередь активизирует протеинкиназу А, стимулирующую экзоцитоз гранул. Отметим, что в представленной схеме не нашли отражения другие виды взаимодействия между различными внутриклеточными мессенджер-системами и механизм действия веществ, ингибирующих секрецию инсулина.

Таким образом, стимулированное глюкозой массивное вхождение ионов кальция внутрь клеток инициирует экзоцитоз секреторных гранул, содержащих инсулин [Hellman V. et al., 1994]. Интересно отметить, что гипогликемизирующие препараты сульфонилмочевины, используемые при лечении ИНЗСД, увеличивают секрецию инсулина именно вследствие блокады АТФ-зависимых калиевых каналов. Диазоксид, используемый при консервативном лечении инсулиномы, наоборот, открывает эти каналы, вызывая гиперполяризацию мембран и закрытие кальциевых каналов, что в конечном итоге уменьшает выброс инсулина в кровь.

Известно, что прием глюкозы *per os* приводит к резкому повышению концентрации инсулина в крови при сравнительно небольшом росте уровня гликемии. Глюкоза, поступающая в кровь из желудочно-кишечного тракта, способствует большему высвобождению инсулина из В-клеток поджелудочной железы и, естественно, более высокому уровню инсулина в сыворотке крови, по сравнению с тем же количеством глюкозы, но введенной внутривенно. Такое различие в высвобождении инсулина в ответ на одинаковое количество глюкозы объясняется тем, что поступившая в желудочно-кишечный тракт глюкоза стимулирует секрецию инсулина не только вследствие повышения ее уровня в крови, но и посредством активизации механизма, включающего секрецию ряда гормонов желудочно-кишечного тракта: гастрин, секретин, панкреозимин, глюкагон, желудочного ингибиторного полипептида (ЖИП), глюкозозависимого инсулинотропного пептида. В большей степени этот феномен связывают с такими кишечными гормонами-инкретинами, как ЖИП и ХЦК. Оба этих гормона синтезируются эндокринными клетками кишечника: ЖИП - К-клетками, ХЦК - I-клетками двенадцатиперстной и проксимального отдела тонкой кишки. Они высвобождаются в кровь после приема пищи или глюкозы и стимулируют секрецию

инсулина [Ahren B. et al., 1991]. Отмечено, что ЖИП и ХЦК взаимно потенцируют эффект друг друга на секрецию инсулина.

Белки и аминокислоты также стимулируют высвобождение инсулина. Из аминокислот наиболее выраженное влияние на секрецию инсулина оказывают аргинин и лизин.

В контроле секреции инсулина важное место отводится и другим факторам - влиянию симпатической и парасимпатической нервной системы, СТГ, гормонов коры надпочечников, плацентарного лактогена, эстрогенов и др.

В L-клетках кишечника из проглюкагона образуется глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). Это вещество представляет интерес для разработки потенциально нового направления в лечении сахарного диабета, поскольку он оказывает комбинированное воздействие на углеводный обмен: стимулирует секрецию инсулина, угнетает высвобождение глюкагона и снижает уровень гликемии вследствие периферических эффектов.

2.4. ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ УСВОЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ

В организме человека и животных глюкоза, абсорбированная в желудочно-кишечном тракте, поступает по системе воротной вены в печень, где она используется для образования гликогена, являющегося своеобразным временным резервом углеводов, необходимым для поддержания уровня глюкозы в крови в пределах физиологической нормы.

Гликоген присутствует в большинстве видов клеток в цитоплазматических гранулах, однако наибольшие его запасы находятся в печени и скелетных мышцах.

Содержащаяся в этих двух депо глюкоза является основным и почти единственным источником питания инсулиннезависимых тканей. Так, головной мозг массой 1400 г при интенсивности кровоснабжения 60 мл/100 г мозгового вещества в 1 мин потребляет 80 мг глюкозы в минуту, т. е. около 115-180 г за сутки. Печень способна генерировать глюкозу со скоростью 130 мг/мин, или 12 мкгмоль/(кг/мин), что составляет около 220 г в течение суток. Продукция глюкозы печенью находится под контролем инсулина.

Важным звеном в цепи факторов, определяющих эффективность углеводного обмена, являются механизмы усвоения глюкозы периферическими тканями. Утилизация глюкозы под воздействием инсулина происходит в так называемых инсулинзависимых тканях — печени, мышцах, жировой ткани (рис. 7).

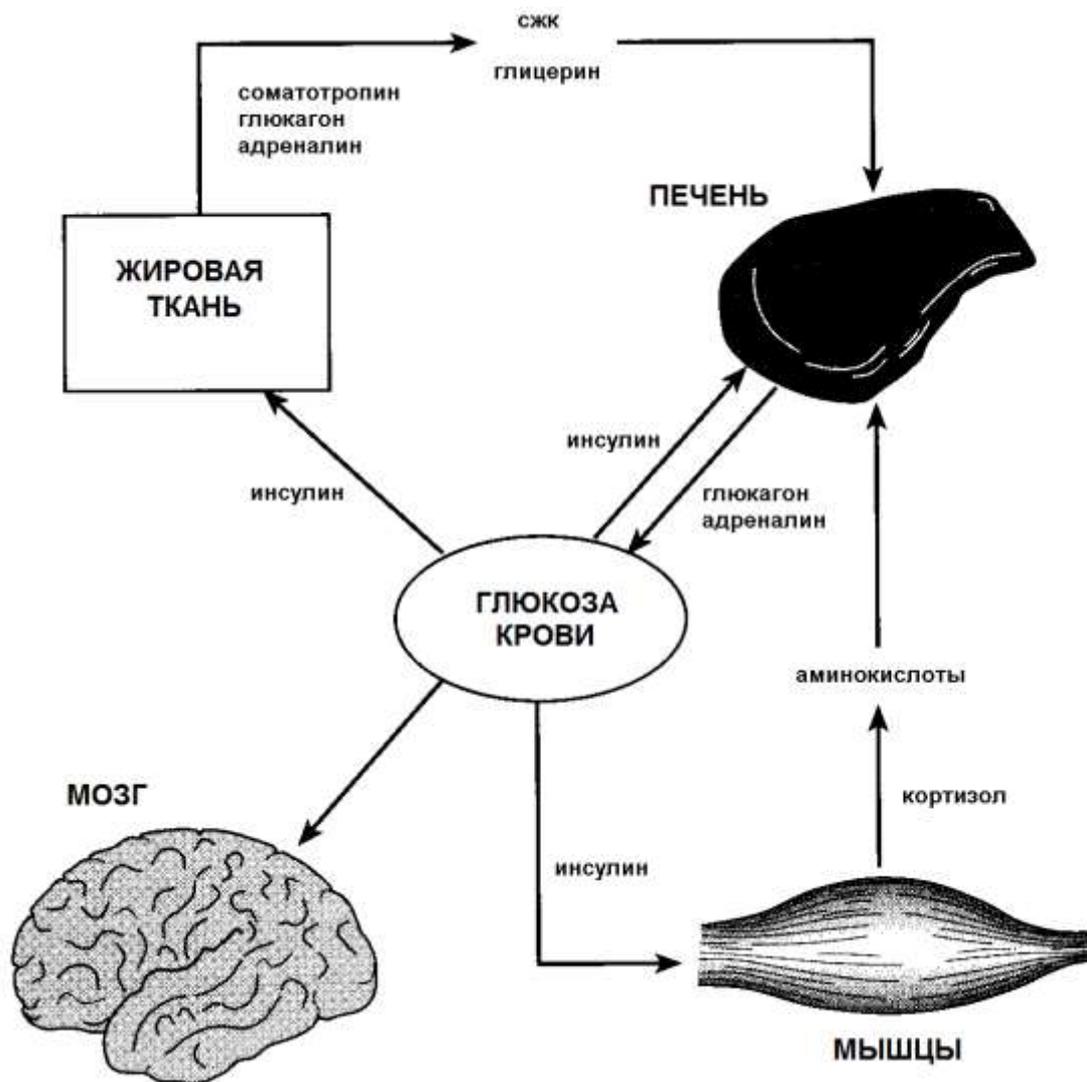


Рис. 7. Гормональный контроль распределения глюкозы в инсулинзависимых (мышцы, жировая ткань, печень) и инсулиннезависимых (мозг) тканях [по J.F.Laucosk, P.H.Wise, 1996]. СЖК — свободные жирные кислоты.

Инсулиннезависимые ткани (центральная нервная система, форменные элементы крови) для потребления глюкозы не требуют инсулина. Центральное место в процессе инсулинзависимой утилизации глюкозы, по мнению многих исследователей, принадлежит семейству гликопротеидов — переносчиков глюкозы через липофильные мембраны клеток (GLUT-1 — GLUT-7), перемещающихся под воздействием инсулина из внутриклеточных областей в плазматическую мембрану [De Vivo D.C. et al., 1996]. Облегченное перемещение глюкозы через клеточные мембраны — это кинетически детерминированный, зависящий от концентрации субстрата двунаправленный, стереоселективный и энергетически независимый процесс. Транспортёры глюкозы обладают видо- и тканеспецифичностью: так, GLUT-1 осуществляет перенос глюкозы в эритроцитах, GLUT-2 — в печени, GLUT-1 и GLUT-3 — в тканях мозга, GLUT-4 — в

мышцах, GLUT-5 — в тонкой кишке, GLUT-7 — в микросомальных мембранах клеток печени. GLUT-6 структурно связан с GLUT-3 и обнаруживается только в тканях человека.

Инсулин практически не влияет на активность GLUT-1 и GLUT-3, которые осуществляют инсулиннезависимый перенос глюкозы в ЦНС и других инсулиннезависимых тканях. Увеличение поглощения глюкозы в этих тканях происходит одновременно с повышением ее содержания в крови и межклеточной жидкости, т. е. глюкоза перемещается из межклеточной жидкости, где ее концентрация выше, внутрь клетки, где ее уровень значительно ниже, что обусловлено использованием ее в метаболических процессах. В случае избыточного поступления глюкозы внутрь клетки увеличивается образование глюкозо-6-фосфата, который в свою очередь угнетает гексокиназу, катализирующую его образование, что приводит к повышению уровня внутриклеточной глюкозы, снижению градиента концентрации и уменьшению поглощения глюкозы клеткой. Эта саморегулирующая система, позволяющая постоянно контролировать количество внутриклеточной глюкозы, необходима для поддержания нормального уровня метаболических процессов в инсулиннезависимых тканях (down-regulation).

Основным транспортером глюкозы в эмбриональный период является GLUT-1, тогда как в постнатальном периоде во всех инсулинчувствительных тканях происходит экспрессия в основном гена GLUT-4, который и является почти единственным (более 90% всех глюкозных транспортеров) транспортером глюкозы, особенно в мышечной и жировой тканях.

Процесс вхождения глюкозы в клетку инсулинзависимой ткани (печень, скелетные мышцы, жировая ткань) начинается со связывания молекулы инсулина со специфическим рецептором, расположенным на поверхности мембраны клетки (рис. 8).

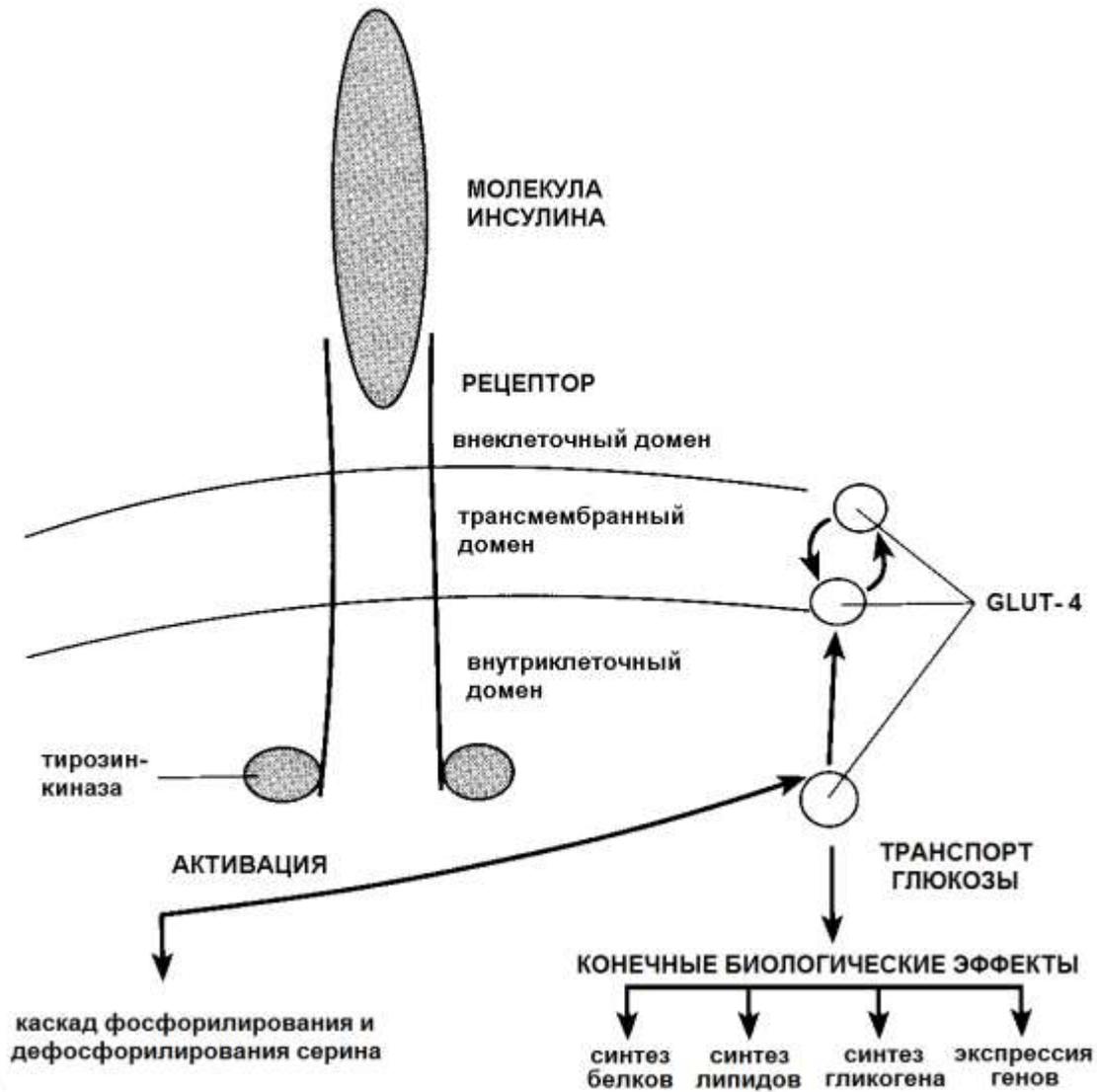


Рис. 8. Строение инсулинового рецептора [адаптировано по J.F.Laycock, P.H.Wise, 1996]. GLUT-4 — протеин, транспортирующий глюкозу - 4. Инсулиновый рецептор, активируясь, запускает каскад реакций внутри клетки, обеспечивающих множественные эффекты инсулина.

Инсулиновый рецептор представляет собой гликопротеин, являющийся составной частью мембраны клетки и состоящий из двух α - и двух β -субъединиц, причем α -субъединица располагается внеклеточно и содержит место связывания инсулина, а β -субъединица является трансмембранным протеином. Гормонорецепторное взаимодействие осуществляет α -субъединица рецептора, содержащая связывающие места; β -субъединица обладает тирозинкиназной активностью, которая повышается под влиянием инсулина после его связывания с α -субъединицей, что является важным эффектом действия инсулина.

Электронномикроскопические исследования показали, что после связывания инсулина с рецептором клетки весь комплекс погружается в цитоплазму, где происходит кластеризация инсулинорецепторных комплексов, и образование пиноцитотического

пузырька, который отщепляется от мембраны и поступает внутрь клетки, там он достигает лизосом, располагающихся в комплексе Гольджи, где и разрушается. Период полураспада собственно рецептора составляет 7-12 ч, но в присутствии инсулина уменьшается до 2-3 ч. В лизосомах под влиянием протеолитических ферментов происходит диссоциация инсулинорецепторного комплекса, и рецептор возвращается к мембране клетки. Прежде чем рецептор подвергнется деградации, он успевает несколько раз переместиться от мембраны к лизосомам и обратно.

Этот процесс энергозависим, а количество поглощенного гормонорецепторного комплекса пропорционально количеству инсулина, связанного с плазматической мембраной.

Существует состояние динамического равновесия между скоростью внедрения инсулинорецепторных комплексов, их деградацией и рециркуляцией, повторным включением в структуру мембраны, а также скоростью их синтеза. Это подтверждается тем фактом, что концентрация инсулина, необходимая для начала снижения концентрации рецепторов, обратно пропорциональна величине и скорости внедрения гормона в клетку; при условиях, вызывающих уменьшение количества рецепторов, повышается скорость пиноцитоза в клетке (так называемый феномен регулируемого понижения, или down-regulation). Этот физиологический механизм ограничивает избыточное поступление глюкозы в инсулинзависимые ткани в условиях гипергликемии, защищая их таким образом от «глюкозотоксичности».

Образование поверхностного инсулинорецепторного комплекса является начальным звеном цепи внутриклеточных процессов, приводящих к активизации тирозинкиназы, усилению процессов фосфорилирования и миграции транспортеров глюкозы GLUT-4 (в скелетных мышцах, мышце сердца и жировой ткани) к клеточной мембране. При стимуляции инсулином наблюдается увеличение в 5-10 раз содержания транспортных белков глюкозы в плазматических мембранах при одновременном уменьшении на 50-60% их содержания во внутриклеточном пуле, в результате чего поступление глюкозы внутрь клетки увеличивается в 20—40 раз, обеспечивая множественные метаболические процессы: синтез белков, липидов, гликогена, экспрессию генов.

Обычно именно на этом уровне происходят нарушения, приводящие к инсулинорезистентности. Причиной инсулинорезистентности могут быть разнообразные мутации гена инсулинового рецептора. Выделено пять классов таких мутаций (S. Taylor и D. Moller, 1993):

- 1) мутации, приводящие к снижению скорости биосинтеза рецептора;

- 2) мутации, ухудшающие внутриклеточный транспорт и посттрансляционный процессинг;
- 3) мутации, приводящие к дефектам связывания инсулина;
- 4) мутации, сопровождающиеся снижением рецепторной активности тирозинкиназы;
- 5) мутации, ускоряющие деградацию инсулинового рецептора.

Среди мутаций IV класса, приводящих к снижению активности тирозинкиназы, различают:

- мутации β -субъединицы рецептора, приводящие к снижению инсулинстимулированной рецепторной тирозинкиназы,
- мутации внеклеточного домена, также сопровождающиеся ингибированием тирозинкиназной активности;
- киназодефицитные мутации, сопровождающиеся снижением эндоцитоза инсулинрецепторного комплекса и нарушением обратной регуляции-”down – regulation”.
- киназодефицитные мутации, приводящие к инсулиновой резистентности.

В норме активность тирозинкиназы возрастает параллельно увеличению концентрации глюкозы в крови, в то время как у больных ИНЗСД ее активность снижена на 50 % и более [Аметов А.С. и др., 1995]. Установлено, что у больных ИНЗСД связывание инсулина с рецепторами снижается до 30 %, что обусловлено уменьшением числа рецепторов. Вследствие этого угнетается и захват глюкозы на периферии, поскольку уменьшается количество молекул белков - транспортеров глюкозы на внутренней поверхности клеточных мембран. В связи с этим, несмотря на наличие компенсаторной гиперинсулинемии, поступление глюкозы из печени увеличено, а эффективность захвата ее тканями снижается. Основное действие инсулина заключается в усилении транспорта глюкозы через мембрану клетки. Стимуляция инсулином приводит к увеличению скорости поступления глюкозы внутрь клетки в 20-40 раз, при этом транспорт глюкозы через мембрану клетки осуществляется белками-транспортерами. При стимуляции инсулином наблюдается увеличение в 5-10 раз содержания транспортных белков глюкозы в плазматических мембранах при одновременном уменьшении на 50-60% их содержания во внутриклеточном пуле. Требуемое количество энергии в виде АТФ необходимо в основном для активации инсулинового рецептора, а не для фосфорилирования белка-транспортера. Стимуляция транспорта глюкозы увеличивает потребление энергии в 20-30 раз, тогда как для перемещения транспортеров глюкозы требуется лишь незначительное ее количество.

Таким образом, состояние углеводного обмена определяется количеством рецепторов и их способностью связываться с инсулином. Так, в адипоцитах жировой ткани и гепатоцитах их количество составляет от 200 000 до 300 000 на 1 клетку, а в моноцитах и эритроцитах в 10 раз меньше.

Состояние рецепторов к инсулину варьиabelно в норме и при патологии. Количество инсулиновых рецепторов и их активность повышаются у здоровых людей вечером и ночью, снижаются утром, возрастают в фолликулярную фазу менструального цикла, при физической нагрузке, беременности, уменьшаются у пожилых людей. Снижение их активности происходит при ожирении, инсулиновой резистентности типа А и В, ацидозе, липоатрофическом диабете, циррозе печени, гиперкортицизме и других патологических состояниях. Увеличение количества рецепторов к инсулину с повышением их аффинности наблюдается при физической нагрузке, нервной анорексии, гипогликемии у новорожденных и детей, глюкокортикоидной недостаточности и после гипопизэктомии.

2.5. МЕТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Более 60% (натощак — до 80%) глюкозы, образующейся в печени, идет на обеспечение нормальной активности ЦНС, причем это количество остается неизменным не только при гипергликемии, но даже при диабетической коме. Потребление глюкозы ЦНС уменьшается лишь после того, как ее уровень в крови становится ниже 1,65 ммоль/л (30 мг%). Одним из наиболее важных физиологических условий функционирования нервной системы у млекопитающих, в том числе человека, является поддержание динамического баланса между синтезом и распадом АТФ. Нарушение обмена энергоемких субстратов с преобладанием катаболизма АТФ ведет к гибели нервных клеток. Механизмы адаптации нервной системы к условиям энергетического дефицита включают:

- использование запасов фосфокреатина для синтеза АТФ;
- подавление энергетически зависимых биологических процессов;
- усиление аэробного гликолиза для увеличения продукции АТФ в условиях достаточной оксигенации.

Энергетический метаболизм головного мозга, помимо прочего, включает в себя и ряд путей расщепления глюкозы до пирувата, окисление его в цикле трикарбоновых кислот Кребса с одновременным фосфорилированием АДФ в АТФ. Очевидно, что условием поддержания жизнедеятельности нейрона является постоянное, бесперебойное снабжение его кислородом и глюкозой, поскольку уровень метаболизма нервной ткани весьма высок,

а запасы кислорода и глюкозы в клетке незначительны [Верещагин Н.В. и др., 1993].

В механизмах поддержания оптимального уровня кислорода в нервной системе и других тканях участвует так называемая *реакция ауторегуляции*, модулирующая скорость регионального кровотока.

В условиях ишемии возникает не только дефицит кислорода, но и глюкозы, основным механизмом синтеза АТФ становится неэффективный анаэробный гликолиз. Как следствие, в нервных клетках накапливается лактат и развивается метаболический ацидоз, что приводит к нарушению их функций и даже гибели.

В физиологических условиях процессы энергетического метаболизма в телах нейронов и их отростках различны. Вследствие большой протяженности аксонов по сравнению с диаметром тела нервной клетки диффузия и аксоплазматический ток не играют решающей роли в поддержании энергетического баланса в нервных терминалях. Синтез и транспорт органелл и ферментов в аксоны происходит из тела нейрона, являющегося своеобразным «трофическим центром» клетки, синтез же АТФ осуществляется на месте. Роль шванновских клеток (леммоцитов) миелиновой оболочки аксона в его энергетическом метаболизме изучена недостаточно.

Глюкоза является основным субстратом энергетического метаболизма нервной ткани, причем ее поступление происходит путем диффузии и не регулируется инсулином.

Сам процесс генерации и проведения импульса не требует энергетических затрат, возникающие при этом потоки ионов натрия и калия направлены в сторону выравнивания их концентраций внутри и вне клетки. Нарушение энергетического метаболизма возникает при генерации и проведении повторных импульсов в результате включения механизмов активного транспорта ионов калия и натрия против градиента концентрации. 30-40 % АТФ в клетке используется для поддержания активности $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазы}$, осуществляющей транспорт ионов через мембрану клетки против градиента концентрации. Увеличение активности $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазы}$ улучшает утилизацию глюкозы для восстановления баланса АТФ/АДФ.

Нормальный механизм образования АТФ в аэробных условиях происходит при окислении свободных жирных кислот и глюкозы до ацетил-КоА, при этом входящие в их состав атомы водорода переносятся на никотинамидадениндинуклеотид (НАД) с образованием восстановленной формы НАД (НАД-Н). Окисление ацетил-КоА до двуокиси углерода в цикле Кребса также приводит к образованию НАД-Н; Основная его масса - образуется в митохондриях, в которых локализованы ферменты цикла трикарбоновых кислот и где происходит окисление жирных кислот. В присутствии кислорода НАД-Н

окисляется в цепи транспортеров электронов, при этом на каждый моль НАД-Н образуются 2-3 моля АТФ. В условиях нормального содержания кислорода в тканях и высоких запасов АТФ скорость распада гликогена и окисления глюкозы мала. Снижение концентрации кислорода, напротив, приводит к истощению АТФ в клетках, в результате чего распад гликогена и гликолиз активизируются [Foster D.W., 1997].

Регуляция гликолиза осуществляется ферментом фосфофруктокиназой, катализирующим превращение фруктозо-6-фосфата во фруктозо-1,6-дифосфат. В мышцах и других тканях главным ингибитором фермента является АТФ, а активатором - АМФ. В печени регулятором служит фруктозо-2,6-дифосфат; в мышцах, где этого метаболита мало, он не играет решающей роли. При его нормальной концентрации скорость гликолиза высока, а глюконеогенез заторможен. Концентрация фруктозо-2,6-дифосфата в печени при гипоксии снижается, метаболизм гепатоцитов при этом «сдвигается» в сторону глюконеогенеза. Эта адаптивная реакция способствует поглощению и утилизации лактата в том случае, когда ускоряется его образование вне печени. Нарушение тканевого дыхания в условиях гипоксии приводит к развитию лактацидотического состояния.

Глава 3. ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Диабетическая нейропатия — не только одно из наиболее часто встречающихся поздних осложнений сахарного диабета; но, к сожалению, наиболее поздно выявляемое и недостаточно эффективно поддающееся коррекции, у большинства больных (93-100 %) проявляющееся в форме дистальной полинейропатии. Сравнительно редко поражения нервной системы наблюдаются у детей, но с возрастом они встречаются все чаще, а при длительности заболевания более 5-7 лет клинические или субклинические проявления диабетической нейропатии обнаруживают почти у каждого пациента. Среди больных с диабетической нейропатией существенно преобладают мужчины, что принято связывать с фактором злоупотребления алкоголем. Проблема сочетания алкогольного и диабетического поражения нервной системы достаточно актуальна, поскольку употребление спиртных напитков вызывает у больного диабетом временное улучшение самочувствия в связи с развитием транзиторной гиперинсулинемии, что нередко становится причиной регулярной алкоголизации, а впоследствии - достаточно быстрого развития клинической картины хронического алкоголизма [Неретин В.Я. и др., 1996].

По мнению Р. J. Gates (1997), основными факторами риска развития нейропатии среди больных ИЗСД являются уровень гипергликемии, длительность заболевания, возраст больного. Гипергликемия, - несомненно, важный фактор, способствующий развитию ДН посредством многообразных обменных нарушений, которые она индуцирует. Однако убедительных доказательств ее прямой связи с ДН до сих пор не получено. Так, достижение стабильной нормогликемии не позволяет предотвратить прогрессирование ДН. Предполагают, что для развития ДН необходимым условием являются метаболические нарушения, а основой для их проявления служит генетическая предрасположенность. Обнаружение клинических и субклинических форм ДН одновременно с дебютом ИНЗСД или на стадии раннего нарушения углеводного обмена (РНУО) ставит под сомнение причинно-следственную связь между гипергликемией и ДН. У больных ИНЗСД важное значение в патогенезе имеют такие факторы, как артериальная гипертензия и нарушение обмена липидов.

3.1. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Диабетическая нейропатия (ДН) является следствием распространенного поражения нейронов и их отростков в центральной и периферической нервной системе, часто

необратимого, в силу нарушения при СД процессов регенерации. Патогенез ДН сложен и далеко не до конца ясен. При гистологическом исследовании обнаруживают признаки поражения всех отделов периферической нервной системы: уменьшение числа аксонов в стволах периферических нервов, повреждение как миелиновых, так и безмиелиновых волокон, причем дефекты в дистальных отделах нейронов существенно преобладают над проксимальными. Отмечается уменьшение количества клеток в спинномозговых ганглиях и передних рогах серого вещества спинного мозга. Наблюдаются очаги сегментарной демиелинизации и ремиелинизации первичного и вторичного характера, обусловленные аксональной дегенерацией. Характерны изменения сосудов и соединительнотканых образований нервных стволов в виде пролиферации и гипертрофии эндотелиальных клеток, истончения и удвоения базальной мембраны капилляров, увеличения числа запустевающих капилляров, уменьшения плотности эндоневрального капиллярного русла с наличием множества агрегатов форменных элементов крови, увеличения интерфасцикулярных пространств и отложений коллагена. Дегенеративные изменения обнаруживают и в клетках симпатических ганглиев. Демиелинизация, дегенерация и уменьшение числа аксонов отмечаются в белых преганглионарных волокнах вегетативных нервов.

Наиболее уязвимой частью нервной клетки при ДН является аксон. На начальных стадиях его поражения выявляются признаки дегенерации тонких безмиелиновых волокон, в дальнейшем присоединяются истончение миелинового слоя, расширение эндоневрального пространства, повреждение шванновских клеток (леммоцитов), формирование участков демиелинизации и ремиелинизации, и в конечном итоге наступает сморщивание аксона. Утолщение стенок эндоневральных капилляров вследствие удвоения базальной мембраны, пролиферация эндотелиальных клеток, пристеночное отложение фибрина приводят к сужению просвета сосудов. Отмечено, что количество «запустевших» капилляров в биоптатах нервов больных сахарным диабетом значительно выше, чем у здоровых лиц того же возраста, причем их число коррелирует с тяжестью поздних осложнений [Токмакова А.Ю., 1997; Dyck P.J. et al., 1985].

3.2. ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Чрезвычайный клинический полиморфизм ДН дает основание предполагать существование как минимум нескольких патобиохимических механизмов ее формирования, между которыми, очевидно существуют взаимосвязи, что подтверждается исследованиями последних лет. Теории патогенеза поздних осложнений сахарного диабета

сводятся к двум основным направлениям — метаболическому и сосудистому, при этом неоспоримый приоритет отдается нарушениям микроциркуляции — микроангиопатии.

3.2.1. МИКРОАНГИПАТИЯ

Одним из характерных проявлений современного течения СД стало развитие сосудистых поражений, не успевающих, как правило, сформироваться в “доинсулиновую эпоху”. Выраженность и значимость изменений сосудистой системы, часто определяющих течение и прогноз болезни, в свое время дали основание говорить о генерализованной капилляропатии при СД, а само заболевание называть обменно-сосудистым. Выражение «диабет начинается как болезнь обмена, а заканчивается как сосудистая патология» стало крылатым и не потеряло своей актуальности до сих пор (А.С.Ефимов А.С., 1989). В основе сосудистых изменений лежит диабетическая микроангиопатия (ДМАП). Изменения микрососудов имеют место у 80-100% больных СД. Они обнаруживаются практически во всех органах – конъюнктиве, легких, желудке, кишечнике, сердце, почках, нижних конечностях, отличаясь лишь неодновременностью их развития и некоторыми органными особенностями.

Предположение о существенной роли патологических изменений мелких сосудов, в том числе *vasa nervorum*, в повреждении нервной системы нашло подтверждение в работах многих исследователей. В препаратах нервов больных сахарным диабетом выявлены истончение стенок эндоневральных капилляров, отложение в них PAS-положительных веществ, нарушение структуры сосудистой стенки.

В патогенезе микроангиопатии большое значение придают накоплению липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в сосудистой стенке, активизации процессов перекисного окисления липидов с увеличением образования свободных радикалов, подавлению синтеза простаглицлина, обладающего антиагрегантным и сосудорасширяющим действием. Существенную роль играют нарушения нейрогенной регуляции микроциркуляторного кровотока, приводящие к спазму прекапилляров и сбросу крови по артериоловеноулярным анастомозам, минуя капиллярное кровообращение (что особенно актуально для развития диабетического поражения стоп). M.W.J. Ferguson и соавт. (1996) при исследовании биоптатов краев и дна диабетических язв стопы наблюдали изменения мелких сосудов: деструкцию внутренней эластической мембраны, гиперплазию интимы, фиброз меди, накопление в утолщенной стенке фибрина, коллагена, фибронектина, ламинина; в отдельных сосудах отмечалась полная окклюзия просвета с утолщением адвентиции. Преобладает точка зрения, что механизм возникновения диабетических мононейропатий, в

том числе и множественных, в большей степени сосудистый, чем метаболический. Об этом свидетельствует внезапное их развитие, как правило, у пожилых больных, страдающих ИНЗСД. Микроинфаркты, сопровождающиеся локальной демиелинизацией, обнаруживают при исследовании биопсийного материала глазодвигательного, седалищного, бедренного и других периферических нервов у больных СД.

В последнее время большой интерес в формировании сосудистых расстройств при СД вызывает механизм нарушения межклеточных взаимодействий, регулируемый системой цитокинов, что приводит к повреждению привычных клеточных коопераций, необходимых для нормального функционирования органов и тканей [М.А.Пальцев и соавт., 1995]. Показано, что продукты гликозилирования, связываясь с рецепторами лейкоцитов, эндотелиальных и мезангиальных клеток индуцируют связывание со своими контррецепторами на других клетках, вызывая присоединение клеток друг к другу (патологическое межклеточное взаимодействие). Это способствует локальному накоплению клеток, развитию стаза и тромбоза в сосудах, которые в зависимости от своего калибра приводят к полиорганным нарушениям [Т.В. Кочемасова, 2000].

В настоящее время приоритет нарушений микроциркуляции в генезе ДН, неоспоримый долгие годы, подвергнут сомнению. Б.Б.Салтыков и соавт. (1981, 1991) показали, что изменения подобные ДМАП встречаются не только у 82-89% больных с СД, но и у 33-38% лиц без СД (при ожирении, нарушении толерантности к глюкозе, артериальной гипертензии и др.). До сих пор клиническая значимость диабетической ДМАП в поражении нервной системы окончательно не доказана. R.A.Malik и соавт. (1989) обнаружили, что изменения микрососудов коррелируют с тяжестью ДН, но не с длительностью или качеством компенсации СД. Не существует данных, позволяющих полностью исключить вторичное нейрогенное поражение эндоневральных микрососудов. Исследования, проведенные R.Tilton показали повышенную проницаемость сосудистой стенки для белков при СД и артериальной гипертензии, в большей степени - при их сочетании. Подобные изменения наблюдались в тканях глаза, аорты, почек (наиболее подверженных поздним осложнениям СД), однако микрососуды скелетных мышц, сердца и мозга при этом оставались интактны, очевидно, в силу каких-то тканевых особенностей, которые пока неизвестны [О.В.Удовиченко и соавт., 2001]. Тем не менее, теория об эндоневральной ишемии как о важнейшей причине развития ДН, наиболее распространена.

3.2.2. ТКАНЕВАЯ ГИПОКСИЯ

В ряде исследований показана роль в патогенезе диабетической нейропатии ишемической гипоксии нервов, развитие которой во многом определяется прогрессирующим микроангиопатии. R.R.Tuck и соавт. (1984) показали, что через 4 мес от начала развития экспериментального диабета эндоневральный кровоток снижается более чем на 30 %; пропорционально ему убывают парциальное давление кислорода и сосудистая резистентность. При этом в нервных клетках снижается концентрация фосфокреатина, возрастает содержание лактата, и даже насыщение кислородом ишемизированной ткани не способно нормализовать истощенный эндоневральный запас энергоемких соединений.

Энергетический метаболизм периферических нервов уникален. Потребность в кислороде периферического нерва крысы в 10 раз меньше, чем потребность ткани мозга, в то время как энергетические запасы в них существенно не различаются. При максимальной функциональной активности нейронов головного мозга местное потребление энергоемких субстратов и кислорода в них увеличивается в несколько раз, при аналогичном напряжении периферических нервов - менее чем вдвое. Такая особенность обуславливает длительную сохранность и активность периферических нервов в анаэробных условиях. Повышенной их выживаемости, очевидно, способствует особенность строения эндоневральных капилляров, просвет которых соответствует диаметру эритроцитов в отличие от других тканей, где он имеет существенно меньший размер. Очевидно, что эффективность микроциркуляции во многом зависит от эластичности и деформируемости красных кровяных телец.

3.2.3. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

В настоящее время наряду с сосудистой существует несколько метаболических патогенетических концепций ДН. Признавая патогенетическую значимость нарушений эндоневрального кровотока, нельзя недооценивать важность метаболических сдвигов в формировании поздних осложнений сахарного диабета. В клинике и на различных экспериментальных моделях показано, что риск их развития, включая нейропатию, проявляющуюся снижением скорости проведения импульсов по нервам, нефропатию с клубочковой гиперfiltrацией и ретинопатию с нарушением функции зрения по мере увеличения длительности и тяжести гипергликемии.

В периферических нервах при диабете запасы глюкозы, фруктозы и гликогена в 5-15 раз превышают нормальные, несмотря на то, что интенсивность кровотока и обеспечение кислородом снижены в среднем вдвое. Комбинация низкой энергетической потребности, избыточных запасов энергетических веществ и хронической гипоксии обеспечивает определенную резистентность нервов к ишемии [Low P.A. et al., 1997]. С другой стороны, при прогрессирующем увеличении степени ишемизации интенсивность процесса дегенерации нервных волокон у этой категории больных значительно выше, чем у больных, не страдающих сахарным диабетом. Это объясняется крайней неэффективностью анаэробного гликолиза, при котором в результате распада 1 молекулы глюкозы образуется лишь 2 молекулы АТФ, в то время как при аэробном гликолизе - 38. Периферические нервы при диабете, таким образом, оказываются более уязвимыми к дефициту макроэргов, чем у здоровых лиц.

Избыток внутриклеточной и внеклеточной глюкозы запускает целый каскад патологических метаболических механизмов, приводящих к развитию тканевых и органных повреждений, в том числе – развитию диабетической нейропатии, и определяемых в настоящее время как механизмы глюкозотоксичности.

В условиях относительного или абсолютного дефицита инсулина и возникающей вследствие этого гипергликемии происходит функциональное истощение активности ферментов, необходимых для оксидативного окисления глюкозы, прежде всего – пируватдегидрогеназы. В результате активизируются альтернативные пути ее метаболизма увеличивается поток глюкозы через полиоловый, гексозаминовый, пентозный пути ее обмена.

3.2.3.1. ПОЛИОЛОВЫЙ ШУНТ

Одной из первых попыток объяснить повреждающее действие глюкозотоксичности на клетку была гипотеза, объясняющая патогенез диабетических осложнений как следствие активации полиолового шунта. Полиоловый шунт (рис. 9) – альтернативный негликолитический путь утилизации глюкозы в котором под действием фермента альдозоредуктазы из глюкозы синтезируется сорбитол. В свою очередь из сорбитола при участии сорбитолдегидрогеназы образуется фруктоза. Сорбитол и фруктоза, обладая высокой осмотической активностью, при их избытке способствуют чрезмерной клеточной гидратации. В нормальных условиях подобное превращение, осуществляемое в большинстве тканей, претерпевает лишь 1—2 % внутриклеточной глюкозы, в условиях нормального содержания глюкозы полиоловый путь служит для восстановления альдегидов в алкоголе. В условиях же гипергликемии синтез сорбитола из глюкозы повышается в 7—10 раз.

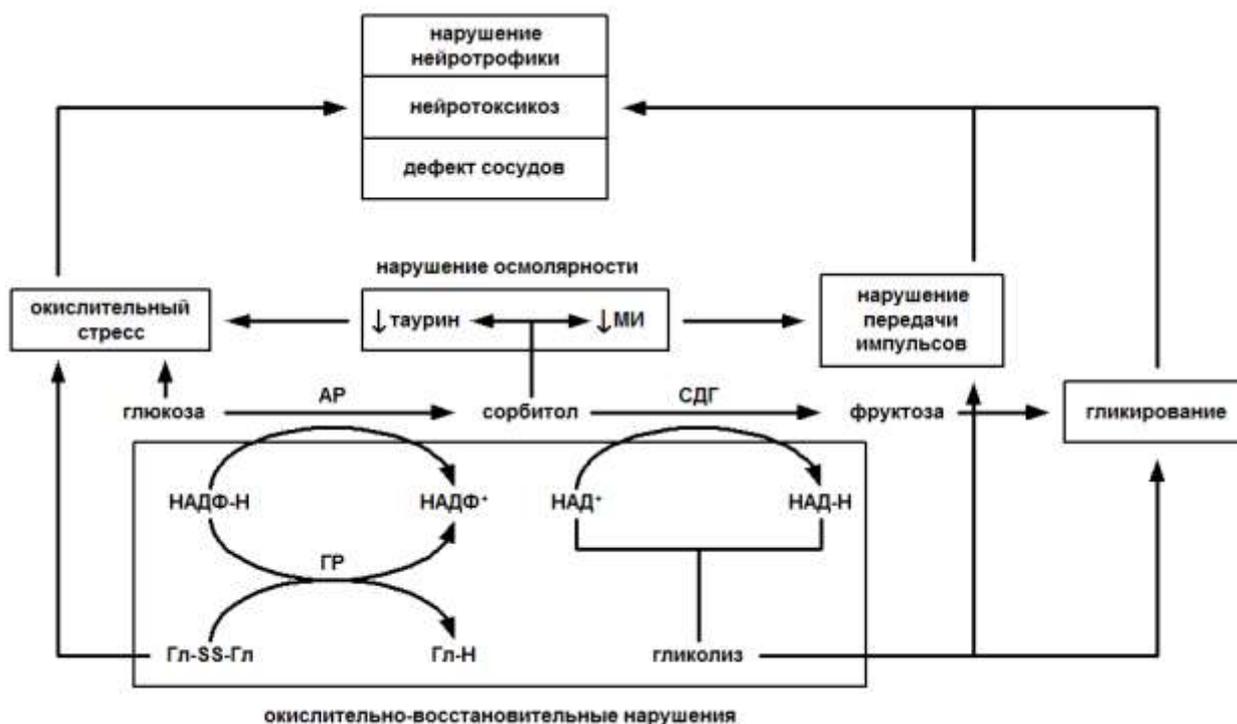


Рис. 9. Гипотетическая схема воздействия полиолового шунта на окислительно-восстановительные процессы, гликолиз, процессы обмена миоинозитола (МИ) и таурина, осмотические процессы [по Greene D.A. et al., 1997]

Активизация полиолового шунта вызывает целый ряд побочных метаболических эффектов:

- Особенность полиолового пути метаболизма глюкозы заключается в том, что при превращении глюкозы в сорбитол потребляется большое количество восстановленной формы НАДФ (НАДФН), необходимого для восстановления одного из ключевых компонентов антирадикальной защиты клетки восстановленного глутатиона. Превращение глутатиона из восстановленной (Гл-Н) в окисленную форму (Гл-SS-Н) сочетается с истощением эндогенного антиоксиданта - таурина в результате чего создаются условия для активации процессов свободнорадикального окисления - оксидативного стресса.
- Процесс превращения сорбитола во фруктозу сопровождается увеличением соотношения НАДН / НАД⁺. Данное состояние получило название «редуктивный стресс», или «гипергликемическая псевдогипоксия», поскольку аналогичные изменения возникают при развитии тканевой гипоксии [G., Pugliese и соавт., 1991].
- При повышении концентрации НАДН активируется реакция, в ходе которой образуется большое количество глицеральдегид-3-фосфата, являющегося предшественником метилглиоксаля (в дальнейшем участвует в формировании продуктов гликирования) и диацилглицерола (эндогенного активатора

протеинкиназы С).

- Гликолитические нарушения и накопление фруктозы способствуют неэнзиматическому гликированию, активность которого при участии фруктозы в несколько раз выше, чем при участии глюкозы.
- Активация полиолового пути обмена глюкозы сопровождается снижением внутриклеточного уровня миоинозитола, истощение запасов которого в сочетании с нарушением процессов гликолиза приводят к прекращению передачи нервных импульсов.
- Накопление сорбитола в эндотелии ведет к микроангиопатическим осложнениям.
- Другие негативные последствия активации полиолового шунта проявляются нарушением обмена фосфоинозитидов, снижением уровня кальция, что способствует развитию сосудистой дисфункции [R.L. Engerman и соавт., 1994].

Все это вызывает вторичные сосудистые расстройства, нарушение нейротрофики и периферический нейротоксикоз. Физиологическая роль полиолового шунта до конца не изучена. Считается, что в мозговом веществе почек и в нервных клетках он способствует поддержанию осмотического баланса. При достижении нормогликемии на фоне инсулинотерапии у больных диабетом концентрация интранейрональной глюкозы, сорбитола и фруктозы нормализуется.

В прошлые годы большое значение придавалось осмотическому стрессу: считалось, что накопление сорбитола приводит к набуханию шванновских клеток, а затем к их гибели. В настоящее время установлено, что микромолярные концентрации сорбитола не могут вызвать выраженные осмотические сдвиги. В то же время отмечено снижение уровня эндоневрального кровотока, накопление сорбитола и глюкозы при активации полиолового шунта, что способствует гипоксии нервов. Одновременно развиваются нарушение соотношения НАД⁺/НАД-Н в цитоплазме клеток («псевдогипоксия»), активности протеинкиназы, снижение уровня глутатиона и антиоксидантов, уменьшение продукции окиси азота (NO), увеличение гликозилирования. Предполагается, что снижение синтеза NO - короткоживущего эндотелиального релаксирующего фактора, и является причиной нарушения микроциркуляции в питающих нервы сосудах [Токмакова А.Ю., 1997]. Прямым доказательством роли полиолового шунта в патогенезе диабетической нейропатии является положительный эффект от применения ингибиторов альдозоредуктазы.

Ингибиторы альдозоредуктазы снижают накопление сорбитола в нервных клетках. По данным метаанализа рандомизированных клинических исследований, посвященных оценке эффективности ингибиторов альдозоредуктазы по сравнению с

плацебо, было отмечено уменьшение задержки проведения возбуждения по двигательным волокнам срединного нерва, однако по двигательным волокнам малоберцового и чувствительным волокнам срединного и икроножного нервов скорость проведения не изменялась. При использовании этих препаратов уменьшается выраженность периферических парезов, однако они никак не влияют на вегетативные и чувствительные расстройства. Имеются данные о том, что препараты этой группы вызывают значительное количество побочных эффектов, однако они весьма противоречивы [Nicolucci A., 1996].

Для сравнения отметим, что ужесточение контроля уровня гликемии не приводит к увеличению скорости проведения возбуждения по периферическим нервам в сроки менее 8 мес.

3.2.3.2. ДРУГИЕ АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ

Как уже было отмечено, в условиях гипергликемии увеличивается поток глюкозы через полиоловый, гексозаминовый, пентозный и гликолитический пути обмена. В результате этого возрастает образование веществ – активаторов протеинкиназы С (триозофосфатов и диацилглицерола). Вследствии повышения активности отдельных изоформ протеинкиназы С происходит значительная активация множественных патологических биохимических и метаболических процессов, ведущих к развитию сосудистой дисфункции. Активаторами протеинкиназы С являются также конечные продукты гликирования [Scivittaro V. и соавт., 2000].

Одной из гипотез, объясняющих развитие диабетических осложнений, с точки зрения глюкозотоксичности стала гипотеза активации гексозаминового пути. Повышение активности этого альтернативного пути метаболизма глюкозы связано с образованием большого количества фруктозо-6-фосфата (Ф-6-Ф) в условиях нарушения гликолитического процесса. Образующийся в избытке Ф-6-Ф в свою очередь активирует фермент глюкозамино-фруктозо-амидотрансферазу, катализирующий его превращение в гексозамины, повышение тканевого уровня которых ведет к транслокации отдельных изоэнзимов протеинкиназы С (α , β , ϵ), экспрессии ряда цитокинов, в частности трансформирующего фактора роста β_1 , ингибитора активатора плазминогена 1-го типа. Все это оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов и способствует развитию сосудистой дисфункции [Filippis A., 1997]. Кроме того избыточное накопление гексозаминов может приводить к нарушению транспорта и утилизации глюкозы, опосредованно через протеинкиназу С и подавление транслокации глюкозных транспортеров (в частности GLUT-4) на поверхности мембран, что поддерживает порочный круг метаболических расстройств, составляющих основу патогенеза хронических осложнений диабета [Hammes H.P., 2003].

3.2.3.3. ДЕФИЦИТ МИОИНОЗИТОЛА

Важную роль в патогенезе диабетической нейропатии отводят снижению в условиях гипергликемии внутринейронного транспорта *миоинозитола*, что считается основной причиной угнетения активности тканевой $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазы}$. Из миоинозитола синтезируется фосфоинозитол, который является регулятором активности этого фермента. Таким образом, возникает «порочный круг»: недостаток миоинозитола приводит к снижению активности $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазы}$, которая необходима для транспорта миоинозитола в клетку. В результате постепенно нарастает концентрация внутриклеточного натрия (основная причина снижения скорости проведения импульса по миелиновым волокнам). Следствием этих процессов являются устойчивое снижение уровня утилизации энергии клеткой, угнетение анаболических процессов, структурное изменение нейронов, снижение скорости проведения импульсов по нервным волокнам.

3.2.3.4. ГЛИКИРОВАНИЕ БЕЛКОВ

Среди метаболических нарушений, определяющих поражение нервной системы при сахарном диабете, следует отметить гликирование белков. Гликирование — это реакция конденсации между альдегидной группой углевода (глюкоза, фруктоза и др.) и аминогруппой (наиболее часто лизина). Ее суть заключается в том, что при высокой концентрации глюкозы она неэнзиматическим путем связывается с аминогруппами белков, в результате чего изменяются их структура и функция. В тех случаях, когда в реакции участвует лишь глюкоза, применяется термин «гликозилирование». Следует отметить, что гликирование при участии фруктозы, в избытке образующейся в полиоловом шунте, происходит в 10-15 раз активнее, чем гликозилирование. В условиях повышенного потока субстратов (глюкоза, фруктоза, триозофосфаты) и при несостоятельности механизмов детоксикации (сниженный уровень восстановленного глутатиона, восстановленной формы НАДФ) в избытке образуются карбонильные предшественники, вступающие в реакции с аминогруппами белков, липидов, нуклеиновых кислот с формированием конечных продуктов гликирования. В современной литературе эта последовательность реакций обозначена как карбонильный стресс. В процессе гликирования модификации подвергаются не только белки, находящиеся в системе циркуляции, но и структурные белки. При этом между белковыми молекулами возникают перекрестные сшивки, что непосредственно нарушает структуру и функцию клеток, а также их взаимодействие с компонентами базальной мембраны и другими клетками и белками, находящимися в системе циркуляции. При взаимодействии продуктов гликирования с рецепторами на различных типах клеток увеличивается продукция цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α , интерлейкинов-1 и -6,

молекул адгезии, факторов роста, которые непосредственно, а также посредством других механизмов нарушают функцию сосудистого эндотелия и способствуют возникновению сосудистых поражений. Экспериментально доказано, что подавление процессов гликирования предотвращает развитие диабетических осложнений у животных. В настоящее время из препаратов, способных подавлять формирование конечных продуктов гликирования, известен только амингуанидин. Экспериментально доказана его способность предотвращать и задерживать развитие ретинопатии и нефропатии, однако клинические исследования не подтвердили его эффективность как препарата, способного предупредить возникновение и прогрессирование сосудистых осложнений у больных диабетом. Возможно, это объясняется тем, что амингуанидин блокирует только отдельные звенья в механизмах формирования продуктов гликирования, не влияя существенно на весь процесс [В.Г.Науменко, 2007].

В результате соединения глюкозы с N-концевой аминогруппой В-цепи молекулы гемоглобина А образуется устойчивый комплекс, получивший название **гликозилированный гемоглобин (A_{1C})**, который практически не разрушается и присутствует в эритроцитах в течение всего периода их жизни (в среднем 90 дней). Сродство гемоглобина A_{1C} к кислороду значительно снижено, вследствие чего нарушается его транспорт на периферию, и возникает тканевая гипоксия. Исследование содержания A_{1C} в плазме крови больных диабетом широко применяется в клинической практике для контроля эффективности гипогликемизирующей терапии. Преимущества метода заключается в возможности оценки состояния углеводного обмена в течение предшествующих 3 месяцев (период жизни эритроцита).

Включение глюкозы в белки сыворотки крови, клеточных мембран, липопротеидов, коллагена больных диабетом не только приводит к нарушению функциональной активности клеток, но и к образованию аутоантител к белкам сосудистых стенок, что является существенным патогенетическим звеном микроангиопатии. Важным фактором патогенеза диабетической нейропатии является гликирование миелина, вследствие чего возникают демиелинизация и нарушение проводимости нервных волокон. Гликозилирование альдозоредуктазы приводит к повышению ее активности и увеличению образования сорбитола [De Los Rios M.G., 1999].

3.2.3.5. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

В последние годы **окислительный стресс** рассматривают как один из наиболее значимых факторов развития поздних осложнений диабета вследствие значительного повышения концентрации свободных радикалов (рис. 10).

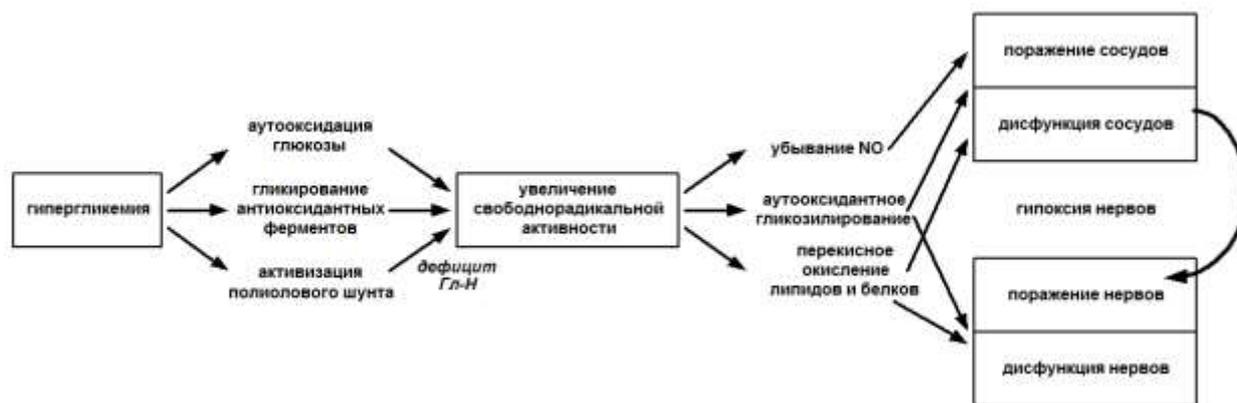


Рис. 10. Потенциальные механизмы, ответственные за увеличение продукции свободных радикалов и развитие окислительного стресса, ведущего к нарушению микроциркуляции и функции нервов при диабете [по P.S.Van Dam, B.Bravenboer, 1997].

Теория окислительного стресса наиболее полно с позиции глюкозотоксичности объясняет взаимосвязь между гипергликемией и другими метаболическими расстройствами, инициирующими различные механизмы клеточных повреждений и патогенез диабетических осложнений. На фоне гипергликемии резко возрастает внутриклеточный обмен глюкозы, что сопряжено с увеличением тока электронов в дыхательной цепи митохондрий и увеличением протонного градиента. В этих условиях существенно повышается возможность образования свободнорадикальных форм кислорода, в частности супероксида, основным источником которого является пируват, возникающий в процессе гликолиза и в избытке поступающий в митохондрии. При повышении продукции супероксида активируются другие повреждающие механизмы: увеличивается обмен глюкозы через полиоловый путь, активируются процессы гликирования, повышается активность протеинкиназы C, синтез гексозаминов.

Свободные радикалы, присутствующие в очень небольших количествах в нормальных клетках, при увеличении концентрации могут активизировать перекисное окисление липидов клеточных мембран, ДНК и белков, что ведет к нарушению гомеостаза и функции клеток.

Образование свободных радикалов (перекись водорода H_2O_2 , супероксидный анион O_2^- , гидроксилы OH^- , пероксинитрит $ONOO$ и др.) в норме ограничивается такими биологическими «мусорщиками», как каталаза, глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, витамин E, восстановленный глутатион. При гипергликемии нарушается соотношение про- и антиоксидантов, что приводит к возрастанию концентрации свободных радикалов в клетках.

Накопление перекисных продуктов в условиях гипергликемии приводит к взаимодействию глюкозы с аминокеттогруппами белков, усилению их гликозилирования и окисления (аутооксидантное гликирование). Неэнзиматическое гликирование ферментов

антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза) приводит к снижению их активности и даже полной инактивации, что вторично способствует возрастанию концентрации свободных радикалов. Активизация полиолового шунта является дополнительным фактором, поддерживающим окислительный стресс при сахарном диабете.

Концентрация ферментов антиоксидантной защиты в периферических нервах человека и животных в 10 и более раз ниже, чем в веществе мозга или печени. Это является предрасполагающим фактором к перекисному окислению липидов, активизирующемуся в нервных волокнах при диабете.

3.2.3.6. ДЕФИЦИТ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО РЕЛАКСИРУЮЩЕГО ФАКТОРА

Изменения эндоневральных капилляров, ослабление эндоневрального кровотока и гипоксические изменения нервов постоянно обнаруживают у больных сахарным диабетом и у животных с экспериментальным диабетом. Выявлена важная роль окислительного стресса в поражении стенок кровеносных сосудов. Более того, обнаружено, что нарушение пролиферации клеток эндотелия, возникающее при гипергликемии, может быть предупреждено введением антиоксидантов.

Интенсивно изучается роль изменения обмена NO в патогенезе диабетической нейропатии. В частности, нарушению его образования придается большое значение в развитии эректильной дисфункции, нередко наблюдающейся у мужчин, больных сахарным диабетом. Образование эндотелиального релаксирующего фактора NO под воздействием нитроксидсинтазы зависит от НАДФ-Н, причем увеличение концентрации восстановленного глутатиона стимулирует активность этого фермента. Снижение концентрации НАДФ-Н и восстановленного глутатиона вследствие активизации полиолового шунта при диабете может привести к нарушению синтеза NO. Кислород нейтрализует сосудорасширяющее действие NO, одновременно активизируя образование высокотоксичного радикала ONOO (пероксинитрит). Уменьшение синтеза и увеличение разрушения NO при диабете способствуют снижению эндоневральной микроциркуляции и нарушению функции нервов. В экспериментах на животных обнаружен положительный эффект донора NO - изосорбита нитрата на скорость проведения возбуждения и эндоневральный кровоток у животных с диабетом. Липофильный антиоксидант α -токоферол, связывающий радикалы OH, предупреждает снижение скорости проведения и эндоневрального кровотока у животных с экспериментальным диабетом; эффективны и другие антиоксиданты. Отмечено, что антиоксидантная терапия токоферолом у больных сахарным диабетом улучшает метаболизм глюкозы и липидов, снижает гликозилирование белков и выраженность окислительного стресса. У больных атеросклерозом

антиоксиданты существенно снижают агрегацию тромбоцитов и вязкость крови. Все это указывает на роль свободнорадикального окисления в развитии сердечнососудистых нарушений при сахарном диабете. В последние годы появляются сообщения о существенной роли NO в развитии и других нейродегенеративных заболеваний [Van Dam P.S., Bravenboer B., 1997].

У лиц с повышенным артериальным давлением вне зависимости от наличия или отсутствия диабета нарушена эндотелийзависимая релаксация сосудов. Сниженная продукция NO или повышенное образование супероксидного аниона может быть причиной развития артериального спазма, который является важным патогенетическим механизмом развития артериальной гипертензии у больных диабетом. Нарушение сосудистого тонуса в сочетании с повышением вязкости крови предрасполагает к развитию окклюзирующих заболеваний сосудов [Giugliano D. et al., 1995].

3.2.3.7. ДЕФИЦИТ АНТИОКСИДАНТОВ И α -ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ

Как было показано, большинство патологических метаболических процессов, запускаемых гипергликемией и глюкозотоксичностью при сахарном диабете, потенцируют развитие оксидативного стресса и истощение системы антиоксидантной защиты. В последние годы все большее внимание клиницистов привлекает α -липоевая кислота (АЛК), как мощный высоко эффективный естественный антиоксидат с высокой биодоступностью, запасы которого в организме в значительной степени снижаются в условиях лавинообразно нарастающего оксидативного стресса.

АЛК является природной простатической группой в α -кетокислотном дегидрогеназном комплексе митохондрий и играет одну из основных ролей в метаболизме. Это кофермент, участвующий в каталитических реакциях переноса атомов водорода и ацильных групп. Уникальные физико-химические свойства АЛК делают ее сильной и реактивной биологической молекулой, которая незаменима для ряда биохимических реакций, необходимых для окислительного метаболизма и модуляции функций клеток.

С развитием современных представлений об «окислительном стрессе» и перекисном окислении липидов (ПОЛ) как об универсальном патогенетическом механизме повреждения клеток и тканей связано формирование новых подходов в лечении заболеваний дисметаболической природы, в частности, с использованием антиоксидантов. Выдающийся ученый-исследователь антиоксидантов Лестер Пакер, изучая терапевтические возможности АЛК, назвал ее «антиоксидантом в квадрате». Уникальность АЛК состоит в том, что являясь антиоксидантом, она обладает способностью растворяться как в жирах, так и в воде и функционировать как на мембране

клетки, так и в цитоплазме. В организме АЛК конвертируется в свою сокращенную форму, называемую дигидролипоевая кислота, которая даже более эффективна, отдавая свои электроны, чем АЛК. Ни один среди других природных антиоксидантов, таких, как витамины А, С и Е не имеет многофункциональности АЛК. Обладая способностью защищать от свободных радикалов, витамины сами могут приобретать свойства свободных радикалов, когда теряют свои электроны. АЛК не только способна отдавать свой электрон, но и заимствовать электроны у других антиоксидантов, в этом ее существенное преимущество. Антиоксидантный эффект АЛК обусловлен наличием двух тиоловых групп в молекуле, а также способностью связывать молекулы радикалов и свободное тканевое железо (предотвращая его участие в ПОЛ). Получены доказательства того, что АЛК не только обладает самостоятельным антиоксидантным потенциалом, но и обеспечивает мощную поддержку работы других антиоксидантных звеньев в организме. В этом отношении ее протективное действие тесно связано с гомеостазом в системе глутатиона и убихинона. Интерес к препаратам АЛК не случаен. Гепатопротекторное, гиполлипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие альфа-липоевой кислоты, способность улучшать трофику нейронов, уникальные антиоксидантные свойства позволяют влиять не только на симптомы ряда заболеваний, но и на их патогенез [Л.Н. Залялютдинова., 2009].

Многочисленными исследованиями было показано позитивное влияние АЛК на процессы, обусловленные глюкозотоксичностью при сахарном диабете. Многие ферментные ансамбли системы антиоксидантной защиты, используют АЛК в качестве донора водорода. в том числе – глутатион-редуктаза. По данным экспериментальных исследований и клинических испытаний, проведенных в последние 5 лет с использованием больших доз АЛК, были получены новые данные о ее роли в лечении инсулинорезистентности и диабетической полинейропатии. Так, у пациентов с сахарным диабетом Jacob с соавт. показал, что назначение АЛК (100 мг в/в) увеличивало инсулинозависимую утилизацию глюкозы всем телом на 59%. Было высказано предположение, о том, что АЛК является антиоксидантом, защищающим сульфгидридные группы системы транспортеров глюкозы (Glut-1 и Glut-4). 10-дневное перфузионное введение 500 мг АЛК привели к значительному повышению инсулинозависимой утилизации глюкозы (30%) и увеличению индекса инсулиночувствительности у больных сахарным диабетом 2 типа.

Экспериментально установлено, что ингибиторы альдозоредуктазы, определяющие активность полиолового шунта, обладают благоприятным действием на развитие катаракты, нефропатии и нейропатии у экспериментальных грызунов с сахарным

диабетом. Ингибирующее влияние на активность альдозоредуктазы отмечена у АЛК, которая подавляла активность альдозоредуктазы, активированной гипергликемией, в хрусталике крыс.

Комплекс липоатов (АЛК, дигидролипоевая кислота) представляет собой систему очистки от потенциальных свободных пероксильных радикалов. Исследовалось влияние АЛК на активность глутатиона в различных *in vitro* и *in vivo* системах (человеческие клеточные линии Т-лимфоцитов, эритроцитов человека и периферических лимфоцитов крови). В результате показано, что назначение АЛК приводит к увеличению клеточного уровня глутатиона на 30-70 %. Увеличение тканевого уровня глутатиона в легких, печени и почках с одновременным улучшением выживаемости после облучения всего тела отмечалось у крыс через 11 дней после интраперитонеального введения липоевой кислоты.

Как было показано Racker и соавторами, АЛК может предотвращать гликирование белков, что приводит к дозо-зависимой нормализации кровотока в нервной системе при экспериментальной диабетической нейропатии. Эти эффекты АЛК, очевидно, лежат в основе ее лечебного действия при диабетической нейропатии.

3.2.3.8. РОЛЬ НЕЙРОТРОФИНОВ

Существенное значение в патогенезе диабетической нейропатии придается нейротрофинам. Нейротрофины - семейство регуляторных белков нервной ткани, которые синтезируются нейронами, клетками глии и микроглии, обеспечивают нейротрофическую поддержку, способствуя пролиферации, дифференцировке и поддержанию жизнеспособности и функционирования периферических и центральных нейронов. Нейротрофины действуют локально в месте высвобождения и особенно интенсивно индуцируют ветвление дендритов и рост аксонов (спрутинг) в направлении клеток-мишеней. Синаптический спрутинг, обеспечивающий "усиление" существующих нейрональных токов и образование новых полисинаптических связей, обуславливает пластичность нейрональной ткани и формирует механизмы, участвующие в восстановлении нарушенных неврологических функций нейронов [Vibel M. и соавт., 2000]. К нейротрофическим факторам впервые были отнесены вещества, способствующие развитию нервной ткани *in vitro*. Многие годы считалось, что ростовой фактор нейронов (NGF) и родственные ему пептиды играют важную роль в формировании эмбриональной нервной ткани, в развитии нервной системы в перинатальном периоде, а также при восстановлении после аксонального поражения, но не имеют значения у здоровых взрослых [Tomlinson D.R. et al., 1997]. Дальнейшие исследования показали, что NGF оказывает существенное влияние на экспрессию нейропептидов, в частности субстанции

Р. Частичное снижение образования NGF приводит к пропорциональному снижению высвобождения нейропептидов в нервной системе взрослых, что в свою очередь вызывает серьезные нарушения синтеза жизненно важных компонентов аксоплазмы, аксональной дегенерации и даже апоптозу (запрограммированная гибель нейронов). В настоящее время NGF рассматривают как модулятор нервных волокон, проводящих ноцицептивную чувствительность, как жизненно важный нейротрофический фактор, без поддержания базального уровня которого сенсорные нейроны существовать не могут.

Семейство нейротрофических факторов в настоящее время включает NGF, мозгоспецифический нейротрофический фактор (BDNF), нейротрофин-3 (NT-3), нейротрофин-4/5 (NT-4/5). Нейротрофины воздействуют на метаболизм нейронов посредством связывания со специфическими trk-рецепторами. В С-волокнах и норадренергических симпатических нейронах имеются trkA-рецепторы, чувствительные к NGF, в миелиновых волокнах сенсорных нейронов — trkC, чувствительные к NT-3; мотонейроны содержат рецепторы trkB и trkC, чувствительные к BDNF и NT-3.

В эксперименте на животных обнаружено значительное снижение концентрации NGF и числа высокоаффинных рецепторов к нему в сенсорных нейронах, чувствительных к NGF, а также снижение аксонального транспорта и выработки других нейропептидов у животных с экспериментальным диабетом. Сходные результаты получены и у больных сахарным диабетом [Anand P., 1996; Tomlinson D.R. et al., 1996, 1997]. Очевидно, что снижение выработки нейтрофинов и чувствительности к ним имеет существенное значение в развитии сенсорных нарушений при диабете.

3.2.3.9. ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Заинтересованность иммунных механизмов в генезе ДН предполагалась на протяжении многих лет. В ходе исследований было выявлено, что сыворотка пациентов с СД 2, имеющих нейропатию содержит аутоиммунный иммуноглобулин, который вызывает комплемент-независимый, кальций-зависимый апоптоз нейронов [J.M.Steel et al., 1987]. Уровень экспрессии этих цитотоксичных факторов ассоциируется с тяжестью нейропатии и с типом нейронального повреждения. Таким образом, предположено, что данные цитотоксичные факторы могут вносить свой вклад в развитие диабетической нейропатии, совместно с гипергликемией, повреждая сенсорные и автономные нейроны [M.Polydefkis et al., 2001].

В последние годы особое внимание в патогенезе диабетических нейропатий уделяется аутоиммунным механизмам. Подтверждено наличие у больных СД 1 органоспецифических, комплементфиксирующих аутоантител к антигенам мозгового слоя надпочечников и ганглиям симпатической нервной системы. Обнаружены антитела к

отрицательно заряженным фосфолипидам, которые являются составной частью нервных клеток, а также к ганглиозидам, наличие которых коррелирует со степенью выраженности ортостатической гипотонии. Особое значение придается и антителам к инсулину, которые имеют перекрестную реакцию к фактору роста нервов. Аутоиммунность, наблюдаемая при ИЗД, может, таким образом, быть причиной недостаточности фактора роста нервов. Как показали исследования, фактор роста нервов селективно индуцирует тирозин гидроксилазу и дофамин- β -гидроксилазу, необходимые для нормальной функции волокон симпатических нервов. Кроме того, фактор роста нервов необходим для экспрессии вещества P и кальцитонинподобного пептида в нейронах. Нейтрализация фактора роста нервов антителами к инсулину, возможно, и является дополнительной причиной тяжести и быстрого прогрессирования диабетической нейропатии при ИЗД. Инсулин также является нейротропным фактором и это действие он оказывает как непосредственно, так и через инсулиноподобные факторы роста (ИРФ) I и II и другие факторы роста, в частности, фактор роста нервов [Балаболкин М.И., Креминская В.М.].

3.2.3.10. РОЛЬ С-ПЕПТИДА

Некоторые исследователи рассматривают снижение соотношения инсулин / С-пептид в качестве возможного патогенетического пути развития ДН. В экспериментах было показано, что С-пептид обладает многочисленными физиологическими эффектами. В частности, было обнаружено его непосредственное влияние на активность Na/K-АТФазы, эндотелиальной NO-синтетазы, экспрессию нейротрофных факторов, регулирование молекулярных механизмов, лежащих в основе дегенерации нервов у пациентов с СД 1, влияние на взаимодействие факторов транскрипции с ДНК и влияние на явления апоптоза [М.А. Cotter et al., 2003]. В исследовании, проведенном у пациентов с СД 1, на протяжении 12 недель получавших подкожные инъекции С-пептида, было выявлено значимое улучшение скорости проведения импульса по чувствительным волокнам икроножного нерва, улучшение вибрационной чувствительности, без изменений температурной чувствительности. Тем ни менее, окончательно роль С-пептида в лечении ДН при СД 2 не определена, требуется проведение дополнительных исследований.

3.2.4. МАКРОАНГИОПАТИЯ

Если нарушение микроциркуляции играет существенную роль в развитии хронических поражений центральной и периферической нервной системы, то ведущей причиной ургентной цереброваскулярной, сердечнососудистой патологии, а также окклюзии периферических сосудов являются расстройства кровообращения в крупных

сосудах. Установлено, что у больных сахарным диабетом рано развивается генерализованный атеросклероз.

Сердечнососудистые осложнения встречаются значительно чаще микроваскулярных и являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД 2. Относительный риск сердечнососудистой смерти у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе повышен на 30%, у больных с нераспознанным СД 2 – на 80% и у больных с распознанным СД 2 относительный риск увеличен в 2,8 раза в сравнении с лицами, имеющими нормальную толерантность к глюкозе [Laakso M.,1995].

Инсульт, инфаркт миокарда и окклюзирующие поражения сосудов конечностей, обусловленные атеросклерозом, являются наиболее значимыми инвалидизирующими, а порой и витальными осложнениями у больных ИНЗСД. Клинические исследования последних лет показали, что интенсивное лечение артериальной гипертензии, липидных нарушений и контроль гипергликемии значительно улучшает здоровье больных СД 2. В исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), в котором оценивались сердечнососудистые факторы риска при СД 2, было показано, что потенциально модифицируемыми факторами риска являются низкий уровень ЛПВП, повышение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), артериальная гипертензия и гипергликемия. Поскольку холестерин считается важнейшей составляющей атеросклеротических бляшек, на нем как на ведущем факторе риска поражения сосудов сосредоточено внимание исследователей.

Одно из наиболее масштабных исследований по изучению факторов риска сердечнососудистых заболеваний в США (программа Multiple Risk Factor Intervention Trial, MRFIT) включало 350 тыс. человек, из них около 5 тыс. болели сахарным диабетом [Stamler J. et al., 1993]. В результате проведенных исследований убедительно показано, что дислипидемия – ведущий фактор сердечнососудистого риска, чем выше уровень холестерина, тем выше риск сердечнососудистой смерти, а риск смерти от сердечнососудистых заболеваний в группе больных диабетом с дислипидемией в 3-4 раза превышает аналогичный показатель в остальной популяции.

Наиболее строгим маркером ИБС у больных СД 2 является гипертриглицеридемия. В результате 12-летнего проспективного наблюдения за больными СД (Paris Prospective Study) было показано, что у больных СД 2 гипертриглицеридемия выше 2,3 ммоль/л ассоциирована с двукратным, а снижение уровня холестерина ЛПВП ниже 0,9 ммоль/л – с четырехкратным увеличением риска заболеваемости и смертности в связи с ИБС [F.M.Sacks и соавт., 1996].

В исследовании «Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. Nurses Health Study» исследовался сердечнососудистый риск у 117629 медицинских сестер на протяжении 20 лет. В результате было показано, что если риск у лиц без диабета был принят за 1, то у лиц с развившимся в ходе исследования диабетом он составил 5,02 [F.V.Hu., 2002]. Было установлено также, что диабет является таким же сильным и независимым фактором риска, как гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия и курение сигарет. Исследования, проведенные в Московской области [Котов С.В. и соавт., 2010], показали, что ИНЗСД и гипергликемия являются весомыми факторами риска развития ишемического инсульта.

3.2.4.1. ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЯ

Дислипопротеидемия – одно из ключевых метаболических расстройств, присущих СД 2. К липидам относятся холестерин (ХС), фосфолипиды, триглицериды (ТГ) и жирные кислоты (ЖК), которые в кровотоке циркулируют в составе липидно-белковых комплексов – липопротеидов (ЛП). Транспорт липидов из кишечника осуществляется в форме хиломикрон (ХМ). В зависимости от плотности, размеров и состава входящих в их структуру апобелков все ЛП подразделяются на 4 класса (Табл.5):

Таблица 5. Характеристика основных классов липопротеидов

Класс ЛП	Состав (N молекул)	Диаметр (микрон)	Метаболизм
ХМ	6ТГ+1ХС	800-5000	Образование в эндоплазматическом ретикулуме кишечника. Транспорт пищевых жиров из кишечника в печень и периферические ткани. Период полужизни 5-20 мин. Натощак не в крови обнаруживаются
ЛПОНП	4 ТГ+1ХС	300-800	Побочный продукт липолиза ХМ в печени. Обеспечивают транспорт ТГ к тканям. В пробах крови натощак содержат 15% общего ХС и все ТГ. 50% обратно захватывается печенью, 50% преобразуется в промежуточные формы ЛП, часть из которых по воздействию печеночной липазы образует ЛПНП
ЛПНП	4ХС+1Т	180-280	Основной переносчик эндогенного ХС. Период жизни 60 часов. Часть захватывается рецепторами тканей на пластические нужды, другая – макрофагами, образующими пенные клетки (предшественники атеросклеротических бляшек).
ЛПВП	2ХС	50-90	Образуются в печени и тонкой кишке. Содержат 20-30% общего ХС. Основная функция – обеспечение обратного транспорта ХС из тканей в печень для катаболизма. Легко проникают в стенки сосудов и покидают их, не задерживаясь.

80% эндогенного ХС синтезируется в печени в многоэтапном процессе реакций, ключевым ферментом, определяющим скорость синтеза в котором, является ГМГ-КоА-редуктаза (мишень для воздействия препаратов группы статинов); остальной - в клетках практически всех органов, половину всего ХС составляет экзогенный ХС пищи. ХС - важный пластический материал для построения всех клеточных мембран, синтеза желчных кислот, продукции надпочечниковых и половых стероидов. В то же самое время ХС – главный компонент атеросклеротических бляшек.

ТГ представляют собой эфиры глицерина и высших ЖК, это важнейший источник энергии, по энергетической ценности вдвое превосходящий глюкозу, и способный накапливаться в форме стратегических запасов в депо. В то же самое время ТГ - важный и независимый источник риска атеросклероза, что убедительно показано результатами метаанализа, включающего более 57 000 человек [М.А.Austin et al,1998].

ЖК образуются из продуктов распада углеводов или поступают с пищей и играют значимую роль в липидном обмене, эстерифицируя холестерин и глицерин. Фосфолипиды входят в структуру и определяют физиологическую активность клеточных мембран. В настоящее время признано, что диабетическая дислипидемия, представляет собой кластер потенциально атерогенных нарушений в липидах и липопротеинах и избыточной постпрандиальной (после еды) липемии [М.Р.Tascinen, 2003, М.Syvanne,1997].

Причинами ускоренного развития атеросклероза у больных СД 2 становятся количественные и качественные изменения липопротеинов крови. Из количественных изменений наиболее характерны гипертриглицеридемия и уменьшение ХС ЛПВП, из качественных – образование малых плотных частиц ЛПНП (Табл.6).

Таблица 6. Основные модификации липидов при СД 2 [по Кравчун Н.А. и соавт., 2008]

Липопротеины	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП
Уровень в плазме	ТГ ↑	Нормальный или слегка ↑	↓
Кинетические нарушения	Производство ↑ Катаболизм ↓	Катаболизм ↓ Кругооборот ↓	Катаболизм ↑
Качественные нарушения	Большие ЛПОНП Гликирование	ТГ-богатые ЛПНП (маленькие, плотные) Окисление Гликирование	ТГ-богатые ЛПВП Гликирование

Главной характеристикой дислипидемии при СД 2 является гипертриглицеридемия. В ее основе лежит избыточная продукция частиц ЛПОНП, соержащих много. Этот процесс обусловлен активизацией нескольких взаимодействующих патологических механизмов:

- развитие печеночной инсулинорезистентности и как следствие снижение подавляющего воздействия инсулина на продукцию ЛПОНП;
- увеличенный приток в печень свободных ЖК из жировой ткани, где увеличивается активность липаз и гидролиз ТГ;
- усиленный печеночный липогенез;
- устойчивая послеобеденная липемия, особенно после приема жирной пищи и др.

В формировании атеросклеротических бляшек, как показало изучение метаболизма ХС и ЛП, особая роль принадлежит ХС ЛПНП и его окисленным формам. ЛПНП являются основными транспортными формами холестерина и связывают около 70% его общего количества. Уровень ХС в крови определяется активностью рецепторов к ЛПНП на поверхности гепатоцитов. Уровень ХС ЛПНП в плазме больных СД обычно нормален, однако происходит выраженная модификация метаболизма: снижается их катаболизм, возможно в связи с уменьшением количества рецепторов к ЛПНП, которые в норме удаляют ЛПНП из кровотока, вторично уменьшается их продукция. Создаваемое таким образом увеличение времени циркуляции ХС ЛПНП в плазме создает условия для депонирования ХС в стенки сосудов. Качественные изменения ЛПНП заключаются в образовании потенциально атерогенных маленьких плотных частиц, богатых триглицеридами (ТГ-богатые ЛПНП). Это обусловлено существующей при СД 2 гипертриглицеридемией. Известно, что при уровне ТГ больше 1,7 ммоль/л этот процесс существенно облегчается. Плотные ЛПНП более подвержены окислению в связи с особым составом ЖК, входящих в их состав, особенно в условиях оксидативного стресса. К тому же гликирование, приводящее к нарушению структуры свободных ЖК увеличивает чувствительность ЛПНП к окислению (процесс «глюкооксидации»). Маленькие плотные частицы ЛПНП интенсивнее проникают в сосудистую стенку, их взаимодействие с протеогликанами сосудов выше. Окисленные ЛПНП опознаются макрофагами, мигрирующими в субэндотелиальное пространство, которые поглощают окисленные липопротеиды и превращаются в «пенистые» клетки. Окисленные ЛПНП обладают также и цитотоксическим действием, что приводит к повреждению эндотелия сосудов, адгезии и агрегации тромбоцитов, пролиферации гладкомышечных клеток и, как следствие, формированию фиброзной бляшки.

ЛПВП, напротив, составляют барьер атеросклеротическому поражению сосудов, улучшая эндотелиальную функцию, ослабляя экспрессию адгезивных молекул и воспалительных цитокинов, вызывающих инвазию лейкоцитов в сосудистую стенку, увеличивая активность NO-синтазы с эффектом вазодилатации, вызывая торможение эндотелиального апоптоза и т.д. Данные Фрамингемского исследования убедительно

продемонстрировали, что с увеличением содержания ЛПВП, сердечнососудистый риск снижается независимо от уровня ЛПНП [W.P.Castelli, 1988]. Основным расстройством метаболизма ЛПВП при СД 2 является их усиленный катаболизм, обусловленный инсулинорезистентностью и ассоциированной с ней гипертриглицеридемией при которой облегчается образование ЛПВП, обогащенных ТГ, которые легко расщепляются протеинлипазой печени. К тому же при СД в процессе гликирования нарушается связывание ЛПВП с рецепторами сосудов, а, следовательно, снижается их антиатерогенная активность. В частицах ЛПВП происходит диссоциация аполипопротеида А-I, в результате возрастает их атерогенность, поскольку уменьшается сродство к холестерину по сравнению с периферическими тканями. Это также способствует накоплению холестерина в сосудистых стенках.

В результате всех этих многообразных изменений липидного метаболизма содержание малых и плотных частиц ЛПНП, обладающих высокой атерогенностью в крови больных диабетом более высокое, чем у здоровых того же возраста [Lahdenpera S. et al., 1996], а антиатерогенных форм ЛПВП – низкое.

Таким образом, атерогенные механизмы избытка триглицеридов включают общее воздействие на обмен веществ, влияние на метаболизм ЛПНП и ЛПВП, изменение характера «послеобеденной» липемии, повышение коагуляционных свойств крови и угнетение фибринолиза [Taskinen M.R., 1997]. При гипертриглицеридемии происходит опосредуемая белком - переносчиком эфиров холестерина замена их триглицеридами в оболочках ЛПНП и ЛПВП. В результате под воздействием липазы печени формируется субкласс малых, более плотных частиц ЛПНП, оказывающих выраженное атерогенное действие вследствие повышенной окисляемости.

Все эти процессы инициируются инсулинорезистентностью, которая занимает ключевые позиции в генезе дислипидемии. Обнаружено, что характерные расстройства метаболизма липидов обнаруживаются не только у лиц с манифестным ИНЗСД, но и у лиц с метаболическим синдромом, избыточной массой тела, гиподинамией. Гиперлипидемия у больных СД и больных без нарушения толерантности к глюкозе различается тем, что у первых обнаруживают гипертриглицеридемию и снижение уровня холестерина ЛПВП. Гипертриглицеридемия имеет место у 20—50 % больных ИНЗСД и более выражена у женщин, чем у мужчин.

Учитывая изменение обмена липидов, оправдан взгляд на гиполипидемическую терапию как на основной метод профилактики цереброваскулярных и сердечнососудистых расстройств при ИНЗСД, причем гиполипидемическая терапия с этой целью представляется не менее важной, чем гипогликемизирующая. Установлено, что

предпочтительно использование препаратов из группы фибратов.

При обследовании субпопуляции больных сахарным диабетом, получавших лечение симвастатином, за период пятилетнего наблюдения выявлено снижение риска сердечнососудистой патологии почти вдвое, что соответствовало результатам лечения этим препаратом прочих больных [Pyorala K. et al., 1995]. Подобных исследований, посвященных профилактике цереброваскулярных заболеваний, не проводилось, однако, учитывая общность патогенеза атеросклеротического поражения сосудов мозга и сердца, а также параллелизм в развитии ишемической болезни сердца и мозга, можно ожидать аналогичного протективного эффекта гиполипидемической терапии и в отношении инсульта.

3.2.4.2. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

В патогенезе инсульта у больных диабетом значимо влияние артериальной гипертензии. Повышенные показатели артериального давления у лиц с СД встречаются в 2 раза чаще, чем среди лиц того же возраста, не страдающих этим заболеванием. У больных ИЗСД гипертензия чаще возникает вследствие прогрессирования диабетической нефропатии и связанной с ней задержкой в организме натрия и воды. Практически у каждого больного, имеющего клинические признаки поражения почек, выявляется гипертензия, что подтверждает общность их патогенетических механизмов. В то же время популяционные исследования показывают, что низкие цифры артериального давления в определенной мере «защищают» больных ИЗСД от развития нефропатии.

С другой стороны гемодинамические факторы, и в первую очередь АГ, способствуют развитию диабетической нефропатии в большей степени, чем метаболические расстройства. Маркером развития диабетической нефропатии является микроальбуминурия, позволяющая диагностировать нефропатию на ранней, сравнительно обратимой стадии. Guerrero-Romero F. и соавт. (1999) показали, что протеинурия является независимым фактором риска для ишемического инсульта у больных ИНЗСД, это также подчеркивает патогенетическую общность нефропатии и артериальной гипертензии при СД. Определенное значение в развитии артериальной гипертензии придают ослаблению влияния на сердце блуждающих нервов и постоянной тахикардии вследствие развивающейся автономной полинейропатии [W.Wieling et al., 1997], снижению концентрации NO [И.А.Бондарь и соавт. 1999].

Значительно чаще артериальная гипертензия наблюдается у больных ИНЗСД, причем число таких больных с возрастом увеличивается. Так, в США страдающие гипертензией среди популяции больных ИНЗСД составляют 63-70 %. Нередко оба этих заболевания диагностируются одновременно, причем по мере развития диабета

показатели артериального давления, не зависящего от степени ожирения, характера терапии и уровня гликемии, повышаются. Обнаружено также, что страдающие гипертензией имеют значительно больший риск развития интолерантности к глюкозе и ИНЗСД, чем лица с нормальным АД. Представляет интерес выявляемая с постоянством закономерность: в патогенезе артериальной гипертензии, ИНЗСД и ожирения общими механизмами являются резистентность к стимулируемому инсулином захвату глюкозы, снижение толерантности к глюкозе и гиперинсулинемия. Однако, не все исследования подтверждают взаимосвязь между гиперинсулинорезистентностью и повышением АД. Все еще неясно, вызывает ли гиперинсулинемия гипертонию или только патогенетически связана с ней. До настоящего времени вопрос о механизмах развития артериальной гипертензии при ИНЗСД остается открытым. Скорее всего, общие патогенетические механизмы интолерантности к глюкозе и гипертензии генетически детерминированы.

Многочисленные исследования показали, что эффективный контроль артериальной гипертензии значительно снижает риск инсульта и в меньшей степени - инфаркта миокарда. Повышение диастолических показателей АД коррелирует с частотой развития инсульта и инфаркта миокарда, в то время как для показателей систолического АД отмечена взаимосвязь с инсультом, хронической сердечной недостаточностью, почечной недостаточностью и гипертрофией миокарда левого желудочка. Выявлена тесная взаимосвязь увеличения значений пульсового АД более 60 мм рт. ст. с высоким риском смертности от сердечнососудистых заболеваний [Black H.R., 1996].

Вопрос выбора тактики лечения артериальной гипертензии у больных СД жизненно важен, но весьма сложен. Это обусловлено массой побочных действий гипотензивных препаратов различных групп, в том числе и на течение СД. Опытному клиницисту приходится лавировать, выбирая препарат, обладающий достаточной активностью и в то же время минимально влияющий на течение основного заболевания и не вызывающий прогрессирования осложнений СД. Необходимо отметить, что успешная гипотензивная терапия существенно снижает частоту развития инсульта, поражений сердца, замедляет прогрессирование диабетической нефропатии и ретинопатии.

3.2.4.3. ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЯ

Важную роль в развитии как периферической, так и центральной ДН играют нарушения гемокоагуляции, закономерно сопутствующие СД и патогенетически с ним связанные [M.C.Librenti., et al., 1985]. Многие авторы расценивают их как хроническое диссеминированное внутрисосудистое свертывание, развивающееся параллельно диабетической макроангиопатии [Т.В.Королева и соавт., 1999]. Показано, что изменения реологических свойств крови при СД способны существенно повлиять на системную

гемодинамику посредством изменения тканевой перфузии. Не вызывает сомнения, что увеличенный риск для сердечнососудистой заболеваемости у лиц с инсулинорезистентностью и ИНЗСД связан не только с наличием факторов риска атеросклероза. Инсулинорезистентность оказывает повреждающее влияние на состояние свертывающей системы крови, повышая риск гиперкоагуляции и тромбообразования. По результатам Фраменгамского исследования (1991-1995 гг.), включающего в общей сложности 1331 мужчину и 1631 женщину в возрасте 26 - 82 года было показано, что у лиц с интолерантностью к глюкозе повышенный уровень инсулина натощак связан со снижением фибринолитической активности плазмы, и гиперкоагуляцией. Следовательно, гиперинсулинемия ассоциируется с повышенным риском острого тромбоза и дополнительным сердечнососудистым и цереброваскулярным риском.

3.2.5. ОСТРЫЕ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Причиной возникновения острых нервно-психических расстройств при СД является декомпенсация обмена веществ вследствие абсолютной или выраженной относительной инсулиновой недостаточности или гиперинсулинемии. Эти расстройства появляются как при ИЗСД, так и при ИНЗСД.

Основу острой декомпенсации метаболизма, связанной с дефицитом инсулина при обеих формах СД наиболее часто составляют:

- присоединение сопутствующего соматического заболевания,
- оперативное вмешательство, травма с кровопотерей,
- погрешность в питании с употреблением чрезмерного количества жиров и углеводов,
- прием контринсулярных средств (глюкокортикоиды, адреномиметики, диуретики, половые гормоны и др.).

При ИЗСД драматическую роль могут сыграть самостоятельное или ятрогенное прерывание терапии, а при длительном лечении ИНЗСД — вторичное истощение секреции инсулина. Вследствие длительно сохраняющейся остаточной секреции инсулина при ИНЗСД острые метаболические расстройства возникают значительно реже. У лиц, ранее не страдавших диабетом, причиной острой декомпенсации обмена веществ может стать массивное поражение поджелудочной железы или панкреатэктомия [Старостина Е.Г., 1997].

Выраженный недостаток инсулина приводит к повышению концентрации в крови его антагониста - глюкагона, который стимулирует сдерживаемые инсулином процессы, в частности резко усиливает продукцию глюкозы из гликогена и гликонеогенез в печени при одновременном снижении утилизации глюкозы инсулинзависимыми тканями — печенью,

мышцами и жировой тканью. Параллельно в крови возрастает уровень других контринсулярных гормонов — кортизола, адреналина, соматотропина и других. Следствием этих процессов является нарастающая гипергликемия.

Дефицит инсулина значительно ограничивает использование глюкозы, что обуславливает мобилизацию белков и жиров для покрытия энергетических потребностей. Усиливается катаболизм белков, а образующиеся аминокислоты включаются в гликонеогенез в печени, усугубляя гипергликемию. Активизация липолиза приводит к резкому увеличению концентрации свободных жирных кислот в крови, которые в условиях индуцированного инсулинодефицитом торможения липосинтетической функции печени вступают в процесс кетогенеза, приводя к его резкой активизации. Следует отметить, что у здорового человека при голодании из жировых депо высвобождается столько свободных жирных кислот, сколько может использовать мышечная ткань в качестве источника энергии. У больного диабетом во время острой тяжелой инсулиновой недостаточности происходит массивное неконтролируемое расщепление собственных жиров; свободные жирные кислоты начинают включаться в кетогенез.

Аэробный гликолиз при инсулиновой недостаточности может покрыть энергетическую потребность лишь на 15 %, поскольку недостаток инсулина блокирует поглощение и окисление глюкозы мышечной и жировой тканями. Вследствие этого значительная часть энергии образуется при окислении жирных кислот, в результате которого накапливается большое количество «кетоновых тел» — ацетона, ацетоуксусной и β -оксималяной кислот, которые смещают рН крови в кислую сторону. Скорость образования кетоновых тел намного превышает скорость утилизации и почечной экскреции, вследствие чего их концентрация в крови увеличивается, достигая при коме 6— 8 ммоль/л. Нарушение кислотно-основного состояния в результате истощения буферных резервов почек приводит к метаболическому ацидозу. В результате активизации катаболических процессов снижается масса тела, развивается резкая мышечная слабость; нарастающая интоксикация вызывает тошноту и рвоту; компенсаторная гипервентиляция сопровождается появлением запаха ацетона изо рта.

Таким образом, гликонеогенез и кетогенез являются следствием воздействия глюкагона на метаболизм печени в условиях инсулиновой недостаточности. Первичной причиной образования кетоновых тел при декомпенсации обмена веществ у больных диабетом является недостаток инсулина, обуславливающий усиленный распад жира в собственных жировых депо. Жиры пищи к усилению кетогенеза отношения не имеют.

Выведение с мочой избытка глюкозы осмотически увлекает за собой большие количества жидкости, вызывая полиурию и компенсаторно развивающиеся жажду и

полидипсию. Осмотический диурез приводит к опасной для жизни дегидратации. В случае неполного возмещения жидкости потеря воды организмом может составлять до 12 л (около 10—15 % массы тела, или 20—25 % общего количества воды в организме). Дегидратация ткани мозга является одной из основных причин нарушения сознания при острой декомпенсации метаболизма. Снижение объема циркулирующей плазмы приводит к падению центрального венозного давления на 1/4 от исходного уровня. В результате развивается гиповолемическая недостаточность кровообращения. Компенсаторно для поддержания объема циркулирующей плазмы увеличивается секреция катехоламинов и альдостерона, что ведет к задержке натрия и усиленному выведению ионов калия с мочой. Развивается гипокалиемия, которая является важнейшим компонентом метаболических нарушений при диабетической коме. Результатом нарастающей недостаточности кровообращения являются нарушение почечной перфузии, олигурия и критическое увеличение концентрации глюкозы и кетоновых тел в крови.

Развитие **диабетического кетоацидоза** представляет реальную угрозу жизни больного. Клинические проявления, обусловленные дегидратацией и метаболическим ацидозом, нарастают в течение нескольких часов или дней, но уже спустя несколько часов абсолютной инсулиновой недостаточности повышаются уровни глюкозы, кетоновых тел и снижается рН крови.

Если абсолютная инсулиновая недостаточность при ИЗСД чаще приводит к развитию кетоацидотических состояний, то относительная недостаточность инсулина при ИНЗСД вызывает особый, гиперосмолярный, тип острой метаболической декомпенсации, иногда с переходом в гиперосмолярную кому. В условиях относительного инсулинодефицита даже небольшое количество эндогенного инсулина оказывается достаточным для регуляции липолиза, предотвращения образования избытка свободных жирных кислот и развития кетоацидоза. Классические клинические признаки его - рвота, дыхание Куссмауля и запах ацетона изо рта - не возникают.

Причиной развития **гиперосмолярного состояния**, помимо гипергликемии, могут стать дегидратация вследствие интеркуррентных заболеваний и инфекций, сопровождающихся рвотой, диареей, неконтролируемый прием мочегонных средств и др. Прогрессирующее нарастание гиперосмолярности плазмы при превышении определенного критического уровня вызывает нарушение сознания. Обычно явления кетоацидоза и гиперосмолярности сочетаются.

В последние годы участились случаи появления у больных диабетом **декомпенсации молочнокислого типа (лактатацидоз)** вплоть до развития лактатацидотической комы. В клинической практике лактатацидоз — явление достаточно

распространенное. Оно обусловлено дефицитом оксигенации тканей, в основном вследствие циркуляторной и тканевой гипоксии.

Основные причины развития лактатацидоза [Foster D.W., 1997] перечислены ниже.

Лактатацидоз при гипоксии:

- интенсивная работа мышц (судороги, охлаждение);
- недостаточная перфузия или оксигенация тканей любой этиологии.

Лактатацидоз без видимой гипоксии:

- системные клинические состояния - алкалоз (дыхательный или метаболический), декомпенсированный сахарный диабет, лейкемия, лимфома, другие злокачественные процессы, тяжелые поражения печени, недостаточность тиамина;
- лекарственные вещества, гормоны, токсины - фенформин и другие бигуаниды, салицилаты, нитропруссид натрия, этанол, адреналин, глюкагон, фруктоза, сорбитол;
- ферментативные нарушения — глюкозо-6-фосфатаза, фруктозо-1,6-дифосфатаза, пируваткарбоксилаза, пируватдегидрогеназа, невыясненные нарушения в цикле трикарбоновых кислот;
- некоторые первичные миопатии;
- идиопатический лактатацидоз.

Итак, патогенетические механизмы лактатацидоза запускаются тканевой гипоксией. Снижение кровотока и уменьшение количества кислорода ниже критического уровня приводят к тому, что поток электронов по цепи их транспорта нарушается или блокируется, поскольку все цитохромы оказываются восстановленными. Вследствие этого образующийся НАД-Н не может быть окислен, что приводит к росту соотношения НАД-Н/НАД в митохондриях и цитоплазме клеток. В результате все реакции с участием НАД-Н сдвигаются в сторону восстановления (так, пируват превращается в лактат), что замедляет прохождение субстратов через критические пункты. В таких условиях резко тормозится синтез АТФ в тканях, снижаются ее концентрации и одновременно увеличиваются уровни АДФ и АМФ. Вследствие активизации АМФ-фосфофруктокиназы ускоряются распад гликогена и окисление глюкозы. Усиление гликолиза в свою очередь вызывает гиперпродукцию пировиноградной кислоты, которая в условиях избытка НАД-Н восстанавливается в молочную кислоту. Таким образом, развитие ацидоза при тканевой гипоксии обусловлено превращением нейтрального субстрата (гликогена и/или глюкозы) в сильную пировиноградную кислоту. Снижение поглощения лактата печенью,

несомненно, играет важную роль в патогенезе лактатацидоза, но выраженный ацидоз не развивается без гиперпродукции молочной кислоты на периферии.

Лактатацидоз часто возникает у больных сахарным диабетом при лечении бигуанидами, а также у имеющих тяжелую соматическую патологию сердца, печени, почек. Причиной лактатацидоза является также злоупотребление алкоголем, поскольку окисление этилового спирта печенью обуславливает высокое соотношение НАД-Н/НАД в клетках, что, очевидно, блокирует обратное превращение лактата в глюкозу.

Патофизиология гипогликемических расстройств обусловлена углеводным голоданием тканей, особенно головного мозга, поскольку глюкоза является основным энергетическим и пластическим субстратом нервной ткани. В отличие от большинства других клеток организма основной функцией нейронов является генерация электрических потенциалов действия, для чего необходимо наличие исходного электрического заряда около -70-80 мВ. Поддержание электрического потенциала мембраны нейрона в покое и восстановление его после «разряда» осуществляется K^+ - Na^+ -АТФ-азным насосом, комплексом ферментов мембраны клетки, обеспечивающим выведение из клеток во внеклеточное пространство ионов натрия и возвращение в них ионов калия. Для функционирования K^+ - Na^+ насоса необходимо его бесперебойное снабжение высокоэнергетическими фосфатами - АТФ [Eccles J.C., 1957].

Факт значительного уменьшения перехода кислорода в ткань головного мозга при инсулиновой гипогликемии и усугубления метаболических нарушений при сочетании гипоксии с гипогликемией неоднократно подтвержден в экспериментах. Показано, что гипогликемия (в момент и после ишемии головного мозга) препятствует восстановлению метаболизма, приводя, таким образом, к значительному увеличению зоны инфаркта. Увеличение при этом уровня неорганического фосфора в веществе мозга свидетельствует о резком снижении количества АТФ [Laptook A.R. et al., 1994].

Недостаток как кислорода, так и глюкозы ведет в первую очередь к прекращению функционирования ионных насосов, нарушению целостности и проницаемости клеточных мембран, необратимому выходу ионов калия во внеклеточное пространство, поступлению в цитоплазму ионов натрия и кальция и в дальнейшем - к гибели нервных клеток. Этот механизм является физиологической основой патоморфологических изменений в центральной Нервной системе и ведет к формированию дисметаболической энцефалопатии.

Повреждающее действие внеклеточного кальция, в избытке проникающего в цитоплазму при экспериментальной гипогликемии, подтверждается рядом сообщений. Обнаружено, что при гипогликемии у крыс снижение уровня внеклеточного кальция в

ответ на ишемию мозга наступает резко, уже через 5 с на 90 %, при нормогликемии - значительно медленнее [Kristian T. et al., 1994]. Изучение влияния мозгового нейротрофического фактора и NT-3 на выживание нервных клеток после длительной гипогликемии показало значительное увеличение в выживших нейронах кальцийсвязывающего протеина кальбиндина, что позволяет предположить, что протективное действие протеинов обусловлено предупреждением токсического воздействия вхождения кальция в поврежденные клетки. Изучение в эксперименте влияния кальциевых токов на распространение инфаркта в зону ишемической полутени показало, что нарушение энергетического метаболизма вследствие гипогликемии усиливает нарушение ионных потоков и увеличивает объем поражения ткани мозга [Gido G. et al., 1994].

До настоящего времени остается открытым вопрос о возможности непосредственного воздействия инсулина на головной мозг. В 50-е годы наряду с «периферической» существовала «центральнонервная» теория механизма действия инсулина. Ее приверженцы считали, что эффект инсулина осуществляется рефлекторно через рецепторы сосудов; это предположение было опровергнуто фактом развития инсулиновой гипогликемии у декапитированных животных в эксперименте. Некоторые авторы пытались связать симптомы энцефалопатии с токсическим воздействием инсулина на мозг, однако эта точка зрения не получила экспериментального подтверждения, поскольку при введении даже очень больших доз инсулина одновременно с достаточным количеством глюкозы симптомов «интоксикации» не развивалось.

По данным некоторых современных исследователей, клинические проявления гипогликемии отчасти обусловлены и непосредственным воздействием инсулина на регуляторные процессы. В частности, указывают, что гиперинсулинемия нарушает регуляцию системного артериального давления, повреждая барорецепторы [Okada M., Vunag R.D., 1994]; в эксперименте показано, что инсулин ингибирует сосудодвигательные центры ствола мозга и подавляет прессорные реакции [Kuo S.W. et al., 1993]. W.Kern и соавт. (1994) отмечают, что инсулин проникает через гематоэнцефалический барьер и влияет на соматосенсорные процессы, с чем связывают некоторые симптомы гипогликемии.

Появление при повторных приступах гипогликемии патологических изменений преимущественно в области стволовых структур головного мозга подтверждается рядом исследований. В эксперименте на крысах показано, что повторяющиеся тяжелые «сеансы» гипогликемии приводили к снижению электроактивности в структурах ствола, в то время как процессы окисления глюкозы в больших полушариях мозга характеризовались более

высокой устойчивостью к многократной гипогликемии [Телушкин П.К., Потапов П.П., 1994]. Y.Ugawa и I.Kanazawa (1993) наблюдали гиперкинезы — миоклонии, тремор и другие непроизвольные движения, сочетающиеся с медленноволновой активностью на ЭЭГ, при гипогликемической и других видах метаболической энцефалопатии (печеночной, уремической, гипоксической).

М.Ochi и соавт. (1994) обнаружили, что гипогликемия, как и гипоксия, приводят к снижению высвобождения дофамина клетками стриатума. Повреждающая роль при этом отводится глутамату и вазопрессину. Возможно, эти феномены обусловлены изменением мозгового кровотока при гипогликемии таким образом, что в более уязвимом состоянии оказываются именно срединные структуры. Интимные механизмы влияния инсулина на многообразные биохимические и физиологические процессы в организме, а также его роль в развитии той или иной симптоматики требуют дальнейшего исследования.

Н.К.Боголепов (1962), описывая воздействие гиперинсулинемии на мозг, отмечал, что при ее нарастании «...вначале происходит угнетение корковой и мозжечковой активности, далее идет расторможение диэнцефальных функций с таламической гиперпатией, затем высвобождение среднего мозга с развитием спазмов и судорог и, наконец, вовлечение продолговатого мозга, приводящее к смерти...». Эти клинические описания в дальнейшем нашли патофизиологическое подтверждение: обнаружено существенное снижение количества ацетилхолинэстеразы и магний-зависимой АТФазы в веществе полушарий головного мозга, мозжечка, ствола мозга и диэнцефальной области через 1, 2 и 3 ч после экспериментальной инсулиновой гипогликемии [Kaur G., Arora S.K., 1994].

По свидетельству многих исследователей, у больных с исходной нормогликемией первые клинические признаки гипогликемии развиваются при уровне глюкозы в крови в среднем 2,5-3 ммоль/л: появляются слабость, быстрая утомляемость при умственной и физической работе, тремор конечностей, чувство голода; снижаются показатели артериального давления и др. Для дальнейшего снижения концентрации глюкозы в крови характерны бледность кожных покровов, холодный пот, чувство страха, сердцебиение (т. е. симптомы стрессорного высвобождения норадреналина, стимулирующего неогликогенез, — организм пытается справиться с ситуацией) [Axelrod L., Levit L.L., 1994].

Интересные экспериментальные данные о соотношении гипогликемии, концентрации катехоламинов крови и мозгового кровотока получили R.M.Bryan и соавт. (1993). Они обнаружили, что при снижении гликемии до уровня 50 мг/л концентрация адреналина возрастает в 4,5 раза, затем происходит ее снижение, несмотря на низкий уро-

вень глюкозы в крови. Отмечено также и увеличение на 60 % концентрации норадреналина, сохраняющееся весь период гипогликемии вплоть до ее купирования раствором глюкозы. Параллельное изучение регионального мозгового кровотока показало, что в период гипогликемии он возрастает на 30—100 % в большинстве отделов мозга и снижается до исходных или ниже исходных показателей после ее купирования. Таким образом, отмечен параллелизм между увеличением уровня норадреналина и регионального мозгового кровотока в период гипогликемии и убыванием этих показателей в период ее купирования.

При критическом снижении гликемии присоединяется нарушение сознания в виде сомноленции или оглушения, иногда развиваются психические расстройства в виде бреда, галлюцинаций, нарушения ориентации, расстройства поведения и эмоций, негативизма, эйфории, отмечаются разнообразные двигательные феномены. Наконец, расстройство сознания достигает степени комы [Ulrich F.E. et al., 1991]. Симптоматика определяется в каждом конкретном случае не столько абсолютной величиной гликемии, сколько скоростью падения уровня глюкозы в крови.

Нередко у одного и того же пациента выявляются два и более заболевания поджелудочной железы: инсулинома, панкреатит со снижением эндокринной функции, сахарный диабет II типа. Так, G.Grunberger (1993) сообщал о женщине, страдающей приступами гипогликемии вследствие инсулинпродуцирующего образования поджелудочной железы. В прошлом у нее был диагностирован ИНСД. Несмотря на гиперинсулинемию, у этой пациентки была снижена утилизация глюкозы, но без подавления инсулиновых рецепторов.

Говоря о гипогликемических состояниях, следует учитывать и возможность врачебных ошибок - экзогенного введения неадекватно высоких доз инсулина при лечении СД (ятрогенный гиперинсулинизм), а также случаи использования инсулина с суицидальными и иными целями [Cooper A.J., 1994].

3.3. ПАТОГЕНЕЗ ИНСУЛЬТА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (Е.В.Исакова, Т.В.Волченкова)

Инсульт - острое нарушение мозгового кровообращения, характеризующееся внезапным (в течение минут, реже – часов) появлением очаговой неврологической симптоматики (двигательных, речевых, чувствительных, координаторных, зрительных и др. нарушений) и/или общемозговых нарушений (изменения сознания, головная боль, рвота и др.), которые сохраняются более 24 часов или приводят к смерти больного в более короткий промежуток времени вследствие причины цереброваскулярного происхождения. Инсульт - результат достаточно длительно протекающего общего или локального

сосудистого заболевания. Из всех заболеваний, приводящих к развитию инсульта, первое место делят атеросклероз, артериальная гипертензия и сахарный диабет. Перечислим основные патогенетические механизмы инсульта.

Головной мозг - орган, требующий для своей жизнедеятельности постоянного и достаточно интенсивного кровоснабжения. Мозговой кровоток составляет около 15 % сердечного выброса (более 50 мл на 100 г вещества мозга в 1 мин). Артериальное кровоснабжение мозга осуществляют 4 основные артерии головы – две внутренние сонные и две позвоночные. Перфузия серого вещества головного мозга превышает перфузию белого вещества в 3—3,5 раза. Кровоснабжение лобных долей отличается большей интенсивностью по сравнению с другими отделами головного мозга на 30 %. С возрастом нормальные показатели мозгового кровотока снижаются, что ведет к угнетению энергетического метаболизма в процессе старения. Клинически это проявляется нарушением интегративной функции мозга: возникают мнестические расстройства, затруднения в сосредоточении внимания при выполнении напряженной умственной работы. Развитие атеросклероза сосудов головного мозга в первую очередь приводит к исчезновению гиперперфузии лобных долей.

Несмотря на то, что вещество головного мозга весьма чувствительно к дефициту кислорода и глюкозы, снижение мозгового кровотока вдвое не приводит к гибели нервных клеток. Включающиеся компенсаторные механизмы (дилатация сосудов мозга, замедление кровотока, повышение степени извлечения кислорода и глюкозы) до определенной степени предохраняют мозг от ишемии. Высокие возможности компенсаторных механизмов могут быть наглядно продемонстрированы у больных, имеющих выраженные стенозы и окклюзии магистральных артерий головы и при этом сохраняющих трудоспособность. Критической величиной является уровень кровотока ниже 15—20 мл/100 г/мин. В результате возникающей гипоксии, нарушения аэробного гликолиза и дефицита высокоэнергетических фосфатов прекращается функционирование мембранного калий-натриевого (K^+-Na^+) насоса, клеточные мембраны утрачивают ионный гомеостаз, нарушается проницаемость мембран: внутриклеточный калий необратимо выходит во внеклеточное пространство, а в клетку поступает внеклеточный кальций. Если на этом этапе мозговой кровоток не увеличивается, то происходит гибель нейронов.

Важными факторами регуляции гемодинамики мозга являются реологические свойства крови, определяющие кровоток на микроциркуляторном (капиллярном) уровне, и состояние мозгового метаболизма. Вязкость крови зависит от уровня гематокрита, пластичности эритроцитов, агрегационных свойств эритроцитов и тромбоцитов, вязкости плазмы. При снижении уровня гематокрита приблизительно до 30 % абсолютное

содержание кислорода в крови уменьшается, но транспорт его кровью возрастает в силу снижения ее вязкости и ускорения мозгового кровотока. Повышение гематокрита до 50 % и более, напротив, способствует возрастанию вязкости крови, значительному снижению мозгового кровотока и появлению зон ишемии мозговой ткани. Пластичность эритроцитов (способность красных кровяных телец деформироваться и проходить по капиллярам, величина которых меньше диаметра эритроцита) очень важна для поддержания нормальной микроциркуляции; она определяется электростатическими свойствами мембран клеток. Стареющие эритроциты постепенно теряют способность к деформации и извлекаются из кровотока селезенкой. С возрастом число ригидных красных клеток увеличивается, что является одним из важных патогенетических факторов, объясняющих частоту нарушений мозгового кровообращения у пожилых лиц. Увеличению агрегационных свойств эритроцитов и тромбоцитов также придается большое значение в развитии ишемии мозга.

У больных сахарным диабетом функциональная активность тромбоцитов повышена, что способствует усилению адгезии и агрегации форменных элементов крови. Мы наблюдали у больных ИНЗСД изменения и других показателей гемореологии: гиперфибриногемию, снижение фибринолитической активности, гиперкоагуляцию, что является факторами, способствующими развитию инсульта.

Величина мозгового кровотока прямо пропорциональна перфузионному давлению, зависящему от сердечного выброса, и обратно пропорциональна сопротивлению мозговых сосудов. Система саморегуляции контролирует приток крови к головному мозгу в диапазоне колебаний систолического артериального давления (АД) от 60 до 150 мм рт. ст. У больных артериальной гипертензией эти пределы несколько смещены вверх вследствие повышения периферического сосудистого сопротивления. Однако поддержание достаточного уровня мозгового кровотока при гипертензии возможно лишь до тех пор, пока не разовьются выраженные изменения мелких внутримозговых сосудов; при этом в большей степени страдают артерии глубинных отделов больших полушарий головного мозга [Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В., 1987].

Головной мозг — слишком важный орган, чтобы природа не предусмотрела путей его дополнительного кровоснабжения. И действительно, такие пути существуют: это многоуровневая система путей коллатерального кровообращения. На экстракраниальном уровне она представлена анастомозами между ветвями внутренней и наружной сонных артерий (надблоковая артерия) и между системой позвоночных артерий и глубокими артериями шеи; на интракраниальном участке - виллизиевым кругом (артериальный круг большого мозга) и корковыми анастомозами. Наибольшее значение в обеспечении

коллатерального кровотока имеет виллизиев круг, остальные пути обходного кровотока менее эффективны. Известно, например, что инсульт при закупорке внутренней сонной артерии возникает примерно у половины больных, тогда как у другой половины одноименный контралатеральный сосуд обеспечивает достаточный приток крови по системе виллизиева круга. Мы неоднократно наблюдали больных с верифицированными окклюзиями даже трех магистральных артерий мозга, у которых при осмотре выявлялись лишь рассеянная неврологическая микросимптоматика и легкие интеллектуально-мнестические нарушения. Однако следует признать, что сочетанное поражение нескольких магистральных артерий головы существенно ограничивает возможности коллатерального кровоснабжения. Также весьма неблагоприятно сказывается на возможностях компенсаторных механизмов эшелонированное поражение экстра- и интракраниальных артерий. Сочетание разобщения виллизиева круга и поражения обеих внутренних сонных артерий приводит к открытию коллатерального пути кровотока через глазную артерию, анастомозирующую на лице с ветвями наружной сонной артерии, однако этот путь менее эффективен вследствие значительной длины глазной артерии и нередко встречающегося сочетанного атеросклеротического поражения внутренней и наружной сонных артерий. Другие пути коллатерального кровообращения, такие как корковые анастомозы, восходящие артерии шеи, обладают еще меньшей эффективностью.

С функционированием системы коллатерального кровообращения связано развитие синдромов «обкрадывания». Известны синдромы подключичного, внутримозгового, тканевого «обкрадывания», имеющие различную морфологическую структуру и патогенез; общим для всех них является эффект локального снижения мозговой перфузии. В основе синдрома подключичного «обкрадывания» лежит окклюзия устья подключичной артерии проксимальнее отхождения от нее позвоночной. Это становится причиной снижения кровотока как по подключичной, так и по позвоночной артерии и проявляется переходящими симптомами ишемии руки и вертебробазиллярной недостаточности. **Синдром подключичного «обкрадывания»** клинически проявляется потерей сознания при подъеме руки вверх. Утрата сознания объясняется внезапно возникающей ишемией ствола мозга вследствие перетока крови из бассейна противоположной позвоночной артерии в пораженную подключичную дистальнее места атеросклеротического стеноза. **Синдром внутримозгового «обкрадывания»** развивается при значительном стенозе или окклюзии обеих внутренних сонных артерий. В этом случае возникает переток артериальной крови из системы позвоночных в систему внутренних сонных артерий по сосудам виллизиева круга, что сопровождается симптомами ишемии ствола мозга. **Синдром тканевого «обкрадывания»** развивается у больных инсультом в случае применения активных

вазодилататоров - папаверина, никотиновой кислоты и др. В силу нарушения ауторегуляции тонуса сосуда в зоне ишемии не реагируют на сосудорасширяющие воздействия, в то время как артерии вне зоны инсульта расширяются, вызывая еще больший отток крови из ишемизированной области.

Церебральный инсульт при сахарном диабете, по принятой в эндокринологии классификации, как и инфаркт миокарда, облитерирующее поражение периферических артерий нижних конечностей относят к «поздним» макроваскулярным осложнениям (макроангиопатиям), хотя его развитие в не меньшей степени связано и с микроангиопатией (Castilla-Guerra L., 2007).

Длительное время развитие инсульта у больных СД воспринималось как второе заболевание. Однако частота инсульта при СД далеко выходит за рамки случайного совпадения двух заболеваний. Большинство исследователей, изучавших распространенность сосудисто-мозговых расстройств в популяции, приходят к выводу, что СД является весомым фактором риска развития инсульта (Суслина З.А., 2005; Meeuwisse-Pasterkamp S.H. et al., 2008; Boden-Albala B. et al., 2008).

Высокий риск сосудистых осложнений при сахарном диабете второго типа (инсулинонезависимом) дал основание Американской кардиологической ассоциации отнести его не к эндокринологической патологии, а к сердечнососудистым заболеваниям. Законченные в последние годы несколько крупных проспективных исследований (Diabetes Intervention Study, Prospective Finnish Study), определяют гипергликемию независимым фактором риска сердечнососудистых осложнений.

СД увеличивает риск развития инсульта в 2 раза, причем в большей степени у женщин (Соловьева Э.Ю. и др., 2009). При СД2 относительный риск развития ишемического инсульта выше в 4 раза, а по данным отдельных исследователей до 1,8–6 раз по сравнению с лицами без СД (Чугунова Л.А. и др., 2007). По результатам испанских исследователей среди больных с инсультом, распространенность СД в три раза выше, чем у лиц без сахарного диабета (Triches C., 2009). Наличие сахарного диабета является одним из факторов, который связан с повышенным риском повторного инсульта (Gonzalez Hernandez A., 2008; Shinohara Y., 2008).

Исследование, проведенное в Финляндии, оценивало влияние сахарного диабета на риск развития геморрагического и ишемического инсульта. Обследованы пациенты в возрасте старше 50 лет. Установлен высокий риск субарахноидального и внутримозгового кровоизлияния, а также повышение в 6 раз возможности развития ишемического инсульта (Jakovlievie D. et al., 2002). По данным отдельных авторов, популяционный добавочный риск развития инсульта у больных сахарным диабетом около 35%, что ставит СД на

второе место после АГ по значимости среди факторов риска инсульта. При этом на такие факторы риска, как курение, приходится от 12% до 18% дополнительного риска, а на мерцательную аритмию – от 1,5 до 23,5% (Goldstain L.B et al., 2001).

В крупномасштабном наблюдательном Копенгагенском исследовании было оценено влияние СД 2 на развитие инфаркта, инсульта и показатель общей смертности. Проведено наблюдение 13105 пациентов в течение 20 лет. Оценен относительный риск развития первичных и повторных острых эпизодов. В результате исследования было получено, что у лиц с СД 2, риск развития инфаркта миокарда или инсульта увеличивается в 2 - 3 раза, а риск смерти увеличивается в 2 раза, независимо от других известных факторов риска развития сердечнососудистых заболеваний (Thomas A., 2004)

СД нивелирует свойственное для общей популяции преобладание в структуре больных инсультом лиц мужского пола. Риск инсульта у страдающих СД мужчин и женщин в возрасте до 54 лет сопоставим, а у женщин в возрасте 55-64 лет риск инсульта достоверно выше, чем у мужчин. Предполагается, что в первые десять лет после менопаузы женщины нуждаются в более активной превентивной тактике в отношении инсульта (Almdal T. et al. , 2004; Almdal T. et al., 2008). У женщин с СД чаще развиваются сердечнососудистые осложнения и риск смерти на 50% выше, чем у мужчин с СД (Triches S., 2009).

В исследовании, проведенном Департаментом общественного здравоохранения Финляндии и Швеции, была изучена взаимосвязь риска развития СД на ИБС и ишемический инсульт в зависимости от пола. Обследовано 5111 женщин и 4167 мужчин. Риск ИБС был выше у мужчин, чем у женщин. Диабет также увеличивал риск развития инсульта у мужчин в большей степени, чем у женщин (Нууярinen M., 2009).

Несмотря на то, что СД признан независимым фактором риска развития ишемического инсульта, контролируемые исследования не дали положительного профилактического эффекта. В настоящее время по-прежнему отсутствуют данные о том, что коррекция нарушений углеводного обмена снижает риск развития инсульта.

В одном из последних мета-анализов, проведенных в США, посвященных оценке влияния интенсивного контроля глюкозы на основные неблагоприятные сердечнососудистые события (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с СД 2 с 1990 по 2009 год, было получено, что интенсивный контроль глюкозы не влияет на заболеваемость и смертность при инсульте, при этом риск несмертельного инфаркта миокарда был статистически значимо снижен (14%) (0,86, 95% доверительный интервал 0.77-0.97, p = 0,015) (Marso S.P. et al., 2010)

В исследовании UKPDS было оценено воздействие жесткого контроля гликемии в сравнении со строгим контролем АД на конечные точки (частота инфарктов, инсультов, микрососудистых осложнений) у больных с СД 2. В результате было получено, что снижение систолического АД (САД) на 10 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) на 5 мм рт. ст. достоверно более эффективно снижало риск прогрессирования любого сосудистого осложнения СД (уменьшало риск развития сердечно-сосудистых осложнений на 51%, инсульта на 44%, микроангиопатий на 37%), чем снижение HbA_{1c} приблизительно на 1% (от 7,9 до 7,0%). Причем данное снижение уровня HbA_{1c} достоверно снижало частоту развития микроангиопатий на 25%. При этом риск развития инфаркта миокарда снизился не достоверно ($p=0,052$) на 16%. Причина отсутствия достоверного снижения риска инфаркта миокарда при хорошем контроле гликемии не вполне ясна. Возможно, снижения HbA_{1c} до 7% недостаточно для профилактики макрососудистых осложнений? Или же сахароснижающие препараты, применявшиеся в исследовании UKPDS (сульфонилмочевина, метформин, инсулин), сами по себе несли атерогенный риск и тем самым нивелировали антиатерогенный эффект компенсации диабета? На эти вопросы ответов пока не получено.

Таким образом, безусловно, пусковым моментом в развитии любого сосудистого осложнения СД является гипергликемия. Однако, присоединившаяся АГ ускоряет развитие сосудистых осложнений СД даже при достижении оптимального контроля уровня сахара. В связи с этим, если сосудистые осложнения уже есть и им сопутствует АГ, то успех профилактических мероприятий, направленных на снижение риска развития острых эпизодов, в том числе мозгового инсульта, в большей степени зависит от качества контроля АД.

В исследовании, проведенном департаментом здравоохранения Швеции, было оценено влияние жесткого контроля гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и артериального давления на сердечнососудистые осложнения у пациентов с СД 2. Проведено наблюдение 2593 больных с жестким контролем HbA_{1c} (<7,5%) и уровня показателей АД < или = 140/90 мм рт.ст. (в среднем 6,5% / 130/80 мм рт.ст.), и 2160 пациентов с недостаточным контролем HbA_{1c} - 7.5-9.0% и АД 141-190/91-110 мм рт.ст. (в среднем 8,1% / 155/85 мм рт.ст.). Проведена оценка риска развития сердечнососудистых заболеваний (инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, инсульта) в двух группах. Средняя разница показателей в двух исследуемых группах HbA_{1c}/АД (1,6% и 25/5 мм рт. ст.) была связана с значительным снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, был сделан вывод о необходимости многофакторного подхода к профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД₂, связанном не только

со снижением уровня HbA1c и АД, но и обязательным контролем ожирения, курения, микроальбуминурии (Cederholm J. et al., 2009). Другие исследователи, ассоциируя СД с высоким риском развития инсульта считают, что первостепенное значение имеет лишь оптимальный контроль АД (Mukherjee D., 2009).

Сахарный диабет оказывает влияние на тяжесть течения инсульта, повышает риск развития повторных инсультов, увеличивает показатели летальности (Triches C. et al., 2009). В исследовании MRFIT риск смерти от инсульта среди пациентов с СД был в 2,8 раза выше по сравнению с пациентами без СД, при этом риск смерти от ишемического инсульта был выше в 3,8 раза, от субарахноидального кровоизлияния – в 1,1 раза и от внутримозгового кровоизлияния – в 1,5 раза (Чугунова Л.А., 2006; Davey Smith G. et al., 2005). По данным канадских исследователей у пациентов, страдающих СД риск развития смерти по причине инфаркта миокарда и инсульта выше в 2-3 раза, чем в общей популяции (McAlpine C.S. et al., 2010).

По результатам исследования, проведенного в США, где были проанализированы лечебные результаты 447 пациентов, у которых была выявлена гипергликемия (> 130 мг/дл) в остром периоде инсульта, 90-дневная летальность при наличии гипергликемии превышала таковую среди пациентов без метаболических нарушений в 2,3 раза ($P < 0,001$). При этом показатель летальности был в 3,4 раза выше в группе пациентов с впервые выявленным СД, по сравнению с пациентами с нормогликемией ($P < 0,001$) (Stead L.G., et al., 2009).

Данными исследования United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), подтверждено, что уровень гликированного гемоглобина тесно связан с вероятностью наступления летального исхода вследствие острого инфаркта и инсульта: повышение его концентрации на 1% сопровождалось 17% увеличением частоты мозгового инсульта. Практически важно, что не только тяжелые формы СД2, но и инсулинорезистентность также ассоциирована с повышением риска мозгового инсульта (Clarke P.M. et al., 2004; Stratton I.M. et al., 2006).

По мнению других авторов, летальность при инсульте у больных сахарным диабетом составляет 40,3% - 59,3%, а, при кровоизлияниях достигает 70-100%, что выше среднего показателя летальности при данной патологии в общей популяции (Батышева Т.Т. и др., 2004г). Среди причин частых летальных исходов называют затруднения при диагностике (дифференциальный диагноз с диабетической или гипогликемической комой и др.), декомпенсацию диабетических обменных нарушений, микроваскулярные и макроваскулярные осложнения (инфаркт миокарда, нефропатия и др.), обширность очагов инфаркта мозга.

Существует и противоположное мнение. По данным китайских исследователей летальность при ишемическом инсульте была сопоставима в двух группах (18,2% у больных с диабетом и 16,9% без диабета) (Zhang X.D. et al., 2007), равно как и по результатам испанского исследования. В группе пациентов, страдающих СД, показатель летальности составлял 4,3% по сравнению с 3,2% в группе пациентов без СД (Gonzalez Hernandez A., et al., 2008).

Инвалидность и смертность больных СД обусловлены поздними осложнениями (невропатия, нефропатия, ретинопатия), сердечнососудистыми заболеваниями, инсультами и ампутациями, тогда как от самого СД (диабетической комы) умирают не более 1–4% пациентов (Baumgart P. et al., 2008). Формирование микро- и макроангиопатий при СД определяет прогноз в отношении продолжительности жизни больных, и разумно согласиться с точкой зрения о том, что «начинается диабет как болезнь обмена, а заканчивается как сосудистая патология» (Аметов А.С., 2007).

Основные механизмы, определяющие развитие макроангиопатий –инсулиновая резистентность и гиперинсулинемия, гиперлипидемия и дислипидемия, артериальная гипертензия, повышенная агрегация тромбоцитов, повышение свертываемости крови, снижение фибринолиза, нарушение функции эндотелия сосудов, оксидантный стресс.

Ассоциация артериальной гипертензии и инсульта у больных сахарным диабетом, позволяет рассматривать ее как ведущий фактор риска. Эссенциальная артериальная гипертензия выявляется при СД 2 в 70-80% случаев и нередко предшествует развитию самого сахарного диабета (Маркин С.П., 2005).

СД 2 патологически тесно сопряжен с развитием АГ. К моменту выявления сахарного диабета около 50% больных уже имеют АГ, что также вносит весомый вклад в сердечнососудистую и цереброваскулярную заболеваемость и смертность. Сочетание АГ и СД 2 повышает риск развития сосудистых катастроф 8 раз по сравнению с таковыми у лиц без факторов риска (Чугунова Л.А., 2006). Тесная связь СД 2 и АГ проявляется и в том, что среди больных с АГ риск заболеть СД 2 в 2,5 раза выше, чем у лиц с нормальным АД.

Имеется ряд отличительных признаков, характеризующих течение АГ у больных СД. У этих больных чаще выявляется увеличение пульсового давления (разница между систолическим и диастолическим АД), что ассоциируется с более высоким риском развития сердечно–сосудистых осложнений. Для больных СД 2 в сочетании с АГ более характерна гипертензия в ночное время. Отсутствие снижения АД ночью является феноменом, ассоциирующимся с более частым поражением органов–мишеней, в частности сердца и почек. Больные СД более склонны к ортостатической гипотонии,

связанной с вторичной периферической вегетативной недостаточностью, что осложняет проведение адекватного контроля за АД. У них чаще регистрируется повышенное АД во время физической нагрузки. Для больных СД весьма характерны значительные нарушения ауторегуляции кровяного давления. Следует отметить, что указанные отличия могут частично объяснить более высокий риск развития сердечнососудистых осложнений у больных СД с артериальной гипертонией.

Данные Ф.Е. Горбачевой и соавт. (2007) также свидетельствуют о развитии артериальной гипертонии у больных сахарным диабетом задолго до возникновения сахарного диабета. Артериальная гипертония расценивается как важнейший и превалирующий фактор риска развития церебрального инсульта у данной категории больных, во многом определяя степень поражения сосудов головного мозга. Было обследовано более 70 пациентов, средний возраст которых составлял $65,4 \pm 9,6$ лет, страдающих сахарным диабетом 2-ого типа, у которых был диагностирован церебральный инсульт. Проводилось клиническое обследование, суточное мониторирование показателей артериального давления, нейровизуализационное исследование, исследование гликемии и гликированного гемоглобина. Подавляющее число пациентов СД 2 страдало АГ (98%). Из них у 77% отмечалась мягкая АГ, у 19% - умеренная, у 4% - тяжелая АГ. Продолжительность АГ составляла в среднем $14,2 \pm 11,9$ лет. Средняя продолжительность АГ преобладала над средней продолжительностью СД ($8,5 \pm 8,1$ года).

По данным исследования, где проведен ретроспективный анализ результатов лечения 633 больных, 256 (40,4%) с диабетом и 377 (59,6%) без диабета в анамнезе, поступивших в Университетскую больницу Гран-Канария Лас-Пальмас в 2004-2006 гг., у пациентов с СД было отмечено наличие других факторов риска развития цереброваскулярных нарушений, таких как гипертония (85,9% против 62,9%, $p < 0,001$) и дислипидемия (49,2% против 31%, $p < 0,001$). В общей сложности 115 больных этой группы (44,9%) имели сочетание артериальной гипертензии и дислипидемии (Gonzalez Hernandez A. et al., 2008). Таким образом, СД 2 и артериальная гипертония тесно взаимосвязаны в своем развитии, а больные СД 2 и АГ рассматриваются как когорта высокого и очень высокого сосудистого риска.

Характеристика поражения сосудов крупного и среднего калибра при сахарном диабете (макроангиопатия) практически не отличается от атеросклеротического, которое имеет место и у больных без СД, за исключением того, что указанное поражение сосудов у больных диабетом встречается на 8-10 лет раньше, чем у их сверстников, не страдающих диабетом.

Нарушения углеводного обмена приводят к изменению комплекса «интима-медиа»: прогрессирование заболевания характеризуется нарастающим истончением мышечного слоя наряду с увеличением толщины интимы. Увеличение толщины комплекса «интима-медиа» сонных артерий (СИМТ) в результате атеросклеротического поражения при сахарном диабете является независимым предиктором развития ишемического инсульта и повторения инсульта у больных сахарным диабетом (Vigili de Kreutzenberg S. et al., 2009). Эпидемиологические исследования показали, что уже на этапе выявления инсулинорезистентности, повышения гликемии натощак, отмечается утолщение комплекса «интима-медиа», что связано с повышенным риском инфаркта миокарда и инсульта (Agewall S. et al., 1995). Характерным является поражение коронарных артерий, периферических артерий нижних конечностей и магистральных артерий, в том числе артерий головы, в первую очередь внутренних сонных артерий. В последующем возможно формирование гемодинамически значимых стенозов крупных артерий с повышенным риском пристеночного тромбообразования и угрозой полной окклюзии сосуда. В случае фрагментации тромба возникает угроза эмболизации дистального сосудистого русла. Риск развития мозгового инфаркта возрастает при недостаточном функционировании анастомозов, в частности неполноценности сосудов Виллизиева круга.

При сахарном диабете имеется достаточное количество дополнительных факторов, участвующих в развитии атеросклероза. Одним из таких факторов является (наряду с углеводным) нарушение обмена липидов, которое в большей степени и более часто имеет место при сахарном диабете 2 типа. Декомпенсация сахарного диабета сопровождается нарушениями и жирового обмена, т.к. эти два вида обмена веществ настолько взаимосвязаны, что даже при кратковременных изменениях углеводного обмена выявляются нарушения различной степени выраженности и в обмене липидов. Дислипидемия при СД является фактором риска сосудистых осложнений.

У 50% больных СД 2 наблюдается атерогенная дислипидемия, характеризующаяся повышением сывороточного уровня триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХЛНП), снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХЛВП). Эти изменения липидного спектра крови могут быть обусловлены декомпенсацией углеводного обмена. Однако нередко они сохраняются и после нормализации гликемии, что свидетельствует о влиянии генетического компонента на липидный обмен у больных СД2.

Гиперхолестеринемия (особенно высокая фракция ХЛНП) существенно повышает риск развития сосудистых осложнений при СД2. В исследовании MRFIT выявлено, что при одинаковой степени гиперхолестеринемии риск сердечно-сосудистой смертности при

СД 2 в 2–3 раза выше, чем у лиц без диабета. Эффективный контроль дислипидемии при СД 2 достоверно снижает риск сердечно-сосудистых осложнений, что продемонстрировано во многих исследованиях. Так, в исследовании "4S" лечение больных СД 2 симвастатином в дозе 10 мг/сутки в течение 6 лет привело к нормализации липидного спектра крови: снижению ОХ от 6,7 до 4,7 ммоль/л (на 28%) и ХЛНП от 4,8 до 3,0 ммоль/л (на 37%). В результате риск сердечнососудистой смертности снизился на 55%, риск инсульта – на 62%. Таким образом, контроль дислипидемии ($ОХ \leq 5$ ммоль/л, $ХЛНП \leq 3$ ммоль/л) достоверно снижает риск развития макроангиопатий (исследования 4S, CARE, LIPID).

В то же время в ряде проспективных исследований не отмечено достоверных корреляционных связей между ведущим фактором риска атеросклероза – холестерином (ХС) и частотой развития инсульта. До недавнего времени доминировало представление, что снижение уровня ХС не имеет профилактического значения в отношении инсульта и даже может увеличить частоту геморрагического инсульта (Затейщиков Д.А., 2003). Отсутствие связи между уровнем ХС и риском инсульта подтвердилось и в исследовании Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH), в котором снижение уровня ХС достигалось за счет хирургического вмешательства на тонкой кишке – создания тонкокишечных шунтов. В исследование были включены 838 больных (90,7% мужчины, средний возраст 51 год), 417 из которых входили в контрольную группу, а 421 – в группу хирургического вмешательства. Показанием для включения в исследование было наличие в анамнезе одного инфаркта миокарда. Средний срок наблюдения составил 9,7 года. В группе с тонкокишечными шунтами было продемонстрировано достоверное уменьшение частоты достижения комбинированной конечной точки (смерть от сердечнососудистого заболевания и нефатальный инфаркт миокарда), снизилась и потребность в реваскуляризации. Таким образом, снижение уровня ХС в этом исследовании привело к достоверному снижению сердечнососудистой смертности, но не уменьшило риск инсульта (Buchwald H. et al., 2002).

Особый интерес в развитии и прогрессировании атеросклероза при СД 2 представляет современное понимание ведущей роли дисфункции эндотелия. Эндотелий на сегодняшний день определяется как «эндокринный орган». Говоря о его функции, можно перечислить не менее двух десятков биологически активных веществ, синтезируемых и высвобождающихся в соответствии с функциональными потребностями. Функции эндотелия складываются как баланс регуляторных субстанций, определяющих целостную работу системы кровообращения. Среди них факторы:

- контролирующее сокращение и расслабление мышц сосудистой стенки (эндотелин; ангиотензин-II; тромбоксан (TXA₂); оксид азота; простагландин (PGI₂); эндотелиновый фактор деполяризации (EDHF); простагландин H₂);

- участвующие в свертывании и фибринолизе (тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF); ингибитор активатора плазминогена; фактор Виллебранда (VIII фактор свертывания); ангиотензин-IV; тканевой активатор плазминогена (ТРА); эндотелин-1);

- контролирующее рост клеток (ангиотензин-II супероксидные радикалы; С-натриуретический пептид);

- регулирующие воспаление (фактор некроза опухоли (TNF-alpha); супероксидные радикалы).

Эндотелиальная дисфункция является первым этапом развития атеросклероза. Эндотелий выделяет NO и эндотелиальные факторы гиперполяризации, которые расслабляют гладкую мускулатуру сосудистой стенки и приводят к расширению сосуда. С другой стороны, существуют эндотелиальные факторы вазоконстрикции. В целом, при эндотелиальной дисфункции имеет место дисбаланс продукции этих факторов с преобладанием вазоконстрикции. Такая дисфункция потенцирует вазоспазм, тромбоз, пенетрацию макрофагов и клеточную пролиферацию, что, в сущности, представляет собой воспаление и способствует прогрессированию атеросклероза. Активации тромбоцитов вызывает быстрое образование тромба на поверхности измененной атеросклеротической бляшки, что может приводить к острой окклюзии сосуда и развитию сердечно-сосудистых событий (Schafer A. et al., 2008). Метаболические и гемодинамические нарушения, воздействуя на важнейший барьерный орган – эндотелий, тесно взаимосвязаны, один процесс усугубляет другой, приводя к раннему агрессивному развитию атеросклероза при СД 2 (Чугунова Л.А., 2006г.).

Оксидантный стресс играет также важную роль в развитии сосудистых осложнений СД, в том числе церебрального инсульта. Базисными механизмами, лежащими в основе осложнений СД, являются активизация полиолового и гексозаминового путей метаболизма глюкозы, образование конечных продуктов избыточного гликирования белков, повышение содержания различных изоформ протеинкиназы С. Важным компонентом патогенеза развития поздних осложнений СД является гиперпродукция супероксида в митохондриях. Формируется нарушение равновесия между продукцией свободных радикалов и активностью антиоксидантных ферментов, сниженной при СД. Недостаточная активность антиоксидантных ферментов при СД определяется генетическими факторами, что подтверждается изучением полиморфизма генов антиоксидантных ферментов – каталазы для диабетической ретинопатии и

супероксиддисмутазы (СОД) для дистальной полинейропатии (Nakagami H. et al., 2005; Соловьева Э.Ю., 2009). Выявлено, что при развитии церебрального инсульта биохимические показатели окислительный стресса значительно повышены у пациентов с СД, по сравнению с больными с инсультом без диабета (Guldiken B. et al., 2009).

Все вышеописанное способствует развитию и прогрессированию макроангиопатии. Поражение сосудистого русла инициируется уже на этапе инсулинорезистентности при отсутствии нарушений углеводного обмена, что клинически проявляется сосудистыми осложнениями СД 2.

Распространенное поражение артериальной системы мозга сопровождается снижением сосудистой реактивности, что также неблагоприятно сказывается на состоянии мозгового кровообращения. Колебания системного артериального давления (АД) в этих условиях могут оказаться решающим фактором возникновения острой церебральной ишемии.

Вследствие поражения при сахарном диабете артерий мелкого калибра у больных также повышен риск развития «немых» инсультов – инфарктов небольшого размера, расположенных в глубинных отделах белого вещества больших полушарий. Тяжесть этих изменений соответствует выраженности инсулинорезистентности (Arboix A. et al., 2005).

О влиянии инсулинорезистентности в развитии ОНМК указывается и в более поздних работах (Furie K. et al., 2008; Vlek A.L. et al., 2008). Как известно, она является ключевым фактором патогенеза СД2, хотя встречается и у абсолютно здоровых людей. Были изучены характер и частота сенсibilизации лимфоцитов к инсулину у больных ОНМК. По полученным данным, примерно у половины больных ОНМК встречался сахарный диабет, утяжеляя его течение. Причиной развития как СД, так и инсульта в данном наблюдении явилась инсулинорезистентность. Сенсibilизация лимфоцитов к инсулину может являться критерием риска развития инсульта. Явная сенсibilизация встречалась у небольшого числа больных инсультом и обычно ассоциировалась с СД 1. Скрытая сенсibilизация лимфоцитов к инсулину, выявляемая при ингибировании супрессорной активности простагландинсинтезирующих клеток или клеток с рецепторами к гистамину, встречается у половины больных с ОНМК. Характер сенсibilизации лимфоцитов к инсулину может служить критерием при определении тяжести течения инсульта, его прогноза, так как обуславливает тип развития инсулинорезистентности, лежащей в основе патологического процесса. Высокая активность простагландинсинтезирующих клеток, блокирующих сенсibilизацию лимфоцитов к инсулину, обычно встречается у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения, а также у больных с переходящими

нарушениями мозгового кровообращения. Сочетание высокой активности этих клеток с гипергликемией ассоциируется с развитием более тяжелых форм инсульта. Высокая активность клеток с рецепторами к гистамину, блокирующих сенсibilизацию лимфоцитов к инсулину, не только ассоциируется с развитием ОНМК, в этих случаях инсульт развивается на 10 лет раньше, чем у других пациентов (Асфандиярова Н.С. и др., 2004).

При сахарном диабете церебральный инсульт чаще всего носит ишемический характер. Геморрагический инсульт наблюдается реже, при сочетании сахарного диабета с гипертонической болезнью или как осложнение диабетической комы в результате токсического воздействия кетоновых тел на сосуды. В исследовании, где было включено в наблюдение 833 пациента, госпитализированных в неврологические стационары Тузлы, Боснии и Герцеговины в остром периоде с января по декабрь 2003 года, сахарный диабет был выявлен у 194 пациентов (23,5%), из них геморрагический инсульт был диагностирован у 10% (против 18% - у пациентов без сахарного диабета) (Smajlovic D. et al., 2006). Похожие данные представлены китайскими исследователями, которые проанализировали демографические характеристики, факторы риска, подтипы инсульта и результаты лечения 2532 пациентов с сахарным диабетом и без, госпитализированных в стационар с первичным инсультом. У пациентов с диабетом чаще отмечался ишемический инсульт (92,1% против 71,3%), по сравнению с пациентами без диабета в анамнезе. Кровоизлияние в мозг регистрировали реже у больных с диабетом, чем без диабета (4,2% против 18,1%) (Zhang X.D. et al., 2007).

Глава 4. КЛАССИФИКАЦИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Признаки поражения различных отделов нервной системы с высоким постоянством сопутствуют СД. Вместе с тем не всегда выявляемые при этом заболевании неврологические симптомы патогенетически с ним связаны, а следовательно, не всегда они могут быть отнесены к проявлениям диабетической нейропатии. Речь идет о симптомах параллельно протекающего заболевания (в том числе имеющего ту же, что и сам СД, генетическую природу, но отличные от него механизмы развития), симптомах, имеющих ятрогенную или другую природу. Не вызывает сомнения, что в любом случае неврологические проявления должны быть правильно классифицированы, так как от этого зависят их адекватная оценка и рациональная коррекция.

В одной из немногих фундаментальных работ, посвященных нейродиабетологии [Прихожан В.М., 1981], неврологические нарушения, выявляемые при СД, разделены на пять групп. С таким подразделением, с учетом некоторых замечаний, вполне можно согласиться.

Первую группу составляют заболевания, сопутствующие диабету случайно, но, тем не менее, существенно влияющие на его течение. Следует особо выделить группу заболеваний, в лечении которых используются глюкокортикоидные гормоны, обладающие, как известно, высокой контринсулярной активностью: рассеянный склероз, рассеянный энцефаломиелит, миастения, синдром Гийена-Барре. Само по себе сочетание этих заболеваний с сахарным диабетом встречается довольно редко, однако длительное (до нескольких недель и месяцев) применение преднизолона или его аналогов в качестве средств патогенетически оправданной иммуносупрессивной терапии может привести к трансформации латентных нарушений углеводного обмена в активно протекающий диабет. Приведенный ниже клинический случай убедительно иллюстрирует подобную ситуацию.

Больной С., 67 лет, страдал генерализованной формой миастении в стадии частичной ремиссии на фоне приема антихолинэстеразных препаратов и солей калия. Клинические признаки сахарного диабета и гипергликемия при динамическом исследовании не определялись. Присоединение интеркуррентной инфекции (простудное заболевание) привело к декомпенсации миастении с появлением бульбарных и дыхательных нарушений, что явилось основанием для назначения преднизолона в дозе 30 мг/сут перорально через день. Состояние больного в течение 2 нед не улучшалось; был

госпитализирован в неврологическое отделение, и начата «пульс-терапия» метилпреднизолоном в дозе 1000 мг внутривенно капельно через день. На этом фоне состояние прогрессивно ухудшалось: бульбарные расстройства перешли в паралич, возникла генерализованная мышечная слабость, в том числе дыхательных мышц, появилась одышка. Реакция на введение антихолинэстеразных препаратов была минимальной, но признаки холинергического криза (гиперсаливация, миоз, тошнота, усиленная моторика желудочно-кишечного тракта, фибрилляция мышц) не наблюдались. В это время в анализах крови впервые выявлена гипергликемия до 16,6—17,2 ммоль/л. Несмотря на снижение уровня гликемии на фоне инсулинотерапии, прогрессирование неврологических расстройств продолжалось, больной был переведен на искусственную вентиляцию легких. Отмена глюкокортикоидов не привела к нормализации показателей глюкозы крови; в то же время компенсации миастенического блока достичь не удалось, развилась тяжелая пневмония, и больной скончался при явлениях нарастающей легочно-сердечной недостаточности.

В приведенном клиническом случае под воздействием контринсулярной терапии имевшееся латентное нарушение глюкозотолерантности перешло в декомпенсированную форму ИНЗСД. Несмотря на то, что в патогенезе двух заболеваний — миастении и СД нет коррелирующих механизмов, нельзя не признать, что присоединение диабетических нарушений метаболизма к миастеническому блоку нервно-мышечной передачи привело к нарастанию симптомов патологической мышечной слабости, нарушению дыхания и смерти. Это позволяет сделать важный практический вывод: перед назначением курса лечения препаратами, нарушающими глюкозотолерантность (глюкокортикоиды, β -блокаторы), целесообразно провести исследования (ОПТ) с целью выявления латентных форм диабета.

Вторую группу составили неврологические нарушения, обусловленные терапией СД инсулином и пероральными сахароснижающими средствами. Среди них в первую очередь следует отметить гипогликемические состояния, достаточно часто возникающие при «жестком» контроле уровня глюкозы в крови, и нередко идентифицируемые как «эпилептические».

Больная П., 64 лет. Диагноз ИНЗСД установлен в возрасте 55 лет, через 4 года была начата инсулинотерапия в связи с недостаточным контролем гликемии при помощи пероральных сахароснижающих препаратов. Вскоре после этого у больной появились приступы, возникающие преимущественно в предутренние часы, реже днем, которые проявлялись отключением сознания и клоническими судорогами головы, опсоклонусом (миоклонус глазных яблок), иногда общим тоническим напряжением. Продолжительность

приступов – от 2-3 до 20 минут и более, с постепенным нарастанием частоты и продолжительности пароксизмов. При ЭЭГ – исследовании констатировано «снижение порога судорожной готовности». Установлен диагноз эпилепсии и назначена терапия депакином – хроно 500 мг 2 раза в день, которую больная получала на протяжении 5 лет и которая существенно не повлияла на течении ночных приступов, однако изменила продолжительность дневных, которые возникали достаточно редко, однако стали более продолжительными (40 минут - 1,5 часа). Следует отметить, что при исследовании гликемии во время приступов периодически обнаруживалось снижение уровня гликемии (максимально до 1,8 ммоль/л), что однако, не получило должной оценки, очевидно в связи с тем, что цифры вечерней гликемии колебались от 12 до 18 ммоль/л, что служило основанием, для повышения вечерних доз инсулина продленного действия. Постепенно гликемическая кривая по результатам гликемического профиля, стала колебаться от 2,3 ммоль/ утром, до 18 и более ммоль/л вечером, а уровень гликозилированного гемоглобина в плазме крови указывал на отсутствие компенсации сахарного диабета ($HbA_{1c}=9$). Через 5 лет от начала терапии эпилепсии больная была проконсультирована эпилептологом, диагноз эпилепсии подвергнут ревизии и снят, проведена существенная коррекция инсулинотерапии.

В этом клиническом наблюдении обращает на себя внимание, что даже при всей очевидности гипогликемических состояний, проявляющихся продолжительными, выходящими за рамки эпилептических, к тому же с верифицированными гипогликемиями приступами, диагноз эпилепсии продолжал упорно фигурировать в истории болезни, а доза инсулина продолжала увеличиваться. Основной причиной нарастающей декомпенсации СД в таких случаях являются повторные гипогликемические состояния, индуцирующие активность системы эндогенной защиты от гипогликемии. Эта система включает активацию выброса глюкокортикоидов и катехоламинов, что приводит к эндогенному гиперкортизолизму и, как следствие прогрессированию СД, артериальной гипертензии, атеросклероза и их осложнений, в том числе энцефалопатии, инсульта и др.

Третья группа представлена сопровождающимися СД неврологическими заболеваниями наследственной природы, при которых развитие неврологической патологии и нарушение углеводного обмена генетически детерминированы. К ним относятся болезнь Фридрейха, невральные амиотрофии, леберовская атрофия зрительных нервов, другие митохондриальные болезни, амиотрофия Кеннеди, дистрофическая миотония, болезнь Дауна, синдром Шерешевского—Тернера, синдром Клайнфелтера. Список таких заболеваний постоянно расширяется, что обусловлено прогрессом ДНК-диагностики.

Четвертая группа включает заболевания, выявляющие или вызывающие СД. К ним относятся опухоли мозга, особенно медиобазальных отделов и гипоталамо-гипофизарной области, травматические и воспалительные поражения той же локализации. Причислять к этой группе инсульт, пожалуй, неправомерно, поскольку патогенетические механизмы диабета и заболеваний, наиболее часто приводящих к сосудистым поражениям мозга - атеросклероза и артериальной гипертензии, имеют много общих патогенетических механизмов. Обнаружение СД впервые у больного, перенесшего инсульт, связано, скорее, с оставшимися не замеченными ранее нарушениями глюкозотолерантности.

Пятая группа — проявления непосредственно диабетической нейропатии.

Неврологические нарушения, обусловленные СД, весьма разнообразны. При этом заболевании в патологический процесс вовлекаются все отделы центральной, периферической и автономной нервной системы. У больного выявляются признаки поражения черепных и спинномозговых нервов и их корешков, нервных сплетений, вегетативных образований, вещества головного и спинного мозга. Распространенность этих проявлений различна и зависит от многих факторов: в одних случаях поражаются лишь некоторые отделы нервной системы, в других развивается ее тотальное повреждение. Эти факторы и обуславливают многообразие выявляемых при СД симптомов и очаговых знаков.

Переходя к изложению классификации диабетической нейропатии, необходимо остановиться на терминологии. Под понятием «нейропатия» подразумевают заболевание нервной системы (от греческого *neuron* — нервная клетка), в сложных словах *neur* обозначает «относящееся к нервной системе», *pathia* — «указывающее на заболевание, страдание» неинфекционной природы. В отечественной литературе и неврологической практике написание и прочтение слов, имеющих в своем составе *neur*, встречается в двух вариантах — «нейро» или «невро»: нейрон, нейрогля, неврология, невроз. Поскольку традиционно термин «невропатия» имеет отношение лишь к заболеваниям периферической нервной системы, то для обозначения распространенного страдания всех отделов нервной системы более целесообразно использовать термин «нейропатия».

Одна из первых классификаций поражения нервной системы при СД предложена E.Leyden в 1893 г. Он описал гиперестетическую, паралитическую и атактическую формы нейропатии [цит. по Tarsy D., Freeman R., 1994]. Автор использовал синдромологический подход, отметив поражения как центрального, так и периферического отделов нервной системы при диабете.

W.R.Jordan в 1936 г., основываясь на собственных клинических наблюдениях, выделил три типа диабетической нейропатии.

Первый тип — «*гипергликемический*», при котором преобладают нарушения чувствительности без выраженных неврологических выпадений; обратим под воздействием антидиабетической терапии.

Второй тип — *хронический «циркуляторно-дегенеративный»*, с чувствительными, двигательными и рефлекторными нарушениями, сочетающимися с сосудистой недостаточностью нижних конечностей.

Третий тип — «*невритический*» характеризуется более остро развивающимися симптомами периферической нейропатии.

Предложенная автором классификация страдала существенными недостатками, в первую очередь отсутствием группировки по нозологическому, синдромологическому или анатомическому критериям, поэтому дальнейшие исследования привели к появлению новых подходов к этой проблеме.

S.Locke в 1964 г. предложил анатомическую классификацию, разделяя диабетические поражения нервной системы на радикулопатию, нейропатию, множественную мононейропатию и полинейропатию.

Классификация P.J.Dyck и соавт. (1987) явилась итогом анализа многих предыдущих попыток обобщения разнообразных неврологических нарушений у больных сахарным диабетом, в том числе предпринятых G.W.Bruyn и H.Garland (1970). Авторы выделяли:

- симметричную дистальную полинейропатию с сенсорными, вегетативными и двигательными нарушениями;
- симметричную проксимальную нейропатию;
- асимметричную нейропатию, включающую поражение черепных, спинномозговых нервов и сплетений конечностей, и ишемическую нейропатию;
- асимметричную нейропатию, сочетающуюся с симметричной дистальной полинейропатией.

Как следует из приведенных классификаций, большинство исследователей уделяли основное внимание у больных диабетом поражениям периферической нервной системы, наиболее заметным и легко диагностируемым. В то же время изменения головного и спинного мозга явно недооценивались. Это, несомненно, накладывало отпечаток на отношение к проблеме в широкой клинической практике, где общепринято считать симптомы поражения центральных отделов нервной системы следствием патологических изменений сосудов и процессов физиологического старения. Учитывая тесную патогенетическую взаимосвязь сахарного диабета, атеросклероза и артериальной гипертензии, рассматриваемых в настоящее время как связанные между собой болезни

старения, не замечать или отвергать поражение центральной нервной системы при диабете не следует.

Наиболее полную классификацию диабетической нейропатии, охватывающую острые и хронические нарушения со стороны центрального и периферического отделов нервной системы, предложил В.М.Прихожан (1981):

А. Центральная нейропатия:

- острые нервно-психические нарушения при гипогликемических, кетоацидотических, гиперосмолярных и лактатацидотических состояниях, острые нарушения мозгового кровообращения;
- неврозоподобные и психопатоподобные состояния;
- энцефалопатия;
- миелопатия.

Б. Периферическая нейропатия:

1. полинейропатия черепных нервов;
2. полинейропатия спинномозговых нервов:
 - дистальная полинейропатия;
 - нейромиалгия (при декомпенсации диабета);
 - проксимальная амиотрофия;
3. висцеральная полинейропатия (нарушение иннервации органов кровообращения, пищеварения и других внутренних органов).

Эта классификация имеет ряд положений, выгодно отличающих ее от предыдущих. Так, четко определена взаимосвязь патологических изменений центрального и периферического отделов нервной системы при сахарном диабете; определено место нарушений, развивающихся в период острых дисметаболических расстройств - до настоящего времени некоторые исследователи расценивают коматозные и сопорозные состояния лишь как транзиторные соматоневрологические расстройства, не приводящие к сколько-нибудь значимому поражению мозга. В то же время нельзя согласиться с выделением в отдельную строку неврозоподобных и психопатоподобных нарушений. Они наряду с интеллектуально-мнестическими расстройствами являются постоянными составляющими клинической картины энцефалопатии не только диабетического, но и другого генеза. Учитывая клиническую характеристику разнообразия поражений периферической нервной системы, предложенное деление периферической нейропатии представляется неполным.

И.А.Строков и соавт. (1998) приводят другой вариант классификации диабетической нейропатии, особо выделяя бессимптомное ее течение, что, учитывая

важность проблемы профилактики, особенно ценно.

I. Субклиническая (бессимптомная) нейропатия, для выявления которой используют:

- электродиагностическое тестирование нерва;
- тестирование чувствительности;
- вегетативные тесты.

II. Клиническая (симптомная) нейропатия:

- диффузная нейропатия;
- дистальная симметричная сенсомоторная нейропатия;
- автономная нейропатия.

III. Локальная нейропатия:

- мононейропатия;
- множественная мононейропатия;
- плексопатия;
- радикулопатия.

Наряду с несомненными достоинствами приведенной классификации следует отметить и некоторые, с нашей точки зрения значимые, неточности. Во-первых, на основании этой классификации невозможно четко сформулировать методы диагностики и охарактеризовать критерии диагноза субклинической нейропатии, поскольку появление новых методов диагностики снижает «порог» ее распознавания. Так, использование метода регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов позволяет выявить изменения со стороны чувствительной и двигательной систем намного раньше, чем электронейромиография. Во-вторых, внимание авторов сконцентрировано на поражении периферического отдела нервной системы, а патология головного и спинного мозга осталась за рамками классификации. И, наконец, следует отметить отсутствие в классификации указаний на неврологические нарушения при острых расстройствах метаболизма.

Впервые центральную ДН, как самостоятельный раздел классификации ДН выделил В.М. Прихожан (1981), однако в последующих работах, признавая важность этой проблемы, многие авторы поражение головного мозга оставляли за рамками классификаций. Мы попытались объединить положительные стороны существующих классификаций центральной ДН, дополнив ее собственными. По нашему мнению, наиболее полная классификация должна выглядеть следующим образом [Рудакова И.Г., 2003, Калинин А.П., Котов С.В., Рудакова И.Г., 2009].

Периферическая нейропатия:

1. симметричная, преимущественно сенсорная и дистальная полинейропатия;

2. асимметричная, преимущественно моторная и чаще проксимальная нейропатия;
3. радикулопатия;
4. мононейропатия, в том числе множественная;
5. автономная (висцеральная) нейропатия.

Центральная нейропатия:

1. Диабетическая энцефалопатия
 - преимущественно метаболическая,
 - преимущественно сосудисто-метаболическая,
 - сосудисто-метаболическая (осложненная инсультом).
2. Диабетическая энцефаломиелопатия.
3. Острая энцефалопатия (с психо-эмоциональными, психомоторными проявлениями, расстройством сознания, признаками очагового поражения мозга, формированием инсульта) на фоне декомпенсации метаболизма (кетацидотической, гиперосмолярной, лактацидемической, гипогликемической).

Разделяя в данной классификации периферическую и центральную формы диабетической нейропатии, мы подчеркиваем относительность такого разделения. Хорошо известно, что даже при полном клиническом благополучии любого из отделов нервной системы использование дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования нередко выявляет в них те или иные нарушения. Практика свидетельствует, что чаще всего центральная и периферическая нейропатия развиваются одновременно. Классификация расширяет понятие диабетической энцефалопатии, которое, по нашему мнению, должно включать не только ее метаболические формы. Выделить такие формы в чистом виде, учитывая многообразие актуальных для СД патогенетических механизмов, практически невозможно. Особенно это касается больных ИНЗСД. На современном этапе развития нейродиабетологии не вызывает сомнения патогенетическое единство метаболических и сосудистых механизмов, включая артериальную гипертензию, дислипидемию, коагулопатию, составляющих основу развития энцефалопатии при ИНЗСД. То же можно сказать и об инсульте, который по большому счету никогда не имеет нозологической самостоятельности, являясь синдромологическим понятием.

Некоторые авторы, систематизируя разнообразные проявления ДН, включают в классификацию субклинические стадии нейропатии. В качестве примера можно привести клиническую классификацию ДН П.Н.Бондар и соавт. (2002):

I. Субклиническая стадия нейропатии

- A. Нарушенные электродиагностические тесты: снижение проводимости нервного

импульса по чувствительным и двигательным периферическим волокнам, снижение амплитуды нервно мышечных индуцированных потенциалов.

Б. Нарушенные тесты на чувствительность: вибрационную, тактильную, тепловую и холодную.

В. Нарушенные функциональные тесты вегетативной нервной системы: нарушения функции синусового узла и ритма сердечной деятельности, изменения потоотделения и зрачкового рефлекса.

II. Клиническая стадия нейропатии

А. Центральная: энцефалопатия, миелопатия

Б. Периферическая диффузная нейропатия:

- Дистальная симметричная сенсоно-двигательная нейропатия
- Проксимальная амиотрофия.

В. Диффузная автономная нейропатия (нарушенный зрачковый рефлекс, нарушенное потоотделение, автономная нейропатия мочеполовой системы: дисфункция мочевого пузыря и половая дисфункция; автономная нейропатия желудочно-кишечного тракта: атония желудка, желчного пузыря, диарея; автономная нейропатия сердечно-сосудистой системы; бессимптомная гипогликемия).

Г. Локальная нейропатия (монойропатия, множественная монойропатия, плексопатия, радикулопатия, нейропатия черепных нервов).

Нельзя не согласиться с существованием проблемы субклинических нарушений при ДН, однако, по нашему мнению, включение в клиническую классификацию систематизации в соответствии с клинической стадией, не должно оставлять за рамками внимания и другие возможные стадии поражения. С этой точки зрения наиболее удачной представляется классификация ДускР.Ј. и Thomas P.K. (1999), которая нашла признание среди клиницистов (см. главу 6).

Глава 5. КЛИНИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Нейропатия – одно из самых частых хронических осложнений СД, выявляемое у большинства больных. В то же время до сих пор нет единой точки зрения на ее распространенность в популяции больных СД (это в большей степени касается полинейропатии), что в немалой степени связано с разрешающей способностью используемых методов диагностики, возможно, – с неоднородностью исследуемых популяций больных. Различные авторы называют цифры в диапазоне от 9 до 90-100%. К тому же большой процент случаев ДН остается невыявленным, в связи с чем данные о ее распространенности часто занижены [А.В.Древаль и соавт.,1999]. Подобный диапазон колебания во многом связан с игнорированием симптомов нейропатии врачами и существованием большого числа больных СД с недиагностированным поражением нервной системы.

Клинические проявления ДН широко варьируют, вовлекая врачей многих специальностей в диагностику и лечение различных проявлений ДН. При ИЗСД и ИНЗСД частота развития тех или иных форм поражения нервной системы различна. Длительность заболевания так же не одинаково отражается на частоте развития различных форм диабетической нейропатии, что, очевидно, свидетельствует о различиях патогенетических механизмов ее развития. Ниже представлены данные, полученные нами в ходе проведенных исследований

В нашем исследовании (2000-2003гг.), включающем 440 больных с СД, различные формы периферической ДН диагностированы у большинства больных, с существенными частотными различиями при ИЗСД и ИНЗСД (табл 7). Не исключено, что эти различия обусловлены особенностями механизмов патогенеза нейропатии при разных формах заболевания. Обращает на себя внимание высокий процент субклинических форм поражения с асимптомным течением, диагностика которых оказалась возможной только при использовании электрофизиологических диагностических методик: ЭНМГ и ССВП.

Таблица 7. Частота развития различных форм периферической ДН в зависимости от типа и длительности течения СД (И.Г.Рудакова, 2003)

ИЗСД (СД 1 типа)

Формы ДН	Всего n=163	Дебют СД	От дебюта до 5 лет N=32	5-10 лет n=75	>10 лет n=56
ДПНП:	71 (44%)	-	4 (13%)	29 (39%)	38 (68%)
Клиническая	46 (28%)	-	3 (9%)	8 (11%)	35 (63%)
Субклиническая	25 (15%)	-	1 (3%)	21 (28%)	3 (5%)
Мононейропатия:	56 (34,4%)	-	4 (12,5%)	24 (32%)	28 (50%)
Краниальная	45 (27,6%)	-	3 (9,4%)	20 (26,6%)	22 (39,2%)
Соматическая	11 (6,7%)	-	1 (3%)	4 (5%)	6 (10,7%)
Радикулопатия	7 (4,3%)	-		2 (2,6%)	5 (8,9%)
Асимметричная проксимальная нейропатия	1 (0,6%)	-	-	-	1 (1,8%)
Автономная нейропатия	60 (36,8%)	-	1 (3%)	30 (40%)	29 (51,7%)
ИНЗСД (СД 2 типа)					
Формы ДН	Всего n=277	Дебют СД n=44	От дебюта до 5 лет N=80	5-10 лет n=121	>10 лет n=74
ДПНП:	211 (76%)	19 (43%)	41 (51%)	101 (83%)	69 (93%)
Клиническая	156 (56%)	11(25%)	26 (32%)	72 (59%)	58 (78%)
Субклиническая	55 (20%)	8 (18%)	15 (19%)	29 (24%)	11 (15%)
Мононейропатия:	71 (25,6%)	6 (13,6%)	12 (14,8%)	34 (27,8%)	25 (33,7%)
Краниальная	50 (18%)	5 (11,3%)	10 (12,3%)	22 (18%)	18 (24,3%)
Соматическая	21 (7,6%)	1 (2,3%)	2 (2,5%)	12 (9,8%)	7 (9,4%)
Радикулопатия	5 (1,8%)	-	-	3 (2,4%)	2 (4,2%)
Асимметричная проксимальная нейропатия	7 (2,5%)	-	1 (1,2%)	4 (3,3%)	2 (4,2%)
Автономная нейропатия	54 (19,5%)	-	2 (2,5%)	25 (20,5%)	27 (36,5%)

5.1. ДИСТАЛЬНАЯ СИММЕТРИЧНАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ

Диабетическая дистальная симметричная полинейропатия (ДПНП) представляет собой самую частую форму ДН и наиболее часто встречающуюся форму полинейропатии в открытых популяциях [Gerard J.-M., 1995]. Несмотря на относительно благоприятное течение в большинстве случаев, она представляет весьма серьезный риск для больных СД. Растет количество данных, свидетельствующих о том, что ДПНП является не только предиктором развития синдрома диабетической стопы, но и смертности [A.L.Carrington et al.,2002].

В настоящее время признано, что частота развития ДПНП связана с длительностью СД, уровнем и значительными колебаниями HbA_{1c}, дислипидемией, высоким индексом массы тела, альбуминурией, артериальной гипертензией и курением [G.M.Franklin et al.,1994]. Данные исследований DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993) и EDIC (Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications, 2006) свидетельствуют, что частота развития ДПНП связана с адекватностью контроля гликемии и длительностью заболевания. Причем длительный адекватный гликемический контроль значительно улучшает отдаленный прогноз, снижая вероятность развития ДПНП и других поздних осложнений СД [C.L.Martin et al.,2006].

Временная динамика ДПНП может быть условно разделена на период функциональных и период анатомических нарушений. Предполагается, что функциональные изменения, развивающиеся на ранних стадиях нейропатии, полностью или частично обратимы на фоне стабильного гликемического контроля или под воздействием средств патогенетической терапии. На стадии анатомических или структурных изменений, развивающихся позже, обратное развитие уже не возможно [M.A. Pfieler et al., 1995].

Клинически выраженные формы ДПНП встречаются у 25-50% больных, субклинические формы, когда имеются лишь асимптомные изменения на ЭНМГ и ССВП, увеличивают эту цифру вдвое. Как правило, в клинически выраженной форме ДПНП проявляется через 5 лет от дебюта СД у 30-50 % больных. Иногда ярко выраженные симптомы полинейропатии возникают при декомпенсации углеводного обмена. У части больных с ИНЗСД проявления ДПНП дебютируют раньше, чем устанавливается диагноз, и не зависят от уровня компенсации углеводного обмена, что свидетельствует о глубокой метаболической дисфункции, присущей этому заболеванию, которая развивается параллельно с нарушением метаболизма углеводов.

Принято разделять ДПНП по стадиям, отраженным в классификациях Международной группы экспертов по ДН [A.J.M. Boulton et al., 1986] (табл.8.) и P.J.Dyck [P.J.Dyck и P.K.Thomas, 1999] (табл. 9). «Стадийность» не означает закономерную смену стадий, она отражает течение патологического процесса.

Таблица 8. Стадии ДПНП (по A.J.M. Boulton et al., 1986)

Стадия нейропатии	Характеристика
Нет нейропатии	Симптомов и признаков нет
Клиническая нейропатия	
Хроническая болевая форма	Наличие симптомов, усиливающихся к вечеру: жжение, острая боль, пронзающая боль, покальвание; отсутствие или нарушение чувствительности и снижение или отсутствие рефлексов

Острая болевая форма	Симптомы сходны с хронической болевой формой, но более выражены, может наблюдаться гиперестезия, может быть ассоциирована с началом инсулинотерапии и неудовлетворительным контролем СД, нарушения чувствительности минимальны или отсутствуют
Безболевая форма в сочетании с полной или частичной потерей чувствительности	Симптомов нет или имеется онемение стоп, снижение болевой и температурной чувствительности, снижение или отсутствие рефлексов
Поздние осложнения	Нейропатическая деформация стоп, синдром диабетической стопы, нетравматические ампутации

Таблица 9. Стадии тяжести ДПНП (по P.J.Dyck, P.K.Thomas 1999)

Стадии	Критерии
Стадия N0 ДПНП нет	Симптомов ПНП нет, автономные тесты отрицательны. При ЭНМГ-исследовании моторных и ССВП-исследовании сенсорных периферических нервов (не менее 2 на одной стороне) патологии не обнаруживается.
Стадия N1 Субклиническая	1А. Клинических проявлений ПНП нет. При ЭНМГ и ССВП сочетание 2-х любых проявлений поражения сенсорных и/или моторных нервов на одной стороне, либо сочетания с нарушениями, выявляемыми при проведении автономных тестов.
	1Б. Субъективных симптомов нет. При объективном исследовании выявляют не менее 2 объективных неврологических признаков ПНП на 1 стороне.
Стадия N2 Клиническая	2А. Присутствуют субъективные проявления ПНП. Имеют место объективные чувствительные, двигательные и вегетативные симптомы ПНП без признаков слабости сгибателей стопы (больной может стоять на пятках).
	2Б. То же, но имеются признаки слабости сгибателей стопы с обеих сторон.
Стадия N3 Тяжелая	Дефект, существенно ограничивающий функциональные возможности и трудоспособность: сенсорная, сенсомоторная, вегетативная недостаточность, тяжелый болевой синдром. Осложнения нейропатии: диабетическая стопа, остеоартропатия, ампутация.

Таким образом, клиническая стадия "нейропатии нет" является эквивалентным N0 по классификации Dyck, N1a; "клиническая нейропатия" является эквивалентной N1Б, N2А, или N2Б; и "поздние осложнения" является эквивалентом N3 по Dyck P.J. Представленное деление широко используется в клинической практике и в эпидемиологических и клинических исследованиях.

Принято выделять нескольких клинических вариантов ДПНП, различающихся особенностями возникновения, клинического течения и прогноза:

- острой болевой сенсорная ДПНП,
- хроническая сенсомоторная ДПНП.

Острая болевая сенсорная дистальная симметричная ДПНП. Эта форма чаще проявляется остро возникающим позитивным сенсорным дефектом в форме дистальных парестезий, гиперестезий, нейропатических болей в виде чувства жжения, прострелов, режущих болей в конечностях с отчетливой вегетативной окраской. Болевые проявления, как правило, усиливаются в покое, в ночное время и уменьшаются днем и при активной деятельности. Типичные признаки этой формы ДН – гиперпатия, дизестезия и аллодиния. Характерны ощущение жжения (особенно в стопах), гиперестезия, острая боль в форме ощущения «прострелов», «удара ножом или током». Незначительные раздражители (легкое прикосновение к коже одежды, постельного белья) могут существенно усиливать боль, в то время как более грубое воздействие и пальпация не вызывает неприятных ощущений. Возможно изменение кожной температуры и цвета кожных покровов, локальный гипергидроз. Сухожильные рефлексы и глубокие виды чувствительности, как правило, остаются интактными.

Боль - доминирующая жалоба пациентов, она может сопровождаться снижением массы тела, симптомами хронической депрессии, у мужчин боли нередко сопутствует эректильная дисфункция. При клиническом обследовании нарушения чувствительности не выражены, признаков поражения моторного звена периферической нервной системы нет, иногда наблюдается снижение ахилового рефлекса.

Развитие такой клинической картины принято связывать с иритацией или повреждением тонких немиелинизированных С-волокон, проводящих болевую и температурную чувствительность и наиболее восприимчивым к изменениям активности метаболических процессов. Длительное время предполагалось, что в условиях острого расстройства метаболизма на фоне декомпенсации углеводного обмена эти волокна подвергаются изменениям прежде всего. Однако исследование биоптатов икроножных нервов пациентов с острой болевой нейропатией обнаружило дегенерацию как немиелинизированных, так и миелинизированных волокон, при этом зависимости между выраженностью боли и степенью дегенерации выявлено не было [P.A.Low et al., 1995]. В обзоре литературы, представленном S.Oyibo и соавт. (2002), убедительно продемонстрировано отсутствие различий между частотой вовлечения толстых или тонких сенсорных волокон в патологический процесс при развитии ДПНП, в том числе ее болевой формы. Таким образом, подвергнуты сомнению представления о болевой нейропатии как «нейропатии тонких волокон». Одной из гипотез развития нейропатической боли при ДН является феномен «обкрадывания», который заключается в том, что быстрые изменения содержания глюкозы крови ведут к изменению реологических свойств крови, нарушению кровотока и открытию артериовенозных

шунтов и, как следствие, к ишемии эндоневрия. Проводя исследования с помощью флуоресцентной ангиографии у больных с острой болевой полинейропатией, S.Tesfaye и соавт. (1996) обнаружили изменения эпинеуральных сосудов, подобные тем, которые свойственны диабетической ретинопатии и проявляются развитием артериовенозных шунтов и пролиферацией новых сосудов.

Острая болевая нейропатия часто развивается на фоне декомпенсации СД, может возникать после кетоацидоза. Ее развитие нередко связывают со значительным снижением веса и нарушениями питания [M.J.Stevens et al., 2000]. Однако, она также может дебютировать после внезапного улучшения гликемического контроля на фоне гипогликемизирующей терапии. Предложенный для этого состояния термин «инсулиновый неврит» признан неудачным, так как болевая нейропатия может появиться и на фоне приема таблетированных сахароснижающих препаратов. Это служит еще одним подтверждением правильности гипотезы о взаимосвязи между уровнем гликемии и развитием нейропатической боли [L.Padua et al., 2002].

Отличительной особенностью острой болевой формы ДПНП является то, что возникающая нейропатическая симптоматика [S.C.Apfel., 2002]

- довольно жестко связана с гипергликемией,
- дебютирует остро или подостро,
- начинает регрессировать, исчезая полностью после устранения декомпенсации углеводного обмена (иногда может сохраняться до 12 месяцев).

Обратимость клинической симптоматики указывает на функциональный характер возникающих нарушений (возвратная форма ДПНП). Нужно помнить, что декомпенсация углеводного метаболизма может значительно усугублять клинические проявления любой формы ДН, которые так же могут подвергаться обратному развитию при нормализации гликемии, однако повторяющиеся декомпенсации могут приводить к формированию более глубокого функционального дефекта, а восстановление нарушенных функций не всякий раз достигает исходного уровня.

Хроническая дистальная симметричная сенсомоторная ДПНП. Повторяющиеся декомпенсации СД представляют одну из значимых составляющих патогенеза хронической формы ДПНП, которая в типичных случаях развивается медленно с прогрессирующим нарастающим развитием неврологического дефицита. Основными клиническими проявлениями этой формы ДН являются чувствительные, двигательные и трофические расстройства периферического типа, в зависимости от преобладания которых в клинической картине заболевания принято выделять сенсорномоторный (чаще) или моторносенсорный (реже) варианты ДПНП. Нарушение чувствительности при этой форме

ДН как правило занимает доминирующее положение, сочетаясь с умеренной слабостью в мышцах дистальных отделов конечностей и признаками вегетативной дисфункции. Центральное место в клинической картине чаще занимают чувствительные расстройства: боли, онемение, парестезии, зябкость, изначально локализованные в пальцах стоп, затем 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. Боль нередко занимает одно из ведущих мест при хронической сенсо-моторной форме ДПНП, однако ее развитие и течение значительно отличается от такового при острой болевой нейропатии [S.C.Apfel., 2002]: болевые симптомы менее интенсивны по проявлениям и непостоянны. Постепенно присоединяются двигательные нарушения: снижаются, а затем угасают ахилловы рефлексы. Нередко выявляются признаки ишемической невропатии концевых ветвей большеберцового или малоберцового нервов: атрофия мышц, формирование «отвисающей» или «когтистой» стопы.

Хроническая сенсомоторная ДПНП относится к разряду «length - dependent neuropathy» (англ. «зависящий от длины»). Динамика вовлечения в патологический процесс периферической нервной системы отражает первоочередное повреждение наиболее длинных нервных волокон, с последующим вовлечением коротких: сначала поражаются дистальные, затем проксимальные отделы нервов нижних конечностей, и затем - нервы верхних конечностей, и лишь после этого - нервы туловища.

Как известно, трофическим центром нейрона является тело клетки с расположенными в ней органеллами, где происходит синтез структурных и энергетических субстратов, транспортируемых в дальнейшем в процессе энергозависимых механизмов трансаксонально к периферии. Наиболее уязвимыми при этом оказываются максимально удаленные участки отростков нейрона. Подобная динамика развития («length - dependent neuropathy») и симметричный характер распространения неврологических расстройств указывает на аксональный тип повреждения периферических нервов, основу которого чаще всего составляют диффузные метаболические или токсические процессы. Повреждения аксонов, в отличие от повреждения миелиновых оболочек, отличаются устойчивостью и значительно более медленным восстановлением нарушенных функций.

Сенсомоторные расстройства при ДПНП нередко сочетаются с трофическими нарушениями, обусловленными развитием вегетативной нейропатии: сухостью и истончением, растрескиванием кожи, вазомоторными расстройствами, изменением

температуры и цвета кожных покровов, наиболее рано проявляющимися в области стоп и наиболее ярко - при формировании диабетической стопы.

У большинства больных проявления ДПНП выражены слабо, ограничиваясь чувством преходящего онемения и парестезиями стоп. Расстройства чувствительности развиваются исподволь, в связи с чем больные не обращают внимания на безболезненные потертости, опрелости, травмы, которые могут стать основой развития трофических язв и диабетической стопы.

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, иногда с широкой зоной иррадиации (аллодиния). Боли зачастую резистентны к лечению, сохраняются месяцами, даже годами. Происхождение болевого синдрома подобного характера определяется поражением симпатической нервной системы. Подробнее проблема боли будет рассмотрена ниже в разделе, посвященном нейропатической боли.

Нередко боли и аллодиния сочетаются с неврозоподобными, психопатоподобными и депрессивными нарушениями, которые, с одной стороны, могут быть расценены как функциональные, с другой - как проявление диабетической энцефалопатии.

Парестезии различного характера (ощущение «ползания мурашек», «жжения»), захватывающие туловище и конечности, могут появляться в период декомпенсации метаболизма, сразу после выхода из кетоацидотического состояния. В других случаях их обнаруживают у пациентов с впервые выявленным диабетом, когда контроль уровня гликемии еще недостаточен. Как правило, парестезии быстро регрессируют под воздействием гипогликемизирующей терапии и обычно не требуют назначения анальгезирующих или метаболических средств.

Следует отметить возможность возникновения парестезии и болей в дистальных отделах нижних конечностей в самом начале лечения инсулином или пероральными сахароснижающими средствами впервые выявленного диабета. Чувствительные расстройства этого периода, обусловленные регенерацией периферических нервов на фоне нормализации метаболизма, исчезают самостоятельно, не требуя специального лечения.

Клинические и электрофизиологические особенности ДПНП у больных ИЗСД и ИНЗСД представлены в табл. 10.

Таблица 10. Особенности диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом I и II типов [по Рунову Г.П., Занозиной О.В., 1996].

Критерии оценки	ИЗСД (1 тип)	ИНЗСД (тип2)
Морфологическая основа	Аксональная дегенерация	Демиелинизация
Ранний ЭНМГ- признак	Снижение амплитуды М-ответов	Замедление скорости проведения импульса по эфферентным нервам нижних конечностей и изменение формы вызванного М-ответа мышцы
Патогенез	Связь с микроангиопатией	Связь с макроангиопатией, в меньшей степени с нарушением метаболизма
Связь с длительностью заболевания	Четко определяется	Не прослеживается
Наличие стадии субклинических расстройств	Присутствует	Отсутствует
Обратимость начальных клинических нарушений	Обратимы	Необратимы

В проведенном нами исследовании, включающем 440 больных (143 – ИЗСД в возрасте $30 \pm 8,4$ года, 277 – ИНЗСД в возрасте $56,7 \pm 8,3$ года), отмечены различия в заболеваемости ДПНП у больных СД 1 и СД 2, в том числе в частоте выявления клинических и субклинических форм поражения (табл. 7).

У больных СД 1 отмечена зависимость частоты выявления ДПНП от длительности заболевания и значительное преобладание в первые 10 лет заболевания субклинических, а в более поздние сроки - клинически выраженных форм ДПНП. Так при длительности СД до 5 лет ДПНП диагностирована у 13%, 5-10 лет – у 39%, более 10 лет – у 68% больных. Соотношение клинически выраженных и субклинических форм поражения составляло в сроки заболевания до 10 лет 1:3 позже - 12:1.

У больных ИНЗСД частота выявления ДПНП была значительной, уже к моменту установления диагноза СД составляя 43%. В последующие годы число больных прогрессивно увеличивалось: к концу первого пятилетия до 51%, через 5-10 лет – до 83%, а в более поздние сроки этот тип поражения нервной системы можно было отметить у абсолютного большинства больных (93%). Клинически выраженные формы преобладали на всем протяжении заболевания, их соотношение с субклиническим вариантом течения ДПНП в ранние сроки заболевания составляло 1,4-1,7:1, через 5-10 лет 2,2:1, через 10 и более лет не превышало 5:1. Отмечена прямая связь частоты выявления ДПНП с длительностью заболевания.

У больных ИЗСД имела место отчетливая зависимость как клинического дебюта ДПНП, так ее обострений от плохого качества метаболического контроля, в то время как у больных ИНЗСД подобной зависимости не отмечено. Симптомы ДПНП в этой группе обнаруживались уже в дебюте заболевания, и хотя утяжеление течения нейропатии

зачастую сопутствовало декомпенсации основного заболевания, тем не менее, они, как правило, сохранялись или прогрессировали независимо от качества метаболического контроля.

Таким образом, у больных СД 2 субклинические и клинически выраженные формы поражения нервной системы могут быть отмечены до установления диагноза сахарного диабета, на стадии РНУО (метаболического синдрома). По данным некоторых исследователей почти треть случаев «полиневропатии неясного генеза» связана с расстройствами, обусловленными развитием метаболического синдрома. Нередко именно появление симптомов нейропатии становится основой поиска и диагностики СД 2.

У обследованных нами больных СД 2 важными отличительными чертами ДПНП были:

1. слабая связь с эффективностью метаболического контроля и более значимая с проявлениями диабетической ангиопатии;
2. существование клинически выраженных форм ДПНП уже на стадии РНУО и к моменту диагностики СД, когда гипергликемия еще не проявляла себя достаточно агрессивно;
3. раннее и более выраженное проявление признаков фокальной демиелинизации и аксонопатии.

ЭНМГ - паттерны того или иного типа повреждения периферических нервов, косвенно отражающие морфологию ДПНП, зависели не столько от типа СД, сколько от длительности течения, частоты декомпенсаций и тяжести течения нейропатии. На основе анализа проведенных исследований (ЭНМГ, ССВП) выделено несколько типов электрофизиологических симптомокомплексов у больных с ДПНП (табл. 11):

- 1 тип: дистальная чувствительно-двигательная миелинопатия. Частота обнаружения: в 58% при СД 1 и 41,2% при СД 2 .
- 2 тип: дистальная чувствительно-двигательная аксоно-миелинопатия (смешанного типа). Частота обнаружения: в 35,2% при СД 1 и 35% при СД 2.
- 3 тип: диффузно-фокальная аксоно- и миелинопатия с преобладанием поражения дистальных отделов конечностей. Частота обнаружения: в 5,6% при СД 1 и 23,7% при СД 2.
- 4 тип: диффузная миелополинейропатия. Частота обнаружения: в 1,4% при СД 1 и 3,8% при СД 2.

Табл.11. Электрофизиологические изменения (по данным ЭНМГ и ССВП) у больных СД 1 и СД 2 с ДПНП в зависимости от длительности заболевания

Тип изменения	СД 1 (n=71)			СД 2 (n=211)			
	<5 лет n=4	5-10 лет n=29	>10 лет n=38	Дебют N=19	<5 лет n=41	5-10 лет n=101	>10 лет n=69
Дистальная сенсомоторная миелинопатия	4 (100%)	17 (58,6%)	20 (52,6%)	13 (68,4%)	19 (46,3%)	47 (46,5%)	21 (30,4%)
Дистальная сенсомоторная НП смешанного типа	-	11 (38%)	14 (37%)	6 (31,6%)	14 (34%)	31 (30,4%)	22 (31,8%)
Диффузно-фокальная НП смешанного типа	-	1 (3,4%)	3 (7,8%)	-	8 (19,5%)	23 (22,8%)	19 (27,5%)
Миелополинейропатия	-	-	1 (2,6%)	-	-	-	7 (10,1%)

(%)- процент от числа лиц в данной подгруппе

Проведенное исследование, как следует из представленных выше данных, свидетельствует о преобладающем электрофизиологическом сходстве нарушений, выявляемых при хронической форме ДПНП у больных СД 1 и СД 2. Основную часть ЭНМГ-изменений составили изменения 1 типа, отражающие, вероятнее всего, последовательные стадии одного и того же процесса – преимущественно демиелинизирующей ДПНП, иногда с явлениями вторичной аксональной дегенерации, в основе которой может лежать диабетическая микроангиопатия, либо иммунное поражение. Учитывая выраженную зависимость прогрессирования ДПНП у больных СД 1 от плохого качества метаболического контроля и преобладание на протяжении всего заболевания процесса демиелинизации периферических нервов, вероятнее всего, развитие ДПНП в этой группе происходит по типу преимущественно сосудистой демиелинизации. Об этом же свидетельствует и выраженная зависимость развития ДПНП от длительности заболевания (68% всех случаев – в сроки более 10 лет) и корреляция с развитием других сосудистых осложнений – диабетической ретинопатией и нефропатией, а так же эффективность антиоксидантной (препараты альфа-липоевой кислоты) и сосудистой (в большей степени антиагрегантной терапии) уменьшающаяся по мере прогрессирования нейропатии.

Однако нельзя недооценивать и важность метаболических факторов, в частности гипергликемии. Ее роль определяется с одной стороны потенцированием прогрессирования микроангиопатии, с другой иницированием других метаболических путей повреждения периферических нервов: активизацией полиолового шунта и связанных с ним патогенетических процессов, индуцированием окислительного стресса и др. Эти механизмы могут лежать в основе появления аксональной дегенерации, которая

была представлена более чем у 1/3 больных СД 1 в сроки заболевания 5-10 лет и позже причем выраженность аксонопатии со временем увеличивалась.

Обнаружение изменений, соответствующих диффузно-фокальной аксономиелинопатии миелополинейропатии, свидетельствует о генерализации поражения периферической нервной системы и всегда сопряжено с тяжелым течением СД и длительными сроками заболевания, как правило, превышающими 10 лет. Патогенез этих типов ДПНП, вероятнее всего, многофакторный, включающий сочетанное повреждающее воздействие сосудистых, метаболических и иммунных механизмов.

Патогенез диабетической ДПНП до настоящего времени окончательно не уточнен. Предполагают, что условием ее развития являются метаболические нарушения, реализующиеся, однако, на основе генетической предрасположенности [M.G.De Los Rios., P. Durutti, 1999]. Эпидемиологический и клинический полиморфизм ДПНП у больных СД 1 и СД 2 позволяет думать о гетерогенной природе этого страдания. У больных СД 1 дебют и обострения ДПНП чаще сопряжены с декомпенсациями обмена и тяжелым течением заболевания, что свидетельствует в пользу их преимущественно метаболической природы. У больных СД 2 на первое место выходят расстройства метаболизма, связанные дисгемическими процессами (дислипидемия, АГ, гиперкоагуляция, атеросклероз магистральных артерий конечностей) о чем свидетельствует слабая корреляция с декомпенсацией СД, существование клинически выраженных форм ДПНП уже на стадии РНУО и к моменту диагностики СД.

Подробнее вопросы диагностики изложены в специальной главе. Здесь же следует подчеркнуть, что хроническая болевая ДПНП, являясь самым частым и серьезным неврологическим расстройством, нередко остается без должного внимания и лечения, даже в тех случаях, когда ее проявления становятся очевидными [M.J.Young et al.,1994]. Это тем более актуально у пациентов с бессимптомным течением, у которых неврологические нарушения обнаруживаются случайно при скрининговом обследовании или в момент выявления осложнений, в частности диабетической стопы.

5.2. «ДИАБЕТИЧЕСКАЯ СТОПА»

Термин «диабетическая стопа» представляет собой собирательное понятие, обозначающее симптомокомплекс анатомо-функциональных изменений стопы, связанных с диабетической нейропатией, микро- и макроангиопатией, остеоартропатией, на фоне которых развиваются тяжелые гнойно-некротические процессы. Исследовательской группой экспертов ВОЗ по сахарному диабету (Женева, 1987) «диабетическая стопа» выделена в качестве самостоятельного тяжелого осложнения сахарного диабета наряду с поражением глаз, почек, нервной и сердечнососудистой систем.

Несмотря на повышение эффективности терапии «диабетической стопы», 50-70 % общего количества ампутаций нижних конечностей приходится на долю больных СД, превосходя общепопуляционные показатели в 15-20 раз (И.И.Дедов, 1999). Частота ампутаций увеличивается с возрастом и преобладает у мужчин по сравнению с женщинами.

Более чем у 2/3 больных ампутации предшествует длительное консервативное лечение гнойно-некротических осложнений – язв, флегмон, абсцессов, гангрены, остеомиелита стопы, которые резко усугубляют тяжесть общего состояния и могут стать непосредственной причиной смерти больных СД в 12,5-50% случаев. Как известно, в общей структуре причин смерти больных СД лидирующую позицию занимают сосудистые осложнения, с которыми связано более 60% все смертей. Гнойно-некротические осложнения диабетической ангиопатии нижних конечностей занимают одно из ведущих мест среди причин госпитализации и глубокой инвалидизации больных СД (М.И.Ахунбаев, А.П.Калинин и др., 1997).

Рост заболеваемости СД; увеличение длительности его течения в результате возросшей продолжительности жизни больных и общего старения населения; сочетание таких факторов риска как гипертензия, гиперхолестеринемия и ожирение; широкое распространение табакокурения – основные факторы, приводящие к увеличению частоты развития «диабетической стопы» у больных СД, независимо от качества контроля гликемии (И.В.Гурьева, 1998). Современное состояние проблемы диабетической стопы широко освещено в отечественной и зарубежной литературе. Здесь мы остановимся лишь на неврологических ее аспектах.

Патогенез диабетической стопы (ДС) сложен. Стопа, выполняющая основную функцию опоры, испытывает большую нагрузку при ходьбе и особенно часто повреждается при сочетании диабетических поражений нервов и сосудов.

В патогенезе развития ДС имеют значение три основных фактора – нейропатия, ангиопатия и инфекция. Основу составляют микроангиопатия (иногда в сочетании с макроангиопатией) и ДПНП, клинические признаки которых - ишемический синдром, чувствительная, двигательная и вегетативная недостаточность, предшествуют и постоянно сопутствуют развитию ДС.

В зависимости от преобладания того или иного звена патогенеза различают несколько клинических форм «диабетической стопы», имеющих особенности проявления и требующих нестандартных подходов к терапии. В приведенной ниже классификации И.И.Дедов и В.В. Фадеев (1998) выделили два основных патогенетических варианта ДС и один смешанный:

I. Невропатическая ДС:

- а) без остеоартропатии;
- б) диабетическая остеоартропатия.

II. Нейроишемическая (смешанная) форма.

III. Ишемическая форма.

М.И. Ахунбаев и соавторы (1997) выделяют три типа ДС, тем ни менее, всякий раз оговаривая «преимущественный» патогенетический тип развития и, тем самым подчеркивая значимость как сосудистых, так и дисгемических механизмов в формировании любой формы ДС. Они так же делают акцент на возможных инфекционных осложнениях ДС, выделяя осложненные и неосложненные ее формы:

I. ДС, развивающаяся в результате преимущественного развития ДН:

- а) осложненная инфекцией,
- б) неосложненная.

II. ДС, развивающаяся в результате преимущественного развития ишемического синдрома, обусловленного выраженной микро- и макроангиопатией:

- а) осложненная инфекцией,
- б) неосложненная.

III. ДС, развивающаяся в результате как нейропатии, так и артериальной гипоксемии:

- а) осложненная инфекцией,
- б) неосложненная.

Инфекционные осложнения, являются сопутствующими по отношению к нейрогенным и сосудистым факторам. К ним относятся разнообразные клинические формы гнойно-некротических поражений: инфицированные язвы, абсцессы флегмоны мягких тканей стопы, гангрена (сухая, влажная и смешанная) и остеомиелит стопы, появление которых значительно утяжеляют прогноз ДС. В 90% случаев входные ворота инфекции находятся в области ногтевых фаланг или межпальцевых промежутков. На фоне сосудистых и нейрогенных нарушений кожа стопы легко повреждается при воздействии незначительных механических воздействий, что и лежит в основе развития тех или иных инфекционных осложнений [А.П.Калинин и соавт., 2000]. К тому же, больные СД обладают повышенной восприимчивостью к бактериальной, вирусной и грибковой инфекциям, что связано с нарушениями клеточного иммунитета, которые свойственны этому заболеванию.

Ведущий патогенетический фактор ДС - микроангиопатия стоп, появляется чаще и раньше, чем ангиопатия сетчатки и почек. Частота поражения сосудов нижних

конечностей по данным разных авторов составляет от 9 до 80% и более (ВОЗ, 1981). Побобный разброс объясняется отсутствием стандартов исследования и критериев оценки выраженности сосудистых расстройств. Одни авторы регистрируют только клинически выраженные нарушения, другие учитывают данные инструментальных исследований. В результате фактическая распространенность сосудистых поражений превышает регистрируемую: при ретинопатии в 4-5 раз, при нефропатии в 8,6 раза, при макроангиопатии нижних конечностей в 9,5 раз [Ю.И.Сунцов и соавт., 1999].

А.П.Калинин и Б.М.Газетов (1999) выделили три типа диабетического поражения сосудов нижних конечностей:

1. Микроангиопатия, являющаяся одним из проявлений нейропатии, с поражением артериол и капилляров
2. Атеросклеротическое поражение артерий голени (реже бедренных и подвздошных сосудов).
3. Сочетание микроангиопатии с атеросклерозом.

У лиц молодого возраста преобладают явления *микроангиопатии*, основные изменения при которой локализуются в области базальных мембран микрососудов и проявляются в форме их аневризматических расширений, утолщения стенок артериол, капилляров и венул вследствие накопления в последних гликопротеидов.

Для старших возрастных групп наряду с микроангиопатией характерно также поражение сосудов среднего и крупного калибра – *макроангиопатия*, типичным структурным проявлением которой является крупноsegmentарный и циркулярный медиокальциноз. Если для больных, не страдающих СД, характерны segmentарная и локальная облитерация крупных артерий, то у больных СД чаще обнаруживается «продольная» облитерация всей бедренной и большеберцовой артерий [А.С.Ефимов., 1989]. У длительно болеющих лиц с высокой частотой диагностируется распространенное поражение как магистральных артерий, так и их дистальных отрезков. У больных СД отмечается более раннее и частое, чем в общей популяции, атеросклеротическое поражение сосудов нижних конечностей в форме облитерирующего атеросклероза дистальных сегментов сосудов – подколенных, большеберцовых, артерий стопы, реже – бедренных и подвздошных [А.П.Калинин и соавт., 2000]. Осложнениями макроангиопатии нижних конечностей могут стать тромбозы, эмболии и окклюзии.

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 с *ишемической формой ДС* - утомляемость и боли в ногах при ходьбе, парестезии, возникающие при нагрузке и в покое, перемежающаяся хромота, повышенная восприимчивость к холоду. Боли, возникающие при нагрузке, как правило, указывают на облитерацию сосудов. Характерными чертами болей 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 температуры кожи стоп;
- асимметрия пульса;
- симптом Мочутковского: при надавливании на заднюю большеберцовую артерию у внутренней лодыжки ее пульсация в этом месте на некоторое время прекращается;
- вторичные трофические расстройства (шелушение кожи, выпадение волос, деформация и тусклость ногтей, отеки подкожно-жировой клетчатки в области лодыжек, язвенно-некротические дефекты).

Ведущие патогенетические факторы *при невропатической форме ДС* - ДПНП и вегетативная (автономная) нейропатия.

Нейропатические расстройства характерны для длительного (более 5 лет) течения сахарного диабета и могут быть представлены парестезиями, гиперпатией, нарушением всех видов чувствительности полиневритического характера по типу «рваных носков» с участками утраты и относительной сохранности чувствительности, выраженных болей. Гипестезия стоп нередко приводит к их травматизации с развитием язв и гнойно-некротических осложнений, вплоть до флегмоны. Нередко причиной травматизации и развития инфицирования становятся повреждения кожи пальцев длинными деформированными ногтями или паронихии. С развитием сенсорной недостаточности связана поздняя обращаемость больных за медицинской помощью, на стадии распространенного глубокого гнойно-некротического процесса, захватывающего большие участки стопы.

Нередко обнаруживают признаки невропатии концевых ветвей большеберцового или малоберцового нервов с явлениями атрофии мягких тканей стопы, выпадением рефлексов, формированием «отвисающей» или «когтистой» стопы. ***Нарушение вегетативной иннервации*** проявляется ангидрозом, зябкостью стоп, нарушением восприятия тепла и холода, изменением цвета кожных покровов, массивной

омозолелостью подошв и пальцев стопы, формированием глубоких мозолей подошв в форме «шпор». Относительная сохранность кровоснабжения и нормальной температуры кожных покровов на фоне других вегетативных расстройств свидетельствует об аутодесимпатизации артериальных сосудов дистальных отделов ног.

Достаточно редким, но тяжелым осложнением ДН может стать *нейропатический отек*, по-видимому, связанный с нарушением вазомоторных функций. Стопа и голень при этом обычного цвета, холодные на ощупь, при надавливании остаются ямки, реже отек плотный.

Одним из наиболее инвалидизирующих осложнений СД, является поражение костей дистальных отделов ног с формированием остеоартропатии (стопы Шарко) (рис. 11).



Рисунок 11. Остеоартропатия Шарко

Начальные проявления диабетической остеоартропатии характеризуются односторонностью процесса и незначительным отеком или припухлостью всей стопы или голеностопного сустава и болевыми проявлениями в области стопы при нагрузке. Чаще всего поражается сустав Шопара. Дегенерация костной ткани приводит к расширению и укорочению стопы, ее уплощению, развитию деформаций. Нарушается подвижность суставов, изменяется походка, появляется крипитация при движениях, которая слышна на расстоянии. Такую стопу образно сравнивают «мешком с костями».

При рентгенологическом исследовании обнаруживаются остеопороз, остеолиты, очаги остеосклероза, краевые остеофиты, фрагментация участков кости, параоссальные и параартикулярные обызвествления. Такие изменения костей приводят к повышенной

травматизации окружающих тканей при ходьбе, что существенно облегчает распространение инфекции на кость при условии первичного воспалительного поражения мягких тканей стопы. Частота инфекционных осложнений при остеоартропатии достигает 100%, а гнойно-некротические осложнения проявляются обширностью, формированием незаживающих ран и свищей.

Причиной формирования диабетической остеоартропатии может стать на первый взгляд безобидная травма с формированием микротрещины или перелома, которые не всегда обнаруживаются своевременно даже при рентгенологическом исследовании, проявляются незначительной припухлостью и не причиняют беспокойства больному из-за чувствительных расстройств, свойственных ДН. Лишь спустя некоторое время начинают формироваться описанные выше изменения. К сожалению, стандартные методики рентгенологических исследований не всегда позволяют обнаружить мелкие детали костной структуры при исследовании костей стопы. У больных СД при появлении односторонних признаков повреждения стоп иногда необходимо использовать диагностические методики с более высокими разрешающими способностями (РКТ, сцинтиграфия костей, высокодетальные методы рентгенографии). Диагностические признаки синдрома ДС представлены в таблице 12.

Табл. 12. Диагностические признаки синдрома ДС (Дедов И.И. и Анциферов М.Б., 1992)

Показатель	Оценка клинических признаков	Рекомендуемые инструментальные методы
Форма стопы	Деформация пальцев (клювовидная). Выступание головок метатарзальных костей. Деформация Шарко	Рентгенография стоп
Чувствительность	Снижена или сохранна: - температурная чувствительность - вибрационная чувствительность - проприоцепции	Инструментальная регистрация снижения температурной чувствительности. Биотензиометрия
Двигательная активность	Утомляемость, слабость, отсутствие сухожильных рефлексов	Электрофизиологические тесты
Вегетативные функции	Снижение потоотделения. Изменение структуры кожи. Расширение вен тыла стопы	Количественная оценка потоотделения
Состояние сосудов	Нормальная окраска или бледность кожи; изменение кожной температуры; пульсация артерий стопы	Допплерография

Одно из важнейших характерных проявлений нейропатической ДС - *трофические язвы*, обнаруживаемые у 15% больных СД. Это 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 (рис.12).

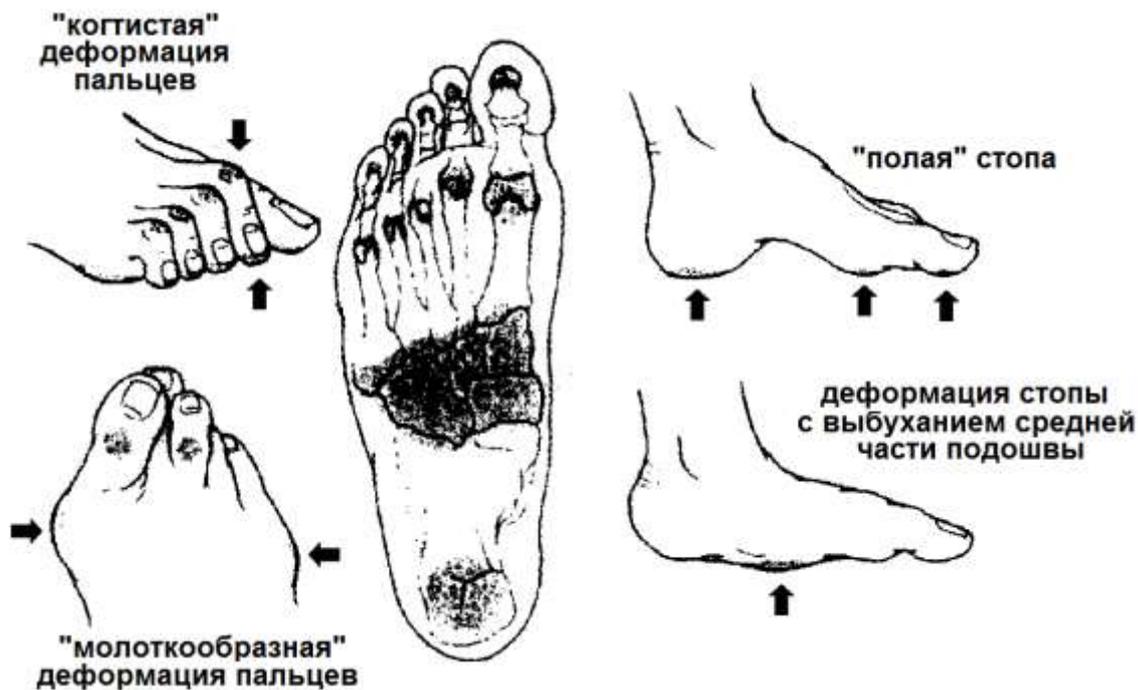


Рисунок 12. «Стопа риска» (International Guidelines on the Outpatient management of diabetic peripheral neuropathy). Стрелками обозначены зоны риска развития трофических изменений

Выделяют 3 стадии развития язвенных дефектов при ДС:

- 1 стадия – образование поверхностных безболезненных язв стопы диаметром не более 2 см без отчетливых признаков инфицирования и воспаления (рис. 13);
- 2 стадия – появление глубоких язв с признаками прогрессирующего воспаления глубоких тканей, развитием абсцесса, флегмоны, остеомиелита, полибактериальной природы (грамотрицательная флора, анаэробы) (рис. 14). Локальный воспалительный процесс в области стоп часто осложняется системными проявлениями бактериальной инфекции – общеинфекционным синдромом (астения, слабость, головные боли), изменениями формулы крови (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ). Необходима интенсивная противовоспалительная терапия, при ее безуспешности – ампутация стопы.
- 3 стадия – септическое состояние, проявляющееся тяжелыми жизнеугрожающими симптомами бактериального сепсиса. Из крови высеваются возбудители, аналогичные обнаруживаемым в отделяемом язв стопы. Как

правило, возникает реальная угроза жизни, что является прямым показанием к ампутации инфицированной стопы.



Рисунок 13. Каллезная трофическая язва в области головки I плюсневой кости.



Рисунок 14. Инфицированная трофическая язва стопы.

Признаки и осложнения нейропатической и нейроишемической форм ДС представлены в таблице 13.

Табл.13. Дифференциальная диагностика нейропатической и нейроишемической форм ДС (Калинин А.П. и соавт, 2000, адаптировано)

Признаки	Нейропатическая стопа	Нейроишемическая стопа
Особенности анамнеза	Длительный анамнез СД	Отягощен курением
Сопутствующие поражения	Другие поздние осложнения СД	Гипертония и гиперхолестеринемия
Боли	Нейропатическая боль	Перебегающая хромота

Температура и цвет кожи	Теплая, розовая	Холодная, бледная
Пульсация артерий стопы	На пораженной стопе сохранена или снижена, на противоположной - сохранена	Резко снижена или отсутствует с двух сторон
Симптом Мочутковского	Отрицательный	Положительный
Чувствительность	Снижение всех видов	Сохранена
Осложнения	<ul style="list-style-type: none"> - Мозоли - Безболевые язвы - Сустав Шарко - Нейропатический отек 	<ul style="list-style-type: none"> - Язвы (иногда болезненные) - Гангрена пальцев (акральные некрозы)

5.3. ПРОКСИМАЛЬНАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Проксимальная, как правило, асимметричная, нейропатия с преимущественным поражением двигательных волокон (асимметричная моторная проксимальная нейропатия - АМПН) - редкое неврологическое проявление, встречающееся у больных сахарным диабетом не чаще чем в 0,1-0,3 % случаев. Исторически эта форма ДН обозначалась как «диабетическая амиотрофия», в более поздних классификациях – «проксимальная амиотрофия», «проксимальная нейропатия».

Эта форма диабетической нейропатии наиболее часто возникает при ИНЗСД с пиком заболеваемости в возрасте 50—60 лет. Развитие АМПН связывают с длительно существующим недостаточным контролем гликемии. Определенное патогенетическое значение имеют и другие привходящие факторы, такие как остеохондроз, деформирующий спондилез, пролабирование межпозвонковых дисков в просвет спинномозгового канала, интеркуррентные инфекции, травмы, сопутствующие диабету. Структурный дефект локализуется в области клеток передних рогов спинного мозга, стволов и корешков периферических нервов и обусловлен мультифокальным поражением ишемического, метаболического, травматического характера. По видимому, наиболее часто АМПН возникает на основе сочетания целого ряда патогенных факторов.

АМПН клинически проявляется внезапно возникающими на фоне декомпенсации сахарного диабета массивными амиотрофиями чаще – тазового, реже - плечевого пояса. Наиболее часто из мышц тазового пояса поражаются подвздошно-поясничная мышца, задняя группа мышц бедра, ягодичные мышцы, квадрицепс бедра, из мышц плечевого пояса - надостные и подостные, трапециевидная, дельтовидная мышцы. Выраженные чувствительные выпадения при этом нехарактерны. В типичных случаях вначале возникает острая или подострая боль пояснично-крестцовой локализации, иррадиирующая в ногу, затем присоединяются слабость и атрофия мышц тазового пояса и бедра. Поражение *m.iliopsoas* и *m.quadriceps femoris* приводит к слабости сгибания бедра,

нестабильности в коленном суставе, которые становятся заметными уже через несколько недель после возникновения болей. Мышечная слабость редко захватывает аддукторы бедра, заднюю группу мышц голени и перонеальную группу. Рефлекторные расстройства проявляются выраженным угнетением или выпадением коленного рефлекса при сохранности или незначительном снижении Ахиллова.

В отличие от двигательных выпадений сенсорные расстройства при АМПН менее выражены. Обычно наблюдаются жжение, ощущение ползания «мурашек», боли по передней поверхности бедра, в области внутренней поверхности голени и стопы, которые чаще появляются в ночное время и не провоцируются движением. Как правило, патологический процесс остается асимметричным, в редких случаях в меньшей степени поражается вторая конечность. Признаков поражения проводящих путей спинного мозга не характерно. Изолированное изменение мышц плечевого пояса является крайней редкостью. Лечение АМПН длительное - до 1,5-2 лет. Степень восстановления нарушенных функций находится в прямой зависимости от эффективности компенсации сахарного диабета.

Наличие массивных амиотрофий, рефлекторных выпадений, болей, их устойчивый характер, несмотря на проводимое лечение, заставляют дифференцировать эту форму нейропатии с компрессионным поражением корешков спинного мозга, грыжей диска пояснично-крестцового отдела или с метастатическим поражением пояснично-крестцового сплетения. Нередко больные переносят ламинэктомию, лапаротомию, к которым прибегают в поиске органической причины неврологических нарушений.

Признаками, позволяющими дифференцировать асимметричную нейропатию от компрессионной радикулопатии вертеброгенного происхождения, являются:

- отсутствие болей в спине;
- усиление болей по ночам;
- отсутствие эффекта от ограничения двигательного режима;
- отсутствие провокации боли движением;
- распространение амиотрофий за пределы иннервации одного спинномозгового корешка;
- отсутствие признаков сдавления клинически пораженных спинномозговых корешков при нейровизуализации.

Приведенное ниже наблюдение из клинической практики наглядно иллюстрирует сложность диагностики АМПН.

Больная П., 48 лет, обратилась к врачу с жалобами на боли по передней поверхности бедра, распространяющиеся на голень. Боли возникали без какой-либо

причины, усиливались в ночное время, нарушали сон. Анамнез: более 10 лет страдает ИНЗСД, принимает глюренорм, при этом уровень глюкозы крови находится в пределах 6,5-7,5 ммоль/л. При осмотре определялись гиперестезия в зоне распространения болей, гипотрофия передней группы мышц бедра и ягодицы слева, снижение коленного рефлекса. Четких симптомов натяжения бедренного и седалищного нервов не выявлено. Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами, физиотерапия эффекта не дали.

Была проконсультирована нейрохирургом, высказано предположение о грыже диска L4—L5. При компьютерной томографии пояснично-крестцового отдела позвоночника выявлено пролабирование диска L5 в просвет спинномозгового канала. Произведена ламинэктомия на уровне L5. При ревизии дурального пространства признаков сдавления корешков спинного мозга на этом уровне не обнаружено; отмечено утолщение желтой связки. В послеоперационном периоде состояние больной оставалось стабильным без улучшения: сохранялись боли, выраженность гипотрофии постепенно нарастала, отмечалось их распространение на заднюю и внутреннюю группы мышц бедра. Для уточнения диагноза проведена МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника (рис. 15).

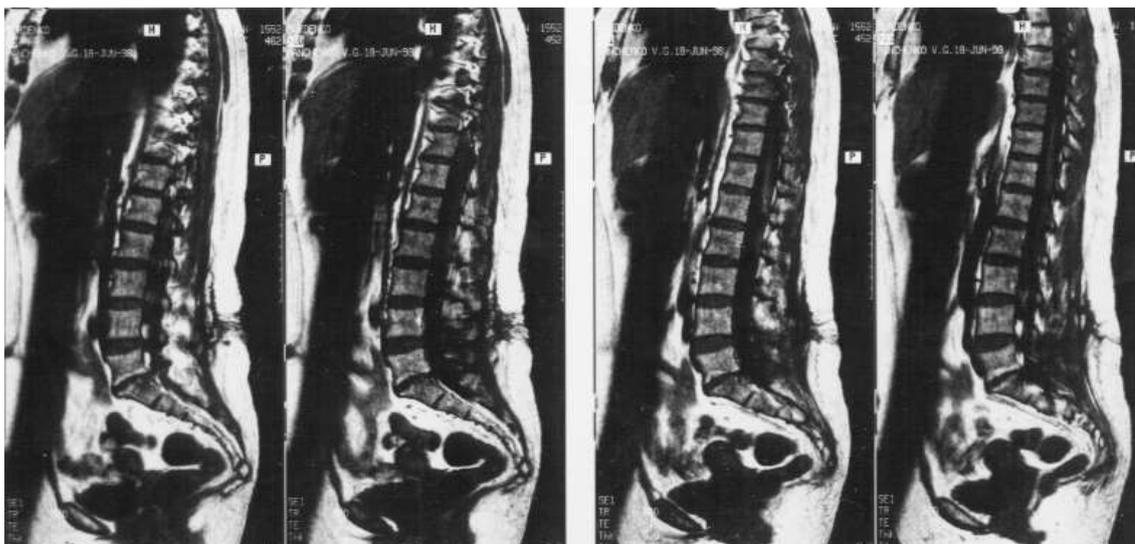


Рисунок 15. Магнитно-резонансная томограмма позвоночника больной П. На фоне следа ламинэктомии на уровне L5 слева определяется выраженное снижение высоты межпозвонкового диска L5-S1, ретролистез L5 пояснично-крестцового отдела позвоночника.

В поясничном отделе на фоне «следа» ламинэктомии на уровне L5 слева выявлены выраженное снижение высоты межпозвонкового диска L5-S1, ретролистез L5 на 5 мм с деформацией позвоночного канала. Вышерасположенные диски не изменены, интрамедуллярных изменений нет.

Недостаточная осведомленность невропатологов и нейрохирургов об особенностях проявления смежной патологии, игнорирование длительного диабетического анамнеза привели к установлению неправильного диагноза и неоправданному оперативному вмешательству, не принесшему облегчения. В данном наблюдении были неверно расценены клинические проявления: не приняты во внимание отсутствие характерных для компрессионного поражения спинномозговых корешков признаков и распространенность амиотрофий на мышцы, иннервируемые тремя корешками — L3, L4, L5, а не одним L5. По данным МРТ позвоночника, действительно имелись проявления остеохондроза: снижение высоты диска L5-S1, задний спондилолистез L5 на 5 мм, однако обширные амиотрофии захватывали зоны иннервации и других спинномозговых корешков, клинических и томографических признаков, компрессии которых выявлено не было.

Частота изменений позвоночника, обнаруживаемых у больных с диабетической АМПН, позволяет думать об определенном «предрасполагающем» действии в отношении развития амиотрофических процессов дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника. Подобную закономерность мы обнаруживали и при поражении корешков плечевого сплетения.

Следует остановиться на интерпретации методов нейровизуализации. По нашему мнению, для объективизации патологии позвоночника, спинного мозга и его корешков показано использование МРТ, в то время как разрешающие способности рентгеновской компьютерной томографии не всегда позволяют получить достоверные данные о состоянии содержимого спинномозгового канала. Рентгенологические признаки остеохондроза - снижение высоты межпозвонковых дисков, передний псевдоспондилолистез, спондилез не противоречат диагнозу асимметричной проксимальной нейропатии. Такие же признаки нередко выявляют у практически здоровых лиц без каких-либо клинических проявлений остеохондроза. Обнаружение же передних и боковых остеофитов поясничных позвонков, несмотря на их величину, не должно вводить врача в заблуждение, так как остеофиты этой локализации, ограничивая подвижность позвоночника, вместе с тем не являются причиной болевого корешкового синдрома.

Из числа наблюдаемых нами 440 пациентов с сахарным диабетом АМПН диагностирована у 8 (1,8%). Из сопутствующих патологических состояний у больных АМПН отмечены рентгенологически признаки остеохондроза позвоночника (n=7), из них у 6 периодически проявлявшегося рефлексорными синдромами различной локализации (цервикалгия, люмбалгия, синдром лестничной мышцы, синдром грушевидной мышцы).

Во всех случаях имела место несвоевременная диагностика АМПН, отсроченная на несколько месяцев от дебюта заболевания. Несмотря на наличие клинко-лабораторных признаков декомпенсации СД, в качестве причины вновь возникшей неврологической симптоматики были определены «плечевая плексопатия на фоне шейного остеохондроза» (n=1), «остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника с дискогенной радикулопатией L2, L3, L4, L5, S1» (n=7).

Больные длительно получали медикаментозную терапию (анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства), физиотерапию, мануальную терапию и массаж, скелетное вытяжение, которые не приносили облегчения, напротив, неврологические симптомы в большинстве случаев продолжали нарастать. Одна пациентка была безуспешно оперирована по поводу грыжи диска.

В качестве провоцирующего фактора, 3 больных назвали тяжелую физическую нагрузку, 2 – возможно переохлаждение, 2 – травму (падение, ушиб). Острое начало заболевания с максимальным нарастанием болевого синдрома отмечено в половине случаев, у остальных – постепенное нарастание болей и амиотрофий. Боль имела место у 5 больных, характеризовалась как локализованная, ломящая, монотонная, высокой интенсивности, приводящая к ограничению активных движений в конечности, нарушающая ночной сон.

Двигательные нарушения развивались в течение нескольких дней от начала заболевания на фоне болей (n=5) или без боли (n=3) и проявлялись нарастающей слабостью, которая захватывала ягодичные мышцы, аддукторы бедра и перонеальную группу мышц, фасцикуляциями. Больные с локализацией процесса в нижних конечностях вынуждены были находиться в постели. Мышечные атрофии проксимальных отделов конечностей становилась заметными спустя 2-3 недели. Рефлекторные расстройства ограничивались угнетением или выпадением коленного рефлекса, выпадением рефлекса с *m.biceps brahii* и карпо-радиального.

В отличие от двигательных выпадений сенсорные расстройства при АПН были выражены в меньшей степени. Чаще наблюдались парестезии с вегетативным оттенком: жжение, ощущение ползания «мурашек», боли по передней поверхности бедра, в области внутренней поверхности голени и стопы, которые чаще появлялись в ночное время и не провоцировались движением. Иногда боли были довольно интенсивными (n=4) с пароксизмальными усилениями, с гиперпатическим оттенком.

Вегетативные расстройства в области пораженной конечности характеризовались как умеренные, проявлялись в основном переходящей отечностью области стопы, изменением цвета кожных покровов, зябкостью. О заинтересованности вегетативных

структур свидетельствовал и характер болевых ощущений. Изменения в нервно-психической сфере свидетельствовали о повышенной тревожности, аффективности, эмоциональной лабильности у большей части больных. Патологический процесс чаще оставался асимметричным (n=7), в 1 случае отмечалась менее выраженная симптоматика со стороны второй конечности, однако ЭМГ-изменения чаще имели место с обеих сторон. Признаков поражения проводников спинного мозга не наблюдалось.

При ЭНМГ – исследовании выявлены разнообразные изменения, отражающие различные стадии денервационно-реиннервационного процесса. У большинства больных они соответствовали невральному характеру поражения по типу аксонопатии и миелінопатии, у 2 пациентов имели место признаки мотонейронального поражения, свидетельствующие о заинтересованности передних рогов спинного мозга.

При рентгенологических исследованиях у 2 больных с длительно текущими повторными обострениями болевой формы АПН выявлен локальный остеопороз в области головки и шейки бедренной кости. Отмечены признаки остеохондроза в виде снижения высоты межпозвонковых дисков, грыж Шморля, переднего псевдоспондилолистеза и деформирующего спондилеза, передних и боковых остеофитов поясничных позвонков, унковертебрального артроза.

При МРТ исследовании обнаружены: дегенеративно-дистрофические изменения межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника, грыжи Шморля в тела позвонков (n=8), дегенеративно-дистрофические изменения межпозвонковых дисков шейного отдела (n=2), пролапсы дисков без сдавления корешков и дуральных пространств (n=6), уплотнение связок в поясничных сегментах (n=4).

Учитывая неоднородность клинических и электрофизиологических сделано предположение о гетерогенной природе диабетической проксимальной нейропатии и выделено две его клинических формы: нейропатическая и миелонейропатическая.

Нейропатическая (болевая) форма проксимальной нейропатии диагностирована у 5 пациентов с СД 2 и у 1 с СД 1. Она проявлялась развитием проксимальных амиотрофий на фоне выраженных или умеренно выраженных болевых проявлений постоянного и/или пароксизмального характера, часто имеющих вегетативную окраску, резистентных к анальгетикам и НПВС. Наряду с амиотрофиями отмечено появление умеренных трофических изменений кожи (отечность, цианоз), и костей (в двух случаях - локальный остеопороз) и локальных фасцикуляций. При ЭНМГ исследовании отмечены признаки поражения периферических нервов, более выраженных в проксимальных отделах нижних конечностей, но отмеченных также и в дистальных отделах (снижение проксимально-дистального градиента). Значительное снижение скорости проведения возбуждения

вплоть до полного блока проведения по отдельным нервам (n=2) указывало на выраженную демиелинизацию, выраженное снижение амплитуды М-ответов - на аксонопатию. В проксимальных мышцах отмечались спонтанная активность и признаки денервационно-реиннервационного процесса II-IIIА стадии. Характерным клиническим проявлением было затяжное течение (до года и более) с плохим восстановлением двигательных расстройств. По своим электрофизиологическим проявлениям эта форма напоминала 3 тип изменений при ДППП (диффузно-фокальная дистально-проксимальная ПНП по типу аксонопатии и миелінопатии), отличаясь большей выраженностью фокальных изменений.

Миелонейропатическая (безболевая) форма проксимальной нейропатии диагностирована у 2 больных СД 2. Проявлялась развитием проксимальных амиотрофий на фоне болей незначительной интенсивности, более выраженных в первые недели заболевания. Развитию амиотрофий предшествовали мышечные фасцикуляции. Симптомы вегетативной недостаточности отсутствовали. Чувствительные расстройства были минимальны (парестезии). Продолжительность обострения составила 8-15 месяцев. При ЭНМГ исследовании отмечено сочетание признаков невралного поражения по типу миелінопатии и аксонопатии, описанных выше с проявлениями различных стадий мотонейронального поражения. Констатированы спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляций и потенциалов фасцикуляций, положительные острые волны.

Таким образом:

- Среди больных с АМПН значительно преобладали пациенты с СД 2 (соотношение СД 1 и СД 2 - 1:7).
- Преобладающая локализация поражения - мышцы проксимальных отделов тазового пояса.
- Длительность анамнеза СД у всех больных с АМПН была более 8,5 лет. У большинства больных АМПН сочеталась с неэффективным метаболическим контролем;
- Отмечено частое сочетание АМПН с другими формами ДН: чаще с дистальной полинейропатией (100%) и автономной нейропатией (22%);
- У всех пациентов отмечено сочетание АМПН с другими поздними осложнениями диабета: выраженной диабетической ретинопатией с отслойкой сетчатки обоих глаз и диабетической нефропатией с развитием хронической почечной недостаточности и нефрогенной артериальной гипертензии; у больных СД 2 обнаружены артериальная гипертония и атерогенная дислипидемия, ИБС, атеросклероз магистральных артерий головы.

АМПН при СД имеет сложный генез, обусловлена сочетанием нескольких причин: переднерогового, невралжного и мышечного поражений и может протекать под масками разнообразных неврологических и травматических синдромов [Bhandankar R. et al., 2001]. Учитывая неоднородность клинических и электрофизиологических признаков, можно выделить две ее формы: нейропатическая (болевая) и миелонейропатическая (безболевая).

По нашему мнению, недостаточный контроль гликемии – важный, но не единственный патогенетический фактор в развитии АМПН. Такие факторы, как остеохондроз, деформирующий спондилез, пролабирование межпозвонковых дисков в просвет спинномозгового канала, травмы вероятнее всего являются «отягчающими» или «предрасполагающими» в отношении развития амиотрофического процесса, локализованного в пределах нескольких миотомов проксимальных отделов конечности. Не исключено, что определенное значение имеют аутоиммунные механизмы. По данным Ф.Е.Горбачевой и соавт. (2001) АМПН часто сочетается с повышением концентрации циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови.

Наличие же даже выраженных рентгенологических признаков остеохондроза, так часто выявляемое у данной категории больных, не противоречит диагнозу диабетической асимметричной проксимальной нейропатии.

5.4. РАДИКУЛОПАТИЯ

Радикулопатия характерна для больных СД среднего возраста, обычно с легким или среднетяжелым его течением. Страдание проявляется резчайшими болями, которые, как правило, дебютируют остро и захватывают одну из излюбленных зон - шейно-грудную, проявляясь брахиоплексалгией, грудную - имитируя межреберную невралгию, поясничную - с люмбаобдоминальным синдромом или пояснично-крестцовую - с ишиалгией.

Возникая после охлаждения, физической или иной провокации, боли вначале напоминают вертеброгенный процесс: усиливаются при движениях, затухают в покое, сопровождаются симптомами натяжения нервных стволов. Несмотря на интенсивную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами, боли постепенно усиливаются вплоть до степени морфинных, становятся постоянными, приобретают отчетливый симпатический характер, напоминая постгерпетическую невралгию. Минимальные тактильные раздражения - прикосновение одежды, спальных принадлежностей и др. становятся непереносимыми.

Алгии сопровождаются проявлениями болевой дизадаптации, связанными с поражением симпатических волокон: они достаточно длительно сохраняются и после прекращения раздражающего воздействия. Парестезии встречаются редко. Локализация

боли обычно односторонняя; лишь в редких случаях боль носит симметричный характер, не ограничиваясь зоной кожной иннервации какого-либо одного корешка. Иногда обнаруживается гипотрофия мышц, иннервируемых соответствующим сегментом спинного мозга. В происхождении болей такого характера важную роль играют ишемизация спинномозговых корешков, их отек и локальная демиелинизация нервных волокон. Возможно, определенное значение имеет и персистирующая герпетическая инфекция.

В наших наблюдениях диабетическая радикулопатия диагностирована у 12 (2,7%) больных, причем у 9 из них отмечено острое развитие симптомов. В качестве провоцирующих факторов назывались тяжелая либо незначительная физическая нагрузка, переохлаждение, перенесенное инфекционное заболевание, алкогольный эксцесс. У большинства (n=10) дебют радикулопатии был связан с декомпенсацией СД.

За основу топического диагноза принято преобладающее распространение чувствительных и двигательных нарушений в зоне иннервации одного корешка. Ни в одном случае неврологическая симптоматика четко не ограничивалась рамками монорадикулопатии, однако преобладающая симптоматика (чаще распространение чувствительных, реже - двигательных расстройств) ограничивалось зоной иннервации корешка. Отсутствие достаточных оснований для определения другой причины страдания, в том числе – вертеброгенной, составило основу нозологического диагноза.

Чувствительные расстройства значительно преобладали в клинической картине и проявлялись болями в зонах иннервации шейных, грудных или пояснично-крестцовых корешков, симптомами натяжения, раздражения (n=10) или выпадения (n=2) болевой чувствительности. Боли характеризовались чрезвычайной интенсивностью, в половине случаев - с пароксизмальным усилением, как правило, дебютировали остро после незначительной провокации. Вначале они носили черты вертеброгенных, усиливаясь при движениях и затухая в покое. Несмотря на интенсивную терапию, они постепенно нарастали до степени «морфинных», носили отчетливый симпатический характер. Отмечалась характерная диссоциация: грубая пальпация или активные движения не усиливали болевых ощущений, в то время как нежное прикосновение вызывало вспышку жгучих распространенных болей. Аллодиния сопровождалась нарушением адаптации к боли (длительное сохранение болевого ощущения после прекращения раздражающего воздействия). Парестезии встречались редко. Локализация боли – односторонняя у всех больных. Вегетативные расстройства имели место во всех случаях, причем в большинстве наблюдений были ярко выражены.

Двигательные нарушения в большей степени были связаны с анталгическими расстройствами и появлялись щадящими позами и вынужденным положением, ограничением объема активных движений в конечности и позвоночнике, ограничением из-за боли активной экскурсии грудной клетки при дыхании. Снижение или выпадение сухожильных рефлексов отмечено у 1/3 больных, локальные амиотрофии небольшой выраженности – у 2. Во всех случаях патологический процесс оставался асимметричным. У 1/3 больных отмечалось рецидивирующее течение заболевания. Продолжительность обострений 1,5-3 месяца.

Изменения ЭНМГ при поражении цервикальных и люмбосакральных корешков соответствовали невральному типу и проявлялись умеренным снижением (до 20% от нормы) скоростных показателей проведения возбуждения по исследуемым нервам и умеренным повышением резидуальной латентности, что соответствует проявлениям очаговой демиелинизации.

При рентгенологических исследованиях выявлены признаки остеохондроза в виде снижения высоты межпозвонковых дисков, переднего псевдоспондилолистеза, деформирующего спондилеза, деформирующего артроза, унковертебрального артроза, уплотнения замыкательных пластинок позвонков, изменения физиологической кривизны позвоночника.

MPT исследование выполнялось при подозрении на дискогенную природу поражения. Обнаруживались дегенеративно-дистрофические изменения межпозвонковых дисков с их пролапсом без сдавления корешков и дуральных пространств, локальное уплотнение продольных связок в поясничных сегментах.

При СД 1 радикулопатия встречалась в 2,5 раза чаще, чем при СД 2. Поражение локализовалось преимущественно в области пояснично-крестцовых и грудных корешков в соотношении 5:7. Развитие радикулопатии в большинстве наблюдений было сопряжено с декомпенсацией диабета, среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, продолжительностью анамнеза более 5 лет у больных СД 2, и более 10 лет у больных СД 1. 11 из 12 больных с радикулопатией получали инсулинотерапию, что косвенно свидетельствует о тяжести основного заболевания. У всех больных изолированное корешковое поражение возникало на фоне дистальной диабетической полинейропатии, протекающей в клинически выраженной форме, у 20% сочеталась с проявлениями автономной нейропатии.

Обращает на себя внимание наличие выраженных болей с явлениями аллодинии у всех больных с радикулопатией. Учитывая данные ЭНМГ, свидетельствующие об очаговой миелинопатии, и остроту процесса, можно предположить, что в развитии этой

формы диабетической нейропатии важную роль играет локальная дисгемическая гипоксия нервных волокон на фоне диабетической микро- и макроангиопатии и метаболической декомпенсации. Это подтверждается обратимостью симптоматики под воздействием сосудистой и метаболической терапии. В генезе болевого синдрома, очевидно, имеет значение дисбаланс ноцицептивных и антиноцицептивных систем на фоне центральной нейропатии, диагностируемой абсолютного большинства больных СД 1 и СД 2, а также вегетативная дезадаптация, обусловленная центральной и периферической вегетативной дисфункцией.

Радикулопатия у больных СД нередко маскируется под «вертеброгенный» процесс. Наличие дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, выявляемых при исследовании поддерживает врача в ошибочном диагнозе. Отсутствие эффекта от длительного лечения, стойкость болевого синдрома, выраженные изменения общего состояния в виде астении и похудения могут привести к неоправданно упорному поиску онкологического процесса. Лишь правильно связав имеющиеся нарушения с основным заболеванием возможно добиться положительного эффекта. К сожалению, диабетическая радикулопатия имеет склонность к длительному, упорному течению и рецидивированию с затяжными эпизодами болей.

5.5. МОНОНЕЙРОПАТИЯ, МНОЖЕСТВЕННАЯ МОНОНЕЙРОПАТИЯ

Диабетическая мононейропатия - поражение отдельных периферических нервов, причинами которой чаще всего являются развитие очага ишемии или микрогеморрагии в стволе нерва или его ущемление в физиологически узких пространствах: «капканная» или туннельная мононейропатия. Выделяют мононейропатии черепных и периферических нервов.

По частоте поражение первое место занимают черепные нервы. Краниальная форма мононейропатии при СД может быть представлена в форме поражения зрительного (II), глазодвигательного (III), отводящего (VI), лицевого (VII), тройничного (V) и слухового нервов (VIII), а также в форме множественного поражения черепных нервов.

У 127 из 440 (28,9%) обследованных нами больных были диагностированы различные формы мононейропатии, которые встречались при СД 1 и СД 2 примерно с одинаковой частотой: у 56 (34,4%) и 71 (25,6%) соответственно. В 3/4 из числа всех случаев выявлена краниальная мононейропатия, в 1/4 - нейропатия периферических нервов - соматическая (табл.15).

Табл.15. Частота выявления мононейропатии у больных СД 1 и СД 2

Форма МНП	Всего n=440 (%)	СД 1 n=163 (%)	СД 2 n=227 (%)
-----------	--------------------	-------------------	-------------------

1. Краниальная:	95 (21,6%)	45 (27,6%)	50 (18%)
Зрительного нерва	37 /+16/ (12%)	29 /+10/ (24%)	8 /+6/ (4,3%)
Глазодвигательного нерва	2 /+8/ (2,3%)	2 /+4/ (3,7%)	/+4/ (1,4%)
Отводящего нерва	/+9 / (2%)	/+3/ (1,8%)	/+6 / (2,2%)
Лицевого нерва	14 /+3/ (3,9%)	5/+2/ (4,3%)	9/+1/ (3,6%)
Тройничного нерва	/+11/ (2,5%)	/+3/ (1,8%)	/+8/ (2,9%)
Слухового нерва	29 /+9/ (8,6%)	7 /+2/ (5,5%)	22 /+7/ (10,5%)
Множественная	43 (9,8%)	20 (12,3%)	23 (8,3%)
2. Соматическая:	32(7,3%)	11(6,7%)	21(7,6%)
Срединного нерва	3 (0,7%)	-	3 (1%)
Локтевого нерва	7 (1,6%)	3 (1,8%)	4 (1,4%)
Лучевого нерва	5 (1,1%)	1 (0,6%)	4 (1,4%)
Малоберцового нерва	5 (1,1%)	3 (1,8%)	2 (0,7%)
Большеберцового нерва	9 (2%)	3 (1,8%)	6 (2,2%)
Наружн.кожн. нерва бедра	3 (0,7%)	1 (0,6%)	2 (0,7%)
Сочетанная (краниальная и соматическая)	17 (3,9%)	11 (6,7%)	6 (2,2%)
Всего больных с МНП	127(28,9%)	56(34,4%)	71(25,6%)

/+n/ - плюс в составе множественной краниальной нейропатии

5.5.1. МОНОНЕЙРОПАТИЯ ЧЕРЕПНЫХ НЕРВОВ

5.5.1.1. ЗРИТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Зрительные нарушения встречаются при СД с высокой частотой. По данным ВОЗ (1987) слепота у больных СД наступает в 25 раз чаще, чем в общей популяции, 10% больных становятся инвалидами по зрению [А.П.Калинин и соавт., 1998].

В основе зрительных расстройств при СД 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 сосудисто-мозговых осложнений СД: острой или хронической недостаточности кровообращения головного мозга.

Специфическое диабетическое поражение глаза – диабетическая ретинопатия - одно из наиболее часто встречающихся поздних инвалидизирующих осложнений СД, к которому высокая предрасположенность имеется как при СД 1, так и при СД 2, но при первом оно встречается в 3 раза чаще. Однако поражения рецепторной части зрительного анализатора - сетчатки в клинической диабетологии не отождествляются с нейропатией зрительного нерва, к которой относят лишь поражение непосредственно n.opticus на различных его отрезках [А.П.Калинин и соавт, 1998, Т.Е.Rohan, et al.,1988].

Различные формы поражения зрительной системы весьма характерны для больных СД: блефариты и конъюнктивиты, ангиопатии бульбарной конъюнктивы и эписклеры, кератодистрофии, увеиты, нарушения гемо- и гидродинамики глаза, диабетическая катаракта. Однако большая часть из них носит неспецифический характер. Во многих

случаях СД рассматривается лишь как фактор риска, увеличивающий частоту и тяжесть проявлений патологии органа зрения.

В соответствии с данными литературы в основе поражения зрительного нерва при СД лежит диабетическая микроангиопатия, определяющая так же развитие диабетической ретинопатии и сопутствующих ей изменений внутренних сред глаза. Особенно неблагоприятен в отношении развития зрительных расстройств диабетический почечно-ретиальный синдром, при наличии которого выраженность зрительных нарушений существенно выше [Дедов И.И., Шестакова М.В., 2000], что объясняется общностью патогенетических механизмов поражения.

Как представлено в таблице монейропатия зрительного нерва была самой частой формой краниальной нейропатии. Она диагностирована у 53 больных, что составило 41,7% от числа всех моневропатий. У 12,6% она встречалась в составе множественной краниальной монейропатии, сочетаясь с поражением слухового (4%), глазодвигательного (4,6%), тройничного (2,4%) или лицевого (1,6%) нервов.

Основные жалобы, предъявляемые больными с явлениями зрительной нейропатии: на прогрессирующее снижение остроты зрения (86,8%), реже – ограничение полей зрения (41,5%), приступообразное затуманивание зрения (30%), пятно (24,5%) или мерцающие блики (22,6%) в поле зрения.

Основными причинами развития зрительных нарушений у обследованных нами больных явились несколько клинических форм поражения зрительной системы (Табл.16).

Таблица 16. Причины монейропатии зрительного нерва (ЗН) у обследованных больных СД (n=53)

Причины монейропатии ЗН	N=53	%
Отслойка сетчатки с атрофией диска ЗН	26	49,0
Диабетическая папиллопатия, чаще двусторонняя с исходом в атрофию диска ЗН	6	11,3
Передняя ишемическая невропатия с исходом в частичную атрофию диска ЗН со стойкой амблиопией	9	17,0
Задняя ишемическая невропатия ЗН (последовательные стадии одного процесса):	12	22,6
-значительное снижение остроты зрения при неизменном диске ЗН с секторальными скотомами	7	13,2
-нисходящая атрофия диска ЗН	5	9,4
Ретробульбарный неврит	2	3,8

Следует отметить, что диабетическое поражение зрительного нерва часто сочетается с поражением сетчатки глаза, что, несомненно, отражает единство патогенеза этих расстройств.

Диабетическая ретинопатия - одна из главных причин нарушения зрения и слепоты у больных СД, обнаруживаемая у большинства больных с длительностью заболевания более 10 лет, при СД 1 несколько раньше. Морфологический субстрат диабетической ретинопатии - изменение сосудов с формированием микроаневризм капилляров и венул, экссудатов и кровоизлияний в сетчатке, где на местном уровне формируется порочный круг, включающий диффузную ретинальную гипоксию, опосредованное ею усиление анаэробного метаболизма глюкозы с развитием ацидоза, усиливающего проявления микроангиопатии и венозного застоя, с последующим формированием участков глубокой гипоксии и развитием пролиферативных процессов. Особенно драматичны кровоизлияния в премакулярную область, вызывающие внезапное снижение зрения и слепоту. Факторами риска развития диабетической ретинопатии являются гиперхолестеринемия и атеросклероз, протеинурия и систолическая артериальная гипертензия, избыточная масса тела, инфекционные заболевания, хронические интоксикации, особенно табакокурение и алкоголизм. Возникновению и прогрессированию ретинопатии способствуют беременность и роды [Калинин А.П. и др., 1998].

В соответствии с классификацией диабетической ретинопатии выделяют три ее стадии:

Непролиферативная стадия – характеризуется изменением артерий с формированием микроаневризм, расширением вен, появлением в сетчатке точечных кровоизлияний, экссудатов, отеком макулярной области.

В препролиферативной стадии эти изменения наиболее выражены и сочетаются с участками локально обедненного кровообращения вследствие микротромбозов сосудов.

В пролиферативной стадии обнаруживаются новообразованные сосуды, пенетрирующие в стекловидное тело и вызывающие его изменения (диабетическая катаракта), участки кровоизлияний и фиброглиальной пролиферации сетчатки, что в конечном итоге приводит к ее отслойке и атрофии зрительного нерва.

В основе **диабетической папиллопатии** лежит микроангиопатия с выраженной транссудацией в окружающие ткани, что проявляется эпизодами затуманивания зрения, появлением отека диска зрительного нерва, парацентральных скотом. Причиной развития **ишемических невропатий зрительного нерва** предположительно считается окклюзия мелких артериальных ветвей диска зрительного нерва (при передней невропатии) или

ствола нерва (при задней невропатии). Природа ретробульбарного неврита при СД до сих пор окончательно не известна [Кацнельсон Л.А. и соавт., 1990, Ченцова О.Б. и соавт., 1993].

По данным офтальмоскопии у больных обследованной группы пациентов, страдающих невропатией зрительного нерва, проявления препролиферативной ретинопатии обнаружены у 64%, пролиферативной ретинопатии – у 35,8% больных, частичная атрофия диска зрительного нерва с амблиопией имела место у 68%, выраженная атрофия диска с амаврозом - у 9,4%, отек диска - у 37,7% (в том числе секторальный – у 17%), перипапиллярный отек с мелкими геморрагиями – у 47%.

В результате обследования наших пациентов можно заключить:

- Нейропатия зрительного нерва по праву может быть названа самой частой формой мононейропатии у больных сахарным диабетом. Она составляет более 40% всех случаев диабетической мононейропатии и более половины всех краниальных мононейропатий.

- Все формы невропатии зрительного нерва развиваются и протекают на фоне различных стадий препролиферативной и пролиферативной диабетической ретинопатии ($p < 0,001$). Половина всех случаев зрительной невропатии развилось на фоне отслойки сетчатки, остальные на фоне диабетической пролиферативной и препролиферативной ретинопатии.

- Развитие диабетической невропатии зрительного нерва зависит от тяжести течения ($r=0,82$ при СД 1 и $r=0,66$ при СД 2, $p < 0,005$) и продолжительности ($r=0,85$ при СД 1 и $r=0,53$ при СД 2, $p < 0,003$) сахарного диабета. Более отчетливо эта зависимость проявляется у больных СД 1, которые составили 73,5% среди пациентов с диагностированной невропатией зрительного нерва, то есть 2,8 раза чаще чем при СД 2.

- У больных СД 2 более отчетливо прослеживается связь развития оптической невропатии с сосудистой патологией головного мозга ($r=0,64$; $p < 0,005$) и потреблением инсулина. У большей части из них выявлена множественная краниальная мононейропатия, что свидетельствует о развитии поражения зрительного нерва преимущественно у больных с тяжелым течением заболевания.

- По-видимому, с учетом субклинических форм поражения зрительного нерва процент оптических невропатий мог бы быть существенно выше. Об этом свидетельствует обнаружение при исследовании вызванных зрительных потенциалов у пациентов с СД без видимых клинических признаков поражения зрительных нервов

увеличения латентных периодов ВП (проявление демиелинизирующего процесса, вероятно сосудистого характера) в 60% случаев.

- Нейропатия зрительного нерва у больных СД патогенетически связана с длительностью и выраженностью метаболических расстройств и выраженностью диабетической ретинопатии.

Хиазмальный синдром. 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 или подостро развивающийся двусторонний амавроз или амблиопия, сопровождающаяся снижением или отсутствием прямой и содружественной реакций зрачков на свет. Иногда появляется ремиттирующий амавроз с периодами частичного или полного восстановления зрения либо избирательное поражение средних отделов хиазмы с формированием гетеронимной битемпоральной гемианопсии.

Хиазма расположена между двумя кавернозными синусами; латерально с двух сторон к ней прилежат правая и левая внутренние сонные артерии (их интракавернозные отрезки), от которых отходят тонкие артериальные веточки, образующие на поверхности зрительного перекреста густую сосудистую сеть и кровоснабжающие его. Локальные расстройства кровообращения в этих сосудах местного (диабетическая ангиопатия с ишемией, микро-диапедезом, разрывом микроаневризм) и общего (нарушение центральной гемодинамики на фоне пароксизма аритмии, сердечнососудистой недостаточности, гипертонического криза) характера становятся причиной ишемического повреждения зрительного перекреста.

Апоплектиформный характер зрительных нарушений в форме остро развивающихся положительных симметричных скотом или гемианопсии требует проведения дифференциальной диагностики с нарушением мозгового кровообращения в бассейнах средних и задних мозговых артерий, кровоснабжающих зрительные пути на различных отрезках (зрительный тракт, зрительная лучистость в глубине височной доли, корковые отделы затылочно-височной области). Основным дифференциально-диагностическим критерием, указывающим на поражение центрального отрезка зрительного пути при церебральной ишемии, помимо особенностей изменения полей зрения, является сохранность реакций зрачков на свет при освещении «слепых» отделов сетчатки глаза щелевой лампой. Двусторонние симметричные очаги размягчения наиболее часто формируются в мозговом веществе затылочных долей в бассейнах терминальных ветвей задней мозговой артерии и обусловлены сочетанным поражением экстракраниальных

отрезков позвоночной артерии (экстравазальная компрессия, атеросклеротический стеноз или их сочетание) с нарушениями центральной гемодинамики. Клинически это проявляется гомонимной нижнеквадрантной гемианопсией с сохранностью макулярного зрения и зрачковых реакций. Нейровизуализация является основным верифицирующим методом дифференциальной диагностики в таких случаях.

5.5.1.2. ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫЕ НЕЙРОПАТИИ

У больных СД среди прочих форм сравнительно часто встречаются глазодвигательные нейропатии, как в форме мононейропатий, так и множественных краниальных невротий. Наиболее склонны к повреждению глазодвигательный и отводящий нервы, что объясняется особенностями их анатомического строения и местоположения, предрасполагающего к развитию компрессионных повреждений. Из всех случаев параличей глазодвигательных мышц 25% обусловлены диабетической нейропатией. Многими авторами сообщается о преимущественно остром и подостром развитии глазодвигательных расстройств у больных СД и сочетании их с болевыми проявлениями в области лица, обусловленными сочетанным поражением ветвей тройничного нерва.

Среди наблюдаемых нами больных СД глазодвигательные мононейропатии выявлены у 19, что составило 15% из общего числа мононейропатий и 11,8% - из числа краниальных форм. Больных СД 1 было 7, СД 2 - 12. Из них поражение n.oculomotorius отмечено у 10, n.abducens – у 9 человек.

Основными проявлениями поражения глазодвигательных нервов были диплопия (n=19), сходящееся (n=9) или расходящееся (n=10) косоглазие, наружный (n=15) и внутренний (n=6) офтальмопарез различной степени выраженности, тотальная офтальмоплегия (n=4), птоз различной выраженности (n=10).

Диагностированные клинические синдромы, с которыми мы связали поражение глазодвигательных нервов у наблюдаемых больных СД, их частота и распределение в соответствии с выделенными группами представлены в табл. 17.

Таблица 17. Частота диагностированных клинических синдромов, включающих глазодвигательные мононейропатии

Клинический синдром	Всего N=19	СД 1 N=9	СД 2 N=10
Синдром Голоса-Ханта	3	3	-
Септический тромбоз кавернозного синуса	2	1	1
Синдром Фуа	8	2	6
Мононейропатия n.oculomotorius	4	1	3

Мононейропатия n.abducens	2	2	-
---------------------------	---	---	---

В соответствии с общепринятым мнением, в патогенезе поражений глазодвигательного аппарата при СД ведущая роль принадлежит метаболическим и сосудистым нарушениям [Калинин А.П. и соавт., 1998, El Mansouri Y. et al., 2000]. По нашему мнению, метаболическая природа глазодвигательных расстройств при СД сомнительна. Об этом свидетельствуют преобладающая односторонность поражения на фоне локальных или общих патологических изменений, чаще сосудистого характера, в области анатомического расположения глазодвигательных нервов. Однако длительный анамнез СД может свидетельствовать о дефектности, обусловленной длительным расстройством метаболизма, предуготовленности к повреждению.

Своеобразной формой *множественной МНП* черепных нервов является **синдром Толоса - Ханта** (болевая офтальмоплегия), к развитию которого у больных СД имеется высокая предрасположенность. В основе лежит асептический перифлебит в области кавернозного синуса с поражением стволов III, IV, V (I ветвь) и VI пар черепных нервов. На стороне поражения появляется интенсивная постоянная боль в области глаза, надбровья и лба, чуть позже или одновременно присоединяются диплопия, 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 кортикостероидов. Чаще всего используется преднизолон в дозе 0,5-0,75 мг/кг массы тела/сут, однако следует помнить - назначение стероидных средств при СД следует производить крайне осторожно в связи с высокой вероятностью развития декомпенсации основного заболевания.

Синдром Толоса-Ханта необходимо дифференцировать с другими неврологическими синдромами, включающими множественное поражение аналогичных черепных нервов: синдром кавернозного синуса, синдром наружной стенки кавернозного синуса, синдром верхней глазничной щели.

Синдром кавернозного синуса по своей природе полиэтиологичен. Он может быть следствием септического синус-тромбоза (синдром Бонне), развиваться при прорастании в область синуса опухоли гипофиза, третьего желудочка, лобной доли, носоглотки, глазницы, при формировании каротидно-кавернозного соустья травматической или аневризматической природы. У больных диабетом имеется предрасположенность к развитию тромбоза кавернозного синуса. При этом преобладающим этиологическим факторам относят септический процесс в области придаточных пазух носа, реже уха и

мягких тканей лица, поэтому санация гнойно-септических очагов этой локализации является важнейшей задачей профилактики.

Синдром кавернозного синуса характеризуется симптомокомплексом поражения всех черепных нервов, входящих в его структуру - глазодвигательного, отводящего, блокового и первой ветви тройничного нерва в сочетании с признаками локального нарушения венозного оттока от мягких тканей глазницы и лица, венозный дренаж которых осуществляется преимущественно через кавернозный синус. В тяжелых случаях при септическом двустороннем тромбозе присоединяются симптомы внутричерепного венозного застоя. В неврологическом статусе присутствуют признаки поражения всех глазодвигательных нервов: наружный и внутренний офтальмопарез или офтальмоплегия (движения глазного яблока ограничены во все стороны или отмечается полная его неподвижность), зрачок расширен, реакция на свет отсутствует или ослаблена. Как правило, они сочетаются с симптомами нарушения функции первой ветви тройничного нерва: парестезиями, гипестезией или болью невралгического характера в области лба, надбровья, глаза, снижением роговичного рефлекса. Иногда нарушения чувствительности на лице свидетельствуют о поражении второй ветви тройничного нерва, еще реже - всех трех ветвей или Гассерова узла, что связано с различными вариантами его прилегания к наружной стенке кавернозного синуса.

Неврологические проявления сопровождаются симптомами недостаточности венозного оттока из полости глазницы: постепенно развивается инъекция сосудов склеры, нарастает отек мягких тканей этой области, экзофтальм, возникает хемоз конъюнктивы. При различных вариантах синдрома кавернозного синуса к классической клинической картине присоединяются общесептические, гипертензионные, общемозговые и другие симптомы.

Одной из причин развития синдрома кавернозного синуса является субклиноидная (расположенная внутри кавернозного синуса) аневризма внутренней сонной артерии. У. Jefferson в 1938 г., впервые подробно описав аневризмы кавернозного синуса, выделил три варианта проявления синдрома в зависимости от размеров аневризмы и особенностей анатомического расположения ветвей тройничного нерва в пределах кавернозного синуса:

- задний - поражение всех ветвей тройничного нерва в сочетании с глазодвигательными нарушениями;
- средний - поражение первой и второй ветвей тройничного нерва, сочетающееся с поражением глазодвигательного нерва;
- передний - поражение первой ветви тройничного нерва в сочетании с поражением глазодвигательного, блокового и отводящего нервов.

При всех вариантах синдрома Джефферсона поражение ветвей тройничного нерва проявляется болями и снижением чувствительности в соответствующих зонах иннервации. При крупных размерах субклиноидной аневризмы возможно развитие зрительных нарушений, обусловленных сдавлением зрительного нерва или наружных отделов зрительного перекреста. В первом случае они проявляются амаврозом или амблиопией на стороне аневризмы, во втором - гомонимной гемианопсией. Характерными симптомами аневризмы являются ощущение пульсирующего шума в голове и умеренно выраженный гомолатеральный экзофтальм, обусловленный нарушением венозного оттока из полости синуса. Эти проявления существенно усиливаются при формировании каротидно-кавернозного соустья.

Синдром наружной стенки кавернозного синуса (синдром Фуа) этиологически неоднороден; одна из его частных форм - синдром Толоса - Ханта описан выше. Из других причин, имеющих значение при СД, следует назвать диапедезные кровоизлияния в области наружной стенки кавернозного синуса, чаще всего развивающиеся во время гипертонических кризов. Синдром Фуа характеризуется поражением всех глазодвигательных нервов, проходящих вдоль наружной стенки кавернозного синуса, кроме отводящего, лежащего в толще венозных ячеек и занимающего в пределах синуса обособленное от всех остальных нервов положение. В неврологическом статусе отмечаются «неполный» наружный офтальмопарез (парез всех глазодвигательных мышц, за исключением наружной прямой с сохранением движения глазного яблока кнаружи), внутренний офтальмопарез или офтальмоплегия. Внешне это выглядит как расходящееся косоглазие на стороне поражения, при этом реакция зрачка на свет снижена или отсутствует, а сам зрачок расширен. Глазодвигательные нарушения сочетаются с симптомами поражения первой ветви тройничного нерва.

Синдром сфеноидальной щели обусловлен поражением первой ветви тройничного нерва, глазодвигательного, блокового и отводящего черепных нервов в области верхней глазничной щели. Наиболее частыми причинами его формирования являются объемные образования, и субклиноидная аневризма внутренней сонной артерии.

Патологические процессы, поражающие кавернозный синус, могут воздействовать на гипоталамус и гипофиз с развитием самых разнообразных гормональных и обменных нарушений и на зрительные нервы со снижением остроты зрения вплоть до полного амавроза.

Таким образом, с учетом многообразия возможных форм поражения у больных СД, представляется целесообразным выделить преобладающего патогенетического фактора в развитии глазодвигательной нейропатии. Это должно оказать решающее значение в

выборе наиболее адекватной тактики лечения, которая не может замыкаться только на коррекции патогенетически связанных с метаболическими расстройствами нарушений. Патогенетическая общность артериальной гипертензии, атеросклероза, хронической гипергликемии, коагулопатии, а так же предрасположенность к развитию иммуно-аллергических поражений у больных СД, имеющих решающее значение в развитии глазодвигательной нейропатии, в настоящее время подтверждается многими авторами.

В соответствии с ведущим патогенетическим фактором, к актуализации каждого из которых при СД имеется высокая предрасположенность, все глазодвигательные мононейропатии у больных СД можно разделить следующим образом:

1. возникающие на фоне изменения общей гемодинамики (гипертонический криз, артериальная гипотензия),
2. возникающие на фоне локальных инфекционно-аллергических (аутоиммунных) процессов,
3. возникающие вследствие венозной дисциркуляции (локальный тромбоз, асептический флебит).

Глазодвигательные нейропатии «гемодинамической» природы наиболее часто развиваются в форме синдрома Фуа, в 3 раза чаще встречаются при СД 2 и проявляются сочетанным поражением глазодвигательного, отводящего и I ветви тройничного нервов. Наиболее характерно сочетание расстройства движений глаз с умеренными или интенсивно выраженными болями лобно-височно-глазничной локализации, развитием болевой гиперестезии или гипестезии в области половины лба, надбровья, верхнего века. Возможны изолированные поражения n.oculomotorius и n.abducens, отмечаемые у трети больных, при СД 1 и СД 2 в равных соотношениях.

Основные диагностические признаки глазодвигательных нейропатий гемодинамической природы представлены ниже:

- острое (минуты) или подострое (часы) развитие симптоматики на фоне гипертонического криза (86%) или во время ночного сна (14%),
- наличие в анамнезе артериальной гипертензии (100%),
- клинически выраженные проявления атеросклероза сосудов сердца и головного мозга (3/4 больных СД 2),
- длительность анамнеза СД более 5 лет,
- отсутствие зависимости от эффективности метаболического контроля ($r=0,21$ $p<0,05$),
- асимметричность процесса (100%),
- признаки сосудистой энцефалопатии при МРТ-исследовании (57%),

- сочетание с проявлениями церебральной макроангиопатии по данным ультразвукового исследования (УЗДГ сосудов мозга, ДС БЦА).

Инфекционно-аллергические мононейропатии глазодвигательных нервов у больных СД чаще всего проявляются в форме синдрома Толоса-Ханта. Характерно рецидивирующее течение нейропатии с неполным восстановлением нарушенных функций и выраженным упорным болевым синдромом с локализацией болей в области лба и надбровья. Развитие синдрома Толоса-Ханта, по мнению большинства исследователей, связано с инфекционно-аллергическим поражением сосудистых образований, прилегающих к наружной стенке пещеристого синуса. Асептический перифлебит в области кавернозного синуса вторично приводит к с формированию очагов локальной демиелинизации в области вовлеченных в патологический процесс ЧН. [Неймарк Е.З. Васильева А.Ф., и соавт, 1985]. Диагноз может быть установлен после исключения других причин поражения кавернозного синуса (декомпенсации артериальной гипертонии, признаков сосудистой энцефалопатии, объемных образований).

Мононейропатии глазодвигательных нервов на фоне венозной дисциркуляции наблюдаются в структуре синдрома кавернозного синуса, развившегося на фоне его асептического тромбоза. При этой патогенетической форме поражения симптомы множественной краниальной нейропатии с вовлечением различных ЧН, расположенных в хиазмально-селлярной области: III, IV и I ветви V, а так же зрительного нерва и хиазмы, дополняются явлениями отека и венозного застоя в области мягких тканей орбиты различной степени выраженности и умеренной общемозговой симптоматикой в форме головной боли, тошноты, общей заторможенности, астенических расстройств и др. Именно эти дополняющие неврологическую симптоматику проявления становятся краеугольными признаками для постановки диагноза и выбора тактики терапии. Следует помнить, что несвоевременно назначенная терапия, включающая прямые антикоагулянты и антибиотики, становится причиной формирования необратимых расстройств зрения.

5.5.1.3. НЕЙРОПАТИЯ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА

Нейропатия тройничного нерва отмечена нами у 11 больных (11,6% всех краниальных МНП, 8,6% общего числа МНП). Исследование показало, что эта форма нейропатии встречается исключительно в составе множественных краниальных нейропатий, чаще – в структуре синдрома Фуа различного генеза. Ее отличает затяжной характер и выраженность болевого синдрома, которые часто преобладают над симптомами раздражения (парестезии) и выпадения чувствительности в соответствующих областях лица.

Особое место в клинике неврологических проявлений у обследованных больных СД занимали болевые проявления в виде чувства жжения, с локализацией в полости рта, губ, носогубного треугольника, кончика носа, щеки, лица, нередко расцениваемые как проявления тригеминальной нейропатии. В современной литературе это состояние известно как «синдром жжения рта». У всех больных с подобными нарушениями отмечаются психо-эмоциональные дисфункции с преобладанием тревожно депрессивных расстройств различной модальности.

В последние годы приоритет в возникновении синдрома жжения рта признается за неврогенными механизмами, соматогенные причины обсуждаются в меньшей степени. Изучаются возможные периферические и центральные неврогенные и психогенные механизмы формирования болевых ощущений при этом страдании [Турбина Л.Г., 2000]. Установлено, что синдром жжения рта чаще развивается у лиц, страдающих хроническими заболеваниями. Пусковым фактором может служить длительная периферическая афферентация (у больных СД – стоматит или нейропатия тройничного нерва), которая приводит к определенным нейропластическим процессам в ЦНС, проявляющимся повышением их возбудимости или явлениями так называемой «центральной сенситизации», ответственной за гипералгический ответ на обычные раздражители [А.Б.Данилов и соавт., 2007]. Подобные изменения могут быть обусловлены, дисфункцией неспецифических тормозных и активирующих систем, которые имеют непосредственное отношение к интегративной деятельности нервной системы, контролю эмоциональной и когнитивной сфер [Вейн А.М., Вознесенская Т.Г. и соавт, 1999]. Таким образом, синдром жжения рта у больных СД логичнее, с нашей точки зрения, рассматривать как проявление центральной нейропатии или сочетанного поражения центральной и периферической нервной системы, ведущая роль в котором отводится первой. Позитивный эффект, во всех случаях полученный от применения антидепрессантов, подтверждает эту точку зрения.

5.5.1.4. НЕЙРОПАТИЯ ЛИЦЕВОГО НЕРВА

По данным И.А.Строкова и соавт. (1998) лицевая невропатия – одна из самых частых форм краниальной МНП. В ее основе лежит исходно дефектное состояние лицевого нерва при СД, связанное с нарушением кровоснабжения и метаболизма, когда даже небольшая ишемия или механическая травматизация приводит к выраженному нарушению функции.

По своей природе лицевая нейропатия при СД представляет собой ишемическую (туннельную) нейропатию. Ущемление нервного ствола происходит в области Фаллопиева 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 декомпенсация метаболизма углеводов. 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 Фаллопиева канала сопровождается преходящими болями в заушной области, сопутствующими вегетативными расстройствами, обусловленными поражением Врисберга (XIII) нерва: слезотечением, гипогевзией на передних 2/3 языка, иногда - гиперакузией.

Нейропатия лицевого нерва была диагностирована у 17 больных, что составило 17,9% из числа краниальных и 13,4% всех диагностированных форм мононейропатии. Характеристика больных представлена в табл.18.

Табл. 18. Характеристика больных СД с нейропатией лицевого нерва

Параметры	СД 1 (n=7) M+m	СД 2 (n=10) M+m
1. Возраст (лет)	27+3,8	58,0+5,2
3. Анамнез СД (лет)	15,0+6,4	7,8+2,5
4. Уровень HbA1c (%)	8,5+0,5	7,2+1,5
5. Сочетание с другими формами ДН:		
-Диабетическая дистальная полинейропатия	7	10
-Автономная нейропатия	7	5
-Энцефалопатия	2	8
6. Сочетание с проявлениями макроангиопатии		
-артериальная гипертензия	7	10
-ИБС	1	8
-Атеросклероз магистральных артерий головы	1	6
7.Сочетание с другими поздними осложнениями СД:		
-Ретинопатия	4	3
-Нефропатия	4	-

В группе больных с нейропатией лицевого нерва отмечено:

- Незначительное преобладание больных с СД 2 (1,4:1).
- Умеренная зависимость развития нейропатии от длительности заболевания (анамнез СД в среднем более 7 лет).
- Слабая зависимость развития нейропатии от уровня метаболического контроля.

- Сочетание лицевой нейропатии с другими формами диабетической нейропатии у абсолютного большинства больных: ДПНП – в 100%, автономной нейропатией – в 53%, энцефалопатией – в 30% случаев при СД 1 и 80% - при СД 2.

- Положительная корреляция с проявлениями макроангиопатии у больных СД 2: у всех больных отмечена артериальная гипертензия, проявления атеросклеротической ангиопатии (ИБС - у 80%, ангиоэнцефалопатия с явлениями атеросклеротического поражения МАГ по данным клиники, ДС БЦА и МРТ – у 60% больных, с явлениями декомпенсации в 1/3 случаев); в группе СД 1 лишь 1 из 7 больных имел ИБС, 4 – умеренно выраженную артериальную гипертензию.

- Сочетание с проявлениями препролиферативной ретинопатии у 1/3 больных СД 1 и СД 2, диабетической нефропатии у 1/3 больных СД 1.

- Сопоставимая выраженность двигательных нарушений в области мимической мускулатуры в группах СД 1 и СД 2, высокая частота формирования постпаретической контрактуры мышц лица (47%).

- Высокая частота болевых проявлений и аллодинии (n=15, 88%) с интенсивным, затяжным характером боли, увеличением выраженности болевых проявлений в ночные часы у 1/3 больных.

О преимущественно дисгемической природе лицевых нейропатий при СД свидетельствуют высокая частота сочетания этого поражения с проявлениями макроангиопатии, дисциркуляторной ангиоэнцефалопатии, преимущественно острое начало, часто на фоне сосудистой декомпенсации, асимметричность процесса, отсутствие корреляции с декомпенсацией углеводного обмена. Однако, по нашему мнению, не следует недооценивать и значимость метаболических факторов. Длительный анамнез заболевания СД, развитие «лицевых» мононейропатий у больных СД 1, не имеющих явных признаков макроангиопатии, высокая частота сочетания с другими проявлениями ДН подчеркивают значимость метаболических нарушений, возможно, в качестве предрасполагающих факторов.

Интенсивные болевые проявления и высокая частота формирования постпаретических контрактур свойственна больным диабетом с периферическим прозопарезом. В формировании постпаретической контрактуры значима роль длительности и выраженности болевого синдрома и связанная с ним афферентная дезинтеграцией деятельности сегментарных и супрасегментарных образований, регулирующих деятельность мимических мышц. Взаимосвязь боли и локальных миофасциальных дисфункций широко освещена в современной литературе [Е.Г. Филатова 1999, F.Wolfe at al., 1995]. Исследуя механизмы формирования постпаретической

контрактуры лица Г.А.Иваничев (1990) отмечал ведущую роль изменений в периферических тканях лица (локальные гипертонусы и миогеллозы) по отношению к изменениям в периферических и центральных нервных структурах. Очевидно, болевой поток у больных СД через центральные и периферические механизмы способствует формированию локальных изменений в мышцах, вызывая миофасциальную дисфункцию в области лица и в конечном итоге – формирование контрактуры.

5.5.1.5. КОХЛЕАРНАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Нейропатию слухового нерва не называют среди частых форм диабетической нейропатии. Очевидно, это связано с невысокой специфичностью жалоб и данных неврологического осмотра у данной категории больных. В нижеприведенной таблице представлены результаты наших исследований (табл.19).

Таблица 19. Частота выявления различных клинических симптомов у обследованных больных СД с нейропатией слухового нерва (n=38)

Клинические симптомы	N (%)
1. Субъективные слуховые нарушения	
- Подострое снижение слуха	6 (15,8%)
- Внезапное снижение слуха	28 (73,7%)
- Внезапно возникшая глухота одного уха	4 (10,5%)
- Шум в ухе постоянного характера	15 (39,5%)
- Периодически возникающий шум в ухе	11 (30%)
- Одностороннее поражение	35 (92%)
- Поражение с двух сторон	38 (100%)
- Периодически возникающий шум в голове	12 (31,5%)
2. Данные тональной аудиометрии:	
- Преобладающее снижение слуха на частотах 2000-8000Гц	34 (89%)
- Резкое снижение слуха на частотах 125-8000 Гц	4 (10,5%)
- Снижение воздушной проводимости	38 (100%)
- Снижение костной проводимости	38 (100%)
3. Вестибулярные нарушения:	
- Появление одновременно со снижением слуха	38 (100%)
- Нарушение равновесия	13 (34%)
- Спонтанный горизонтальный нистагм	7 (18,4%)
- легкая статическая атаксия	31 (81,6%)
- статико-локомоторная атаксия	5 (13%)

Даже при достаточно выраженном снижении слуха больные редко предъявляют активные жалобы. Их больше беспокоит шум в голове или в ухе и явления вестибулопатии, которые могут быть отнесены на счет дисциркуляторной энцефалопатии, тем более что эти проявления возникают чаще и выражены ярче на фоне декомпенсации церебральной циркуляции, гипертонического криза и т.д. В подавляющем большинстве

случаев у больных СД нейропатия слухового нерва появляется и прогрессирует параллельно с сосудистой энцефалопатией, имеет с ней общие патогенетические корни.

Сосудистые факторы (явления макроангиопатии) играют важную роль в возникновении нейросенсорной тугоухости, связанной с поражением слуховых нервов. Это обусловлено особенностями кровоснабжения периферического отдела слухового анализатора, получающего питание из терминальных ветвей вертебрально-базилярной системы, и предопределяет частое сочетание нейросенсорной тугоухости с нарушением церебральной гемодинамики.

Среди обследованных нами больных значительно преобладали пациенты СД 2 в возрасте старше 60 лет. Длительность анамнеза диабета у всех больных составляла более 8-10 лет, однако не выявлено четкой зависимости возникновения кохлеарной нейропатии с качеством метаболического контроля СД. В то же самое время, у абсолютного большинства больных отмечено сочетание кохлеарной нейропатии с другими проявлениями диабетической нейропатии: преимущественно с ДПНП, с автономной нейропатией, с дисциркуляторной энцефалопатией. Большинство больных СД 2 страдали гипертонической болезнью, половина - ИБС, почти у каждого второго выявлены признаки атеросклероза магистральных артерий головы, у 7,9% - сосудов нижних конечностей (табл. 20).

Таблица 20. Характеристика больных СД 1 и СД 2 с нейропатией слухового нерва (n=38)

Параметры	СД 1 (n=9) M+m	СД 2 (n=29) M+m
1. Возраст (лет)	31+4,5	64,0+6,1
2. Анамнез СД (лет)	10,0+2,6	9,8+6,5
4. Уровень HbA1c (%)	8,0+0,5	6,4+0,44
5. Сочетание с другими формами ДН: -Диабетическая дистальная полинейропатия -Автономная нейропатия -Энцефалопатия	7 (77%) 4 1	25 (86%) 8 24 (83%)
6. Сочетание с проявлениями макроангиопатии: -Артериальная гипертония -Ишемическая болезнь сердца -Атеросклероз магистральных артерий головы -Атеросклероз сосудов ног	7 (77%) 1 1 -	29 (100%) 18 (62%) 16 (55%) 3
7. Сочетание с другими поздними осложнениями СД: -Ретинопатия -Нефропатия	6 (66%) 2	11 (38%) 2

У 80% больных СД 2 усугубление слуховых (снижение слуха, шум в ушах) и вестибулярных (головокружение, неустойчивость при ходьбе, спонтанный нистагм) нарушений наблюдалось при сосудистой декомпенсации: на фоне повышения АД,

пароксизмов аритмии, часто сочетаясь с появлением новой очаговой неврологической симптоматики и головных болей. Снижение слуха характеризовалось внезапным (84%) или подострым появлением (15,8%) с последующим прогрессивным ухудшением, у 4 больных СД 2 односторонняя глухота развилась остро во время гипертонического криза. У всех больных отмечалось нарушение бинаурального слуха. Снижение слуха и шум в ухе постоянного характера (46,8%) или периодически возникающий (29%) существенно преобладали над вестибулярными нарушениями, которые появлялись одновременно с нарушением слуха, чаще объективно выявлялись лишь при отоневрологическом исследовании и были не выражены. Субъективная вестибулопатия в виде нарушения равновесия и походки отмечалась лишь у 1/3 больных и была непостоянна. Отмечена резистентность к проводимой сосудистой и метаболической терапии особенно расстройств слуха, в меньшей степени ощущения шума и явлений вестибулопатии, возможно в связи с проведением терапии в поздние сроки развития кохлеарной нейропатии.

Данные тональной аудиометрии свидетельствовали о периферическом поражении слухового пути: преобладающее снижение слуха на частотах 2000-8000 Гц отмечены у большинства больных (89%) с частичным снижением слуха, резкое снижение слуха на частотах 125-8000 Гц отмечено у 4 больных с односторонней глухотой. Снижение костной и воздушной проводимости характеризовалось параллельным характером нарушения. Отсутствие латерализации звука в пробе Вебера в абсолютном большинстве наблюдений так же свидетельствует о преобладающем поражении периферических отрезков слухового нерва.

Таким образом, у обследованных больных СД 2 природа нейропатии слухового нерва, скорее всего дисгемическая, о чем свидетельствуют очевидная связь с сосудистыми заболеваниями, острота развития и односторонность процесса в преобладающем числе наблюдений. У больных СД 1 не менее важную роль играют метаболические расстройства (корреляция дебюта и прогрессирования нейропатии с декомпенсацией метаболизма). Устойчивый характер расстройств слуха и относительная резистентность к проводимой сосудисто-метаболической терапии свидетельствует о выраженных структурных дефектах, возникающих вследствие глубокой ишемии или кровоизлияния в ствол нерва на фоне резко ограниченных возможностей компенсации кровотока и/или вследствие преморбидных метаболических расстройств у больных СД.

Такие проявления как статическая и статико-локомоторная атаксия, нистагм, шум в голове, выявляемые при неврологическом осмотре могут быть проявлением поражения других структур мозга и мозгового ствола. Возможно, этим объясняется частое сочетание

аудиовестибулярных расстройств с явлениями декомпенсированной ангиоэнцефалопатии у больных СД 2.

5.5.2. МОНОНЕЙРОПАТИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ

Периферические мононейропатии у больных СД встречаются значительно чаще, чем в остальной популяции, что обусловлено снижением устойчивости периферической нервной системы к воздействию повреждающих факторов - механических, токсических, дисгемических. Они диагностированы у 7,3% из общего числа обследованных больных, примерно с одинаковой частотой при СД 1 и СД 2. Наиболее характерными формами поражения были: формирование синдрома карпального канала с поражением срединного и локтевого нервов, синдрома тарзального канала с ущемлении большеберцового нерва в пяточном канале Рише, метатарзалгия Мортон с ущемлением четвертого подошвенного нерва пальцев в области плюснефалангового сустава.

Более половины больных имели множественные формы мононейропатии, представленные одновременным поражением соматического и краниальных нервов, чаще зрительного (25%) или слухового (18,7%). Различий в частоте поражения нервов верхней и нижней конечностей у больных СД 1 и СД 2 не отмечено (Табл.21).

Таблица 21. Частота выявления различных форм соматической мононейропатии при СД (n=32)

Нерв	Всего n =32	СД 1 n=11	СД 2 n=21
Срединный	3 (9,4%)	-	3
Локтевой	7 (21,9%)	3	4
Лучевой	5 (15,6%)	1	4
Малоберцовый	5 (15,6%)	3	2
Большеберцовый	9 (28%)	3	6
Наружного кожного нерва бедра	3 (9,4%)	1	2
Множественная МНП	17 (53%)	11	6

Диагноз соматической мононейропатии во всех случаях был подтвержден при ЭМГ-исследовании, показавшей снижение СПВ и/или амплитуд М-ответов и увеличение резидуальной латентности соответствующих периферических нервов, на соответствующих уровнях.

Анализ клинических особенностей этой формы поражения нервной системы у больных СД 1 и СД 2 представлен в табл 22.

Таблица 22. Характеристика больных СД 1 и СД 2 с соматической мононейропатией (n=32)

Параметры	СД 1 (n=11) M±m	СД 2 (n=21) M±m
1. Возраст (лет)	24±4,4	58,0±9,2
3. Анамнез СД (лет)	8,0±4,1	9,2±3,0
4. Уровень HbA1cс (%)	8,5±1,0	7,1±0,8
5. Сочетание с другими формами ДН:	100%	95%
-Дистальная симметричная полинейропатия	11 (100%)	20 (95%)
-Автономная нейропатия	1	1
-Энцефалопатия	2	19 (90%)
6. Сочетание с проявлениями макроангиопатии:	7 (63,6%)	20 (95,2%)
-Артериальная гипертензия	5	19
-ИБС	1	9
-Атеросклероз магистральных артерий головы	1	12
-Атеросклероз сосудов ног	-	2
7. Сочетание с другими поздними осложнениями СД:	5 (45,5%)	7 (33,3%)
-Ретинопатия	3	3
-Нефропатия	2	-
-Диабетическая остеоартропатия	2	7
8. Провоцирующие факторы:		
-не отмечено	7	11
-физическое перенапряжение	2	4
-профессиональные факторы	2	5
-травма	-	1

Избирательность поражения отдельных периферических нервов при СД не может быть объяснена общеметаболическими причинами. Не вызывает сомнения очевидное воздействие локальных повреждающих факторов. Преимущественно острое или подострое развитие локальных нейропатий, постепенный регресс симптоматики, частое сочетание с патологией сосудов, отмеченное у больных СД 2, свидетельствует в пользу преобладающе ишемического характера поражения. Однако высокая частота возникновения мононейропатии у больных с длительным стажем заболевания подчеркивает важность метаболических, очевидно предрасполагающих, расстройств об этом же свидетельствует отсутствие у половины больных явных провоцирующих факторов, либо их невысокая модальность [И.Г.Рудакова, 1998].

Один из общепризнанных ведущих механизмов возникновения периферических мононейропатий при СД – ущемление нервных стволов в физиологически узких пространствах - развитие тоннельного синдрома [G.Comi et al., 1985]. При тоннельных синдромах нервы страдают не столько от разможнения, сколько от редуцированного кровообращения, возникающего вследствие компрессии периневральных сосудов (компрессионно-ишемическая невропатия), которая обуславливает формирование очагов локальной демиелинизации с нарушением проведения электрических импульсов по

нервным стволам [В.С.Лобзин и соавт., 1988]. Возникновению тоннельных синдромов наряду с хроническим, часто профессиональным перенапряжением, способствуют различные заболевания: дегенеративно-дистрофические, гормонально-метаболические, приводящие к изменению мышечно-связочного аппарата (тендиноз, остеофиброз, локальный отек и пролиферация стенок канала). Как представлено в таблице, у половины больных в развитии мононейропатии предшествовало воздействие провоцирующих факторов в виде физического перенапряжения, в том числе связанного с особенностями профессии, и травм. При СД существенную роль играет и нарушение метаболизма нервов на фоне ишемической гипоксии, дефицита трофических факторов, макроэргов и естественных антиоксидантов [С.В.Котов и соавт., 2000].

Важным патогенетическим фактором в возникновении компрессионно-ишемической мононейропатии у больных СД могут стать изменения опорно-двигательного аппарата, в частности остеоартропатия стоп, которые сами по себе являются поздним осложнением СД, развивающимися на фоне ДН и ангиопатии [S.D.Slowman-Kovacs et al., 1990]. В наших наблюдениях почти 1/3 всех соматических МНП составили поражения нервов стопы на фоне ДНПП и диабетической остеоартропатии, подтвержденной рентгенологически.

Как и при других формах ДН при мононейропатиях клинической особенностью был затяжной характер двигательных и болевых проявлений, причем у больных СД 2 по сравнению с СД 1 боли характеризовались большей интенсивностью, часто с чертами аллодинии (82% и 20% соответственно) и преобладание в ночные часы (59% и 13% соответственно), что по видимому связано с большим числом действующих повреждающих факторов, среди которых могут быть перечислены не только глубокие метаболические дисфункции, но и макроангиопатия, и дегенеративно-дистрофические изменения тканей и остеоартропатия.

5.5.3. ХРОНИЧЕСКАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) - воспалительное аутоиммунное поражение периферической нервной системы неизвестного происхождения. Предполагается этиологическая роль предшествующей инфекции, отмечаемой, однако лишь в 15-20% всех случаев ХВДП, а так же генетическая предрасположенность: у больных ХВДП значительно чаще выявляются некоторые HLA-гены «маркеры» (DRw3, Dw3, B8, A1 и др). Не смотря на отсутствие непосредственной патогенетической связи с метаболическими расстройствами, свойственными СД, у больных диабетом отмечается «предрасположенность» к развитию ХВДП, частота

которой при этом заболевании превышает популяционную в 10 раз и увеличивается с возрастом. По-видимому, это может быть объяснено высокой распространенностью ХВДП в общей популяции, как детей, так и взрослых. Среди всех форм полинейропатии доля ХВДП составляет 5% и более, а среди поражений периферической нервной системы неуточненной этиологии – до 20%.

В отличие от синдрома Гийена – Барре при ХВДП отмечается медленное прогрессирование симптомов полинейропатии, иногда – на протяжении многих недель и месяцев. Однако у больных СД эта особенность может в значительной степени маскироваться наличием клинически выраженной преморбидной хронически прогрессирующей ДПНП, как реально существующей, так и ошибочно диагностированной. К сожалению, ошибочная диагностика ДПНП особенно актуальна на начальных стадиях ХВДП, когда потенциальная эффективность специфической терапии максимальна.

ХВДП, как и синдром Гийена-Барре относится не только к одной из наиболее распространенных форм поражения периферической нервной системы, но является одной из наиболее опасных для жизни, но потенциально курабельной формой, при которой несмотря на тяжесть неврологических расстройств в остром периоде заболевания, возможно восстановление нарушенных функций и трудоспособности. Эта закономерность у больных СД не выглядит столь оптимистично по нескольким причинам:

- в связи с несвоевременной диагностикой ХВДП;
- в связи с имеющимся предшествующим поражением периферической нервной системы метаболической природы, генерализованным расстройством микроциркуляции, замедлением репаративных процессов;
- в связи с усугублением метаболических расстройств и опасностью декомпенсации гипергликемии на фоне широко распространенной терапии ХВДП кортикостероидными препаратами.

Дифференциация ДПНП и ХВДП на начальных стадиях последней может быть затруднена схожестью характерных клинических проявлений. Для ХВДП, так же как и для ДПНП характерен дебют с дистальных парестезий, нарушений глубокой чувствительности в стопах. Нарастающие парезы сопровождаются быстрым угасанием Ахилловых рефлексов и редко - незначительными атрофическими изменениями, сенсорные расстройства доминируют над моторными у 5-15% больных.

Дальнейшее развитие заболевания характеризуется прогрессирующим нарастанием двигательных нарушений, вовлечением проксимальных отделов не только нижних, но и верхних конечностей, развитием глубоких парезов вплоть до полной обездвиженности.

Иногда вовлекаются ЧН (чаще других VII и IX, реже III) и мускулатура грудной клетки с развитием бульбарных и дыхательных нарушений, требующих ИВЛ. Следует отметить, что в отличие от синдрома Гийена – Барре при ХВДП витальные расстройства развиваются существенно реже. Наиболее частый вариант ХВДП у больных СД – необъяснимая декомпенсация имеющихся на протяжении более или менее длительного времени симптомов ДППП вне связи с декомпенсацией СД или иными причинами с последующим прогрессирующим развитием чувствительных и двигательных нарушений, приводящих к глубокой инвалидизации.

ХВДП классифицируется не только по этиологическому признаку (идиопатическая и симптоматическая формы), но и по особенностям течения и характеру симптоматики. У больных СД может быть диагностирована любая из клинических форм этого заболевания:

1. По течению

- с острым или подострым началом и последующим хроническим течением,
- с прогрессирующим течением, с рецидивирующим течением.

2. По характеру симптомов

- сенсомоторная (классическая) форма, отмечаемая у 80-85% больных;
- чисто сенсорная (атактическая) форма, отмечаемая в 5-10% случаев;
- чисто моторная – у 5% больных.

3. По распределению симптомов

- асимметричная,
- дистальная
- парапаретическая (с преимущественным поражением ног).

Следует отметить, что выделение различных форм заболевания весьма условно, поскольку на практике часто встречаются смешанные варианты. Выделяют так же особые, редко встречающиеся формы заболевания:

- хроническая атактическая ППП с офтальмопарезом, для которой свойственно начало с глазодвигательных расстройств, наличие особых антител в плазме крови (к GD1b, GQ1b), у части больных обнаружение холодových агглютининов;
- асимметричные формы (мультифокальная, мономиелитическая);
- дистальная ППП с признаками демиелинизации как сенсорных, так и моторных волокон с умеренными клиническими или субклиническими проявлениями, связанная с IgM – гаммопатией, не чувствительная к лечению кортикостероидами.

ХВДП у больных СД относят к вторичным формам поражения нервной системы, так же как ХВДП на фоне злокачественных новообразований, инфекций, диффузных заболеваний соединительной ткани, ВИЧ, хронического гепатита и многих других.

Существенная особенность ХВДП при перечисленных формах патологии - появление признаков основного заболевания в значительно отсроченные от дебюта ХВДП периоды времени. Это в первую очередь свидетельствует о необходимости тщательной оценки симптомов и дифференциальной диагностики, особенно при неэффективности проводимой терапии. Не случайно одним из главных правил диагностики ДН является исключение других возможных форм поражения периферической нервной стемы.

Диагностика ХВДП у больных СД базируется на критериях, свойственных этому заболеванию у больных не страдающих СД: клинических, электрофизиологических и лабораторных. Общепринятыми классическими критериями диагноза стали критерии INCAT (European Inflammatory Neuropaty Cause and Treatment Group, 2001).

В патогенетической терапии ХВДП у больных СД предпочтение следует отдавать препаратам иммуноглобулинов (октагам, пентаглобин и др.), плазмаферезу, при необходимости цитостатикам перед кортикостероидными средствами.

5.6. АВТОНОМНАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Диабетическая автономная (висцеральная, или вегетативная) нейропатия (ДАН), обусловлена поражением центрального и/или периферического отделов вегетативной нервной системы у больных диабетом. До недавнего времени ДАН рассматривалась как небольшая, относительно малоизвестная часть диабетической нейропатии. В последние годы в связи с разработкой проблемы и совершенствованием методов диагностики ситуация существенно изменилась. Эта форма ДН диагностируется у 20-40% больных СД. Частота ее развития возрастает по мере продолжительности заболевания, достигая при длительности анамнеза СД 10 лет 65% и более. В литературе данные о распространенности ДАН варьируют от 10 до 100%. Такой широкий диапазон колебаний объясняется неоднозначностью методологического подхода, недостаточной разработкой методов диагностики и многообразием клинических проявлений.

В настоящее время ДАН расценивается как фактор, неблагоприятный в отношении функциональной устойчивости различных органов и систем, прогноза для жизни. Это расстройство во многом определяет течение заболевания и структуру смертности при СД. ДАН, особенно ее кардиоваскулярная форма, не только является одной из основных причин инвалидизации и смертности больных СД наряду с другими поздними осложнениями СД, но и существенно ухудшает качество жизни больных СД, проявляясь ортостатической гипотонией, стойкой тахикардией, синдромом нейрогенного мочевого пузыря, желудочно-кишечными нарушениями и импотенцией.

В развитии поражения вегетативной нервной системы при СД решающую роль играет качество контроля гликемии, у больных с плохо компенсированным диабетом они развиваются раньше и выражены в большей степени.

Одно из проявлений ДАН, обусловленных нарушением симпатической иннервации и адаптации к боли, - симпаталгии - практически постоянная составляющая симптоматики различных форм периферической диабетической нейропатии. 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. ДАН играет значимую роль в развитии нейропатической формы диабетической стопы и остеоартропатии, являющихся частой причиной инвалидизации.

Вклад центральной вегетативной дезрегуляции (центральной нейропатии) в симптоматику ДАН оценить не просто. Обращает на себя внимание преобладание среди больных с ДАН пациентов с длительным анамнезом СД, более тяжелым его течением, большей частотой поздних неврологических осложнений (ДПНП, ретинопатия, нефропатия), а так же частое сочетание проявлений ДАН с симптомами энцефалопатии как у больных СД 1, так и СД 2 (табл23).

Таблица 23. Характеристика различных клинических параметров у больных СД 1 и СД 2 в зависимости от наличия ДАН

Клинические параметры	СД 1		СД 2	
	ДАН N=60	Без ДАН N=103	ДАН N=54	Без ДАН N=223
Длительность анамнеза СД (лет)	12,2 \pm 5,3*	5,5 \pm 3,1	8,4 \pm 3,9*	5,2 \pm 2,0
Тяжесть течения СД	*		*	
-Легкое	-	-	-	33,2%
-Средней тяжести	66,6%	100%	88,9%	66,8%
-Тяжелое	33,3%	-	11,1%	-
Сочетание с диабетической ретинопатией	41,6%*	19,4%	20,3%*	11,6%
Сочетание с диабетической нефропатией	18,3%*	7,8%	1,8%	-
Сочетание с ДПНП :	*		*	
-Клинической	53,3%	15,4%		45,7%
-Субклинической	25%	10%	100%	24,6%
-ДПНП отсутствует	21,6%	76,6%	-	29,7%
Сочетание с энцефалопатией	71,7%	19,4%	100%	78,5%
* Достоверно чаще у больных с ДАН, чем у больных без ДАН				

Нами было отмечено, что среди больных с ДАН в 2 раза чаще встречались психо-эмоциональные расстройства в форме депрессии, позитивно коррелирующие с наличием диабетической энцефалопатии и являющиеся одним из ее частых проявлений. Роль центрального звена вегетативной регуляции в формировании психо-вегетативных расстройств подтверждается ярко очерченным позитивным влиянием терапии анксиолитиками бензодиазепинового ряда (клоназепам, реланиум) и антидепрессантами (СИОЗС).

Недостаточность сегментарных регулирующих механизмов, развивающаяся на фоне органического поражения автономной нервной системы ограничивает возможности терапии у больных с ДАН. Однако целесообразность включения в комплексную терапию анксиолитиков и антидепрессантов обусловлена не только улучшением субъективных расстройств, но и органосберегающим эффектом этой терапии.

Таким образом, участие церебральных механизмов в формировании ДАН у больных СД несомненно. Вегетативный симптомокомплекс при СД представляет собой психовегетативный синдром, в основе которого лежат нарушения как в области центральных, супрасегментарных вегетативных аппаратов головного мозга (лимбико-ретикулярного комплекса и гипоталамуса) так и изменения сегментарных вегетативных структур.

Очевидно, при ДАН поражение носит преимущественно органический характер. Хотя следует признать, что вклад органических и функциональных нарушений того или иного звена вегетативной регуляции в формирование клинических проявлений, их количественное соотношение и удельный вес оценить довольно сложно. Органические расстройства хуже поддаются коррекции, однако функциональные вегетативные нарушения могут оказывать существенное влияние на общее состояние и функциональный резерв соматических органов, а следовательно их лечение в целом позитивно.

Дезинтегрирующее воздействие несбалансированной инсулинотерапии в отношении гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНО) и ее опосредованных влияний на вегетативную нервную систему, приводит к утяжелению клинических проявлений ДАН, вызывая их декомпенсацию, функциональное истощение, а следовательно – прогрессирование. Известно, что инсулин остро стимулирует ГГНО как на центральном, так и на периферическом уровне, причем реакция центральных отделов этой гормональной оси в ответ на гипогликемию имеет первостепенное значение [Fruehwald-Schultes В. Et al., 1999]. Поскольку секреция кортизола у больных СД в течение суток монотонна и имеет слабый контроль обратной связи [Bjorntorp P. et al.,

1999], повторные гипогликемические состояния могут вызывать дополнительный гормональный дисбаланс, в том числе – в системе ГГНО.

Вегетативные нарушения, возникающие при ДАН, в соответствии с органоспецифическими проявлениями разделяются на органоспецифические и системные. В пределах этих групп можно выделить разнообразные клинические формы ДАН, которые могут проявляться как изолированно, так и в различных комбинациях.

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ

Кардиальная форма ДАН

- Монотонная тахикардия,
- Безболевого ишемия миокарда,
- Ортостатическая гипотензия,
- Ночная гипертензия,
- Внезапная остановка сердца (вегетативная денервация).

Гастроинтестинальная форма ДАН

- Дискинезия пищевода,
- Нарушение моторики желудка (гастропарез, пилороспазм),
- Нарушение моторики тонкого кишечника (диарея, запоры),
- Гипомоторная дискинезия желчного пузыря (диабетическая холецистопатия),
- Аноректальная дисфункция.

Урогенитальная форма ДАН

- Диабетическая цистопатия (атония мочевого пузыря, гипо- или гиперрефлексия детрузора),
- Эректильная дисфункция,
- Нарушения эякуляции,
- Диспареуния, сухость слизистой влагалища.

Респираторная форма ДАН

- Апноэ во сне,
- Нарушение реакции бронхов на холодный воздух,
- Нарушение кашлевого рефлекса.

Вазомоторные нарушения

- Нейропатические отеки,
- Медиасклероз артерий,
- Локальная вазоконстрикция, вазодилатация.

Нарушение работы потовых желез (судомоторная нейропатия)

- Гипергидроз, ангидроз (диффузный, локализованный),

- Ночная потливость, не связанная с гипогликемией.

Нарушения терморегуляции

Нарушение зрачковых реакций

Нейроэндокринные нарушения

- Нарушение чувствительности к гипогликемии (расстройство регуляции выброса контринсулярных гормонов),
- Нарушение секреции панкреатических пептидов, соматостатина, гастрина и др.,
- Снижение высвобождения норадреналина, индуцированное ортостазом, физическими нагрузками

Современная классификация, принята в Сан–Антонио, США, 1998, включает подразделение ДАН на субклиническую и клиническую стадии. Такое подразделение стало возможным, только в связи с разработкой методов объективизации субклинических проявлений вегетативной дисфункции. Учитывая возможное многообразие клинических проявлений при нарушении функции ВНС, представленный в классификации список возможных нарушений, свойственных автономной нейропатии, мог бы быть продолжен. Однако наибольшего внимания заслуживают органоспецифические проявления ДАН, и особенно ее кардиальная форма, с развитием которой связан высокий риск витальных расстройств.

5.6.1. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДАН

Кардиоваскулярная форма – наиболее драматичное проявление ДАН. Ее признаками могут быть:

1. тахикардия покоя,
2. фиксированный ригидный сердечный ритм (синдром денервации сердца),
3. аритмии,
4. ортостатическая гипотензия,
5. безболевая ишемия и инфаркт миокарда,
6. лабильная артериальная гипертензия,
7. сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам,
8. снижение толерантности к физической нагрузке,
9. изменения ЭКГ (дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца T, псевдокоронарный подъем сегмента ST),
10. кардиореспираторная остановка («кардиореспираторные аресты»),
11. дисфункция левого желудочка,
12. отечный синдром,

13. внезапная смерть.

Даже доклиническая стадия кардиоваскулярной формы ДАН ухудшает прогноз заболевания, увеличивает риск внезапной смерти вследствие серьезных нарушений ритма, безболевого инфаркта миокарда, анпноэ во сне.

По данным А.М. Вейна (2000), больные с СД, осложненным ДАН, не переживают более 5–7 лет после клинического дебюта кардиальных нарушений. Ewing и соавторы (1980) впервые опубликовали результаты исследований, в соответствии с которыми у больных СД с клинической стадией ДАН в 56% случаев смерть наступает в первые 5 лет после дебюта этого расстройства по сравнению с 15% уровнем смертности среди пациентов без ДАН.

Несмотря на большую распространенность и серьезный прогноз в клинической практике кардиоваскулярным нарушениям у больных СД не уделяется должного внимания, что приводит к их несвоевременной диагностике и ухудшает прогноз.

Монотонная тахикардия – наиболее частый симптом ДАН, широко распространен среди больных СД. Это расстройство обусловлено развитием нейропатии 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, почти не влияют на частоту пульса [Wieling W. et al., 1997]. Это приводит к быстрому функциональному истощению сердечной мышцы и развитию вторичных сердечнососудистых и цереброваскулярных нарушений. В происхождении подобных расстройств основное значение имеет нейропатия парасимпатических нервов, исходящих из системы *p.vagus* и оказывающих замедляющее воздействие на сердечный ритм. Для диагностики решающее значение имеет холтеровское мониторирование с определением циркадного индекса [Ong J. et al., 1993].

Ортостатическая гипотензия – весьма распространенное нарушение у больных СД проявляется снижением показателей АД при переходе из горизонтального в вертикальное положение на 20-30 мм рт. ст. и более вследствие симпатической эфферентной денервации гладкой мускулатуры стенок артерий внутренних органов и конечностей. Больные предъявляют жалобы на эпизоды потемнения в глазах, нечеткость зрения, дурноту, общую слабость, возникающие при принятии вертикального положения. Выраженность гипотензии переменна в течение суток, она часто возникает после еды или после введения инсулина, который производит кратковременный гипотензивный

эффект. У больных с ДАН отмечено снижение АД в течение 1–3 ч после приема пищи, или введения экзогенного инсулина. [Porcellati et al., 1996].

Характерно усиление или дебют ортостатических проявлений, вынуждающее больных неделями находиться в постели, при длительной неадекватной терапии гипотензивными препаратами. Ортостатические состояния провоцируются некоторыми лекарственными средствами, прямо или опосредованно снижающими сосудистый тонус или изменяющими кровенаполнение сосудов: симпатолитиками, периферическими вазодилататорами, диуретиками, трициклическими антидепрессантами, препаратами фенотиазинового ряда, нитратами и др.

Патогенез ортостатической гипотензии содержит как минимум несколько звеньев. Одно из них - нарушение симпатической иннервации юкстагломерулярного аппарата почек с нарушением выброса ренина при принятии вертикального положения. Это в конечном итоге приводит к тому, что нарушается физиологическое обеспечение ортостаза: не происходит периферической вазоконстрикции, кровь депонируется в резистивных сосудах нижних конечностей, снижается объем ее циркуляции, падает АД с развитием острой церебральной гипоксемии [А.М.Вейн, 2000].

Другими возможными механизмами ортостатических расстройств кровообращения могут быть отсутствие компенсаторной тахикардии в ответ на развитие гипотензии и нарушение систолического выброса крови из левого желудочка, свойственное кардиваскулярной форме ДАН [Purewall T. S., Watkins P .J., 1995].

ДАН и артериальная гипертензия. Многими исследованиями продемонстрировано наличие несомненной связи между ДАН и артериальной гипертензией, в развитии которой существенную роль играет чрезмерная симпатическая активация. Данные суточного мониторирования АД подтверждают наличие артериальной гипертензии у значительной части больных с ДАН. Так же обнаружена корреляция тяжести ДАН с уровнем повышения систолического и диастолического АД. Для ДАН характерно лабильное течение артериальной гипертензии со значительными суточными колебаниями АД и извращением циркадного ритма, проявляющимся существенным превышением ночных показателей над дневными [Monteagudo P.T. et al., 1996].

Внезапная смерть - наиболее драматичное проявление ДАН; ее причинами могут стать нарушения сердечного ритма, безболевого инфаркт миокарда, апноэ во сне, кардиореспираторная остановка, дисфункция левого желудочка, тяжелая ортостатическая гипотензия и бессимптомная гипогликемия.

У больных СД каждый третий инфаркт миокарда протекает без боли вследствие болевой денервации сердечной мышцы. По данным P.Kempler при холтеровском

мониторировании ЭКГ безболевого ишемия миокарда выявляется у 64,7% больных диабетом, страдающих ДАН, в то время как у пациентов без нейропатии она диагностируется лишь в 4,1% случаев. В публикациях P.Kempler была продемонстрирована связь между внезапной коронарной смертью и удлинением интервала QT с возрастанием его дисперсии, повышением риска развития вентрикулярной аритмии, в основе которых у больных СД лежит нарушение вегетативной иннервации. Показано, что дисфункция левого желудочка даже при отсутствии симптомов кардиологической патологии выявляется почти у 60% больных с ДАН и менее чем у 10% больных без ДАН, а степень ее выраженности коррелирует с тяжестью нарушения автономной иннервации [Kempler P., 2002].

Причиной внезапной необъяснимой смерти при ДАН могут стать так называемые «кардиореспираторные остановки» - кратковременные эпизоды прекращения дыхания и сердечной деятельности. Группу особого риска по расстройству такого типа составляют пациенты с ДАН во время наркоза или с сопутствующей диабету тяжелой пневмонией. Патогенез кардиореспираторных остановок до сих пор неизвестен. Предполагается, что ДАН снижает чувствительность к гипоксии за счет дезавтономизации и нарушения рефлекторного обеспечения регуляции дыхательных функций. В частности, в результате поражения ветвей блуждающего и языкоглоточного нервов нарушается активируемая гипоксией рефлекторная функция каротидного тела и хеморецепторов дуги аорты. Помимо того ДАН способна усилить гипоксию вследствие снижения тонуса гладких мышц бронхов, получающих холинергическую иннервацию. Десимпатизация дыхательного центра может привести к угнетению его активности.

5.6.2. РЕСПИРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДАН

К респираторным проявлениям ДАН относят:

1. апноэ во сне,
2. гипервентиляционный синдром,
3. нарушение контроля ЦНС за дыханием,
4. снижение выработки альвеолярного сурфактанта,
5. непроизвольные приступы удушья (стридор, «кластерное» дыхание).

Наиболее значимым проявлением дыхательной дисфункции, связанной с ДАН является эпизодических апноэ во сне, которые могут протекать весьма драматично. Указанные вентиляционные расстройства особенно опасны при их сочетании с кардиоваскулярными нарушениями. В этих случаях они могут стать реальной причиной внезапной необъяснимой смерти.

5.6.3. ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДАН

Желудочно кишечные расстройства, обусловленные ДАН весьма разнообразны, широко распространены среди больных СД и проявляются дисфункцией различных отделов ЖКТ в форме нарушений моторики, секреторной деятельности и абсорбции. Наиболее типичные проявления этой формы ДАН представлены ниже.

1. **Атония сфинктеров** пищевода приводит к рефлюкс-эзофагиту, дисфагии, изжоге и изъязвлениям слизистой.
2. **Гастропарез**, проявляющийся снижением аппетита, ранним появлением чувства насыщения, тошнотой, рвотой после приема пищи, вздутием живота, отрыжкой. Отсутствие или снижение перистальтики желудка при гастропарезе, приводящее к длительной задержке в нем пищи, предрасполагает к снижению моторики кишечника. Расстройства усвоения пищи в свою очередь могут привести к нарушению контроля над уровнем гликемии.
3. **Энтеропатия** характеризуется усилением моторики кишечника и профузными поносами до 15-20 и более раз в сутки, чаще ночными. Иногда они могут продолжаться часами и сутками, сменяясь запорами. Избыточная потеря жидкости при поносах опасна для больного СД развитием гипергликемической декомпенсации вплоть до диабетической комы. Диабетическая энтеропатия имеет волнообразное течение. Мучительные симптомы без видимой причины могут сменяться периодами покоя. Вследствие недостаточности анального сфинктера или снижения чувствительности прямой кишки может развиваться расстройство физиологического рефлекса копринации с недержанием кала, как правило, проявляющееся внезапным опорожнением прямой кишки.

5.6.4. УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Мочеполовые расстройства, обусловленные ДАН, проявляются расстройством репродуктивных функций и нарушениями мочеиспускания.

Расстройства половой функции. До 50 % больных СД мужчин страдают импотенцией и 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, ослабевает 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, приводящее к невозможности начать или успешно закончить не менее чем 75% попыток полового сношения. В развитии эректильной дисфункции при СД основное значение имеет парасимпатическая денервация, в то время как эякуляторные расстройства связаны в основном с патологией симпатического звена вегетативной нервной системы.

Если у мужчин, не страдающих СД, эректильная дисфункция в 90% случаев носит психогенный характер, то у большинства больных СД это расстройство обусловлено органическими причинами, в основе которых лежит развитие ДАН с поражением нервных волокон крестцового отдела парасимпатической нервной системы, вызываемые ею нарушения артериального кровотока, микроангиопатия, склероз тканей пещеристых тел. [Балаболкин М.И., 1998].

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 сокращений мышечного сфинктера, что приводит к ослаблению струи, неполному опорожнению пузыря с задержкой мочи. Присоединение инфекции с развитием восходящего пиелонефрита значительно ускоряет прогрессирование почечной недостаточности и усугубляет общее состояние больного СД.

5.6.5. НАРУШЕНИЯ ПОТООТДЕЛЕНИЯ ПРИ ДАН

Расстройства функции потовых желез (судомоторная дисфункция) при СД может 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: вегеталгиями, сердечнососудистыми, желудочнокишечными, мочеполовыми.

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.

Наиболее частое расстройство, наблюдаемое у больных СД - пониженное симметричное потоотделение в области нижних конечностей. Диабетические ангидрозы ног могут сочетаться с компенсаторным гипергидрозом верхних конечностей, верхней половины туловища и головы.

Своеобразным феноменом у больных СД является профузное потоотделение в области головы, лица и шеи после приема пищи (постпрандиальный гипергидроз).

5.6.6. 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 гипогликемической 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), уменьшается выброс адреналина и снижается выброс глюкагона в ответ на гипогликемию. В результате проявления нейрогликопении, в том числе гипогликемические комы, развиваются более остро без продромальных астенических и вегетативных расстройств или при их значительном обеднении. Порог развития «вегетативной бури» постепенно повышается, в то время как для нарушения церебральных функций и сохранности сознания остается на прежнем уровне. Этот феномен наиболее отчетливо выражен у больных, которые переносят частые гипогликемические состояния.

5.6.7. НАРУШЕНИЕ ИННЕРВАЦИИ ЗРАЧКА

С нарушением автономной иннервации мышц зрачка (*m.ciliaris*) связано появление таких симптомов как:

- замедление адаптации к темноте,
- уменьшение диаметра зрачка,
- снижение или исчезновение спонтанных осцилляций зрачка (гиппус).

Поражение симпатических вегетативных образований приводит к дисфункции дилатора зрачка, парасимпатических волокон - к дисфункции сфинктера зрачка. Нарушение зрачковых реакций, как правило, сочетается с другими разнообразными проявлениями ДАН, нередко являясь «маркером» развивающейся прогрессирующей вегетативной дисфункции.

5.7. ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ И ЭНЦЕФАЛОМИЕЛОПАТИЯ

Традиционно под диабетической энцефалопатией (ДЭ) понимают нарушение функций головного мозга дисметаболического характера, исключая иные, в том числе сосудистые причины, широко представленные в клинике большинства форм ДН у больных СД 2.

С практической точки зрения выделить «чистую» форму дисметаболической энцефалопатии у конкретного больного СД практически невозможно, особенно при СД 2, при котором частота церебральных дисгемических расстройств уже к моменту диагностики заболевания достаточно высока. Возможно, именно это противоречие и лежит в основе современного состояния проблемы ДЭ.

Вопросы патогенеза ДЭ и даже существования при СД поражения ЦНС специфической метаболической природы до сих пор является дискуссионным. У больных СД 1 любые церебральные проявления чаще связывают с диабетической энцефалопатией или соматогенными проявлениями декомпенсаций метаболизма; у больных СД 2 - с сопутствующими сосудистыми поражениями, обусловленными атеросклерозом и артериальной гипертензией. В то же самое время многочисленные исследования показывают, что СД сам по себе является мощным независимым фактором риска поражения сосудов мозга [Matsumoto K. et al., 1999, Folsom A.R. et al., 1999]. Существует точка зрения о возможности генетической предрасположенности к формированию ДЭ.

При обследовании 440 больных СД, энцефалопатия была диагностирована нами у 35% от общего числа больных СД 1 и 82,7% больных СД 2. Отмечен рост числа случаев энцефалопатии по мере увеличения продолжительности заболевания: с каждым пятилетием болезни количество таких больных увеличивается в среднем на 20% при СД 1 и на 10% при СД 2.

При СД 1 и СД 2 отмечены существенные различия в частоте выявления и выраженности проявлений ДЭ, а так же во взаимосвязи проявлений ДЭ с различными клиническими параметрами, в большей степени с показателями эффективности метаболического контроля и проявлениями церебральной макроангиопатии.

Так у больных СД 1 отмечена наиболее сильная связь клинических проявлений ДЭ с неэффективностью метаболического контроля ($r=0,85$; $p<0,05$), которая оценивалась по частоте развития за последние 5 лет острых декомпенсаций метаболизма любого характера (гипогликемия и кетоацидоз), уровню компенсации заболевания, и существенно менее выраженная связь с наличием артериальной гипертензии ($r=0,46$; $p<0,055$), атерогенной дислипидемии ($r=0,21$; $p<0,02$) и церебральной макроангиопатии ($r=0,1$; $p<0,048$), диагностированной на основании результатов исследования сосудов головного мозга (УЗДГ, ДС БЦА) и/или нейровизуализации (МРТ - признаки ангиоэнцефалопатии).

У больных СД 2, напротив, признаки ДЭ наиболее значимо коррелировали с проявлениями макроангиопатии ($r=0,92$; $p<0,038$), артериальной гипертензии ($r=0,78$; $p<0,05$), атерогенной дислипидемии ($r=0,56$; $p<0,057$) и менее значимо с параметрами метаболического контроля ($r=0,28$; $p<0,057$).

Это позволило сделать вывод о том, что, механизмы патогенеза ДЭ у больных с разными формами СД не одинаковы и многофакторны, они включают как метаболическую, так и сосудистую составляющие, каждая из которых может преобладать в патогенезе ДЭ или проявляться у одного и того же больного.

Клинический анализ больных СД, имеющих симптомы энцефалопатии позволил выделить 3 варианта ДЭ, имеющих особенности патогенеза и различающихся по клиническим, электрофизиологическим и нейрорадиологическим проявлениям:

- дисметаболическую (МДЭ),
- дисциркуляторно-метаболическую (ДМДЭ)
- ДМДЭ, осложненную, инсультом или преходящими нарушениями мозгового кровообращения (ДМДЭосл).

Отмечены различия в распределении различных форм ДЭ среди больных СД 1 и СД 2: при СД 1 значительно преобладала МДЭ, в отличие от больных СД 2, у которых эта форма в чистом виде не встречалась. У больных СД 2 ДЭ была представлена исключительно ДМДЭ и ДМДЭосл (рис.16).

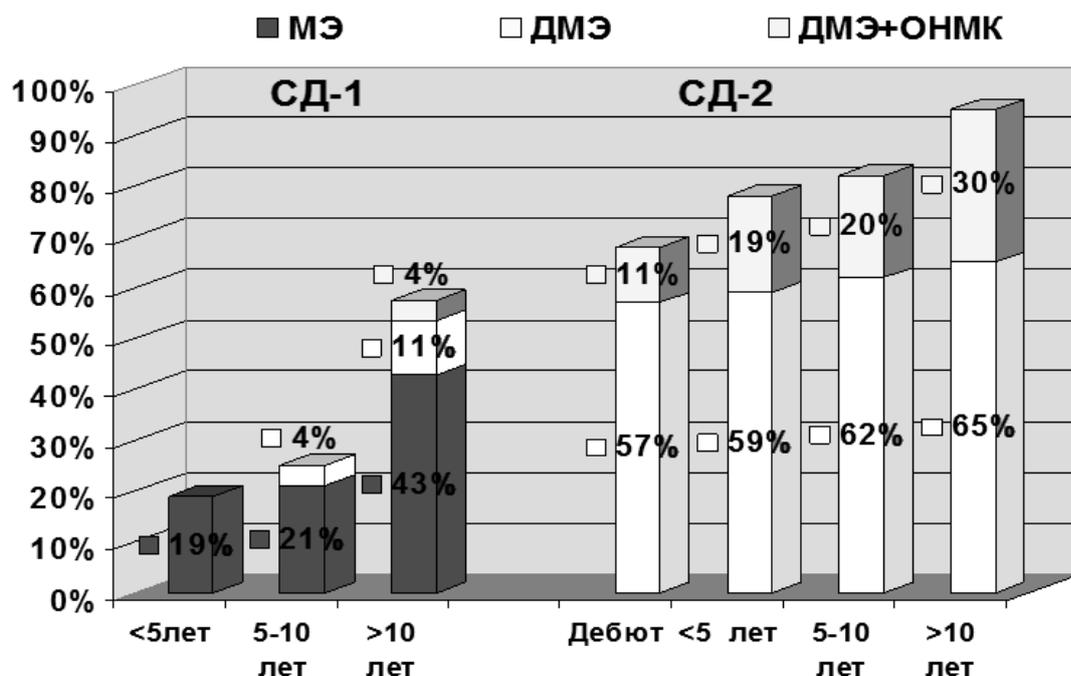


Рис.16. Частота развития различных форм ДЭ в зависимости от типа и длительности течения СД

Мы считаем такое разделение целесообразным, поскольку различия в этиологии, патогенезе и клинических проявлениях энцефалопатии должны предопределять нестандартные подходы к профилактике прогрессирования и терапии энцефалопатии.

5.7.1. МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Метаболическая форма диабетической энцефалопатии (МДЭ) – наиболее частое проявление центральной нейропатии при СД 1, развивающееся в связи с неэффективным метаболическим контролем и острыми декомпенсациями метаболизма. В различные периоды заболевания она может быть диагностирована у 1/3 всех больных СД 1.

Критерии диагностики МДЭ: клинические и электрофизиологические признаки энцефалопатии, признаки неэффективного метаболического контроля в анамнезе или на момент диагностики, отсутствие клинически значимых признаков церебральной макроангиопатии и артериальной гипертензии.

Клиническая феноменология МДЭ. Основные жалобы больных вне острых декомпенсаций метаболизма - снижение интеллектуальной работоспособности, трудности запоминания, рассеянность, головные боли, общая слабость и недомогание (табл.24).

Табл.24. Частота различных жалоб у больных с МДЭ (n=46)

Жалобы	N (%)
Снижение памяти, рассеянность	35 (76%)
Общая слабость, разбитость	31 (67,4%)
Частые головные боли	22 (47,8%)
Плохое настроение (часто)	23 (50%)

Нарушение ритма сна	20 (43,5%)
Приступы головокружения	8 (17,4%)
Приступообразные нарушения слуха и зрения	7 (15,2%)
Приступы различного характера:	11 (24%)
-Психомоторные	1 (2,2%)
-Вегетативные	8 (17,4%)
-Расстройства сознания и судороги	2 (4,3%)

Очаговая неврологическая симптоматика как правило имеет невысокую модальность и может быть представлена в форме рассеянных микроочаговых знаков. Наиболее постоянные симптомы МДЭ:

- когнитивный дефицит, проявляющийся легкими и умеренными расстройствами механической слухоречевой памяти, неустойчивостью внимания;
- психо-эмоциональные расстройства в форме легко и умеренно выраженных тревожных, ипохондрических и депрессивных нарушений, проявляющихся в рамках невротических расстройств в структуре неврастенического, астеноипохондрического, тревожно-фобического и тревожно-депрессивного синдромов;
- незначительно выраженная мозжечковая недостаточность.

Возможные электрофизиологические изменения при МДЭ. При исследовании когнитивных вызванных потенциалов могут обнаруживаться признаки снижения функциональной активности корковых структур головного мозга, связанных с когнитивными функциями (распознавание, запоминание, счет). При исследовании акустических вызванных потенциалов обнаруживается изменение функциональной активности слуховых путей на различных уровнях: от стволовых структур (включая верхние отделы продолговатого мозга, мост, область четверохолмия среднего мозга) до дистальной части слуховой лучистости в области семиовального центра [Гнездицкий В.В., 1997].

Изменения ЭЭГ, записанной вне острых декомпенсаций метаболизма, свидетельствуют о наличии функциональной дезорганизации биоэлектрической активности головного мозга преимущественно в области срединных структур, которые роявляются разнообразными нарушениями основной активности фоновой записи и снижением реактивности на функциональные пробы (табл.25).

Таблица 25. Результаты исследования ЭЭГ у больных с МДЭ (n=46) вне острых декомпенсаций метаболизма

Изменения ЭЭГ	Всего N=46	Длительность анамнеза СД		
		0-5 лет n=6	5-10 лет n=16	>10 лет n=24

Всего	42 (91,3%)	4 (66,6%)	14 (87,5%)	24 (100%)
Нарушение основной активности фона:	35 (76%)	4 (66,6%)	11 (68,7%)	20 (83,3%)
Замедление (<7Гц) и дезорганизация α -ритма	17 (37%)	2 (33%)	6 (37%)	9 (37,5%)
Убыстрение осн. активности с доминированием β -ритма	11 (24%)	2 (33%)	3 (19%)	6 (25%)
Дезорганизация с преобладанием волн θ и δ -диапазона	18 (39%)	-	8 (50%)	10 (42%)
Низкоамплитудный тип	7 (15,2%)	-	2 (12,5%)	5 (20,8%)
Снижение реакции на функциональные пробы	15 (32,6%)	1 (16,6%)	3 (18,7%)	3 (12,5%)
Периодическое ритмическое генерализованное замедление (2,5-4 Гц) в ритме θ - δ	6 (13%)	-	2 (12,5%)	4 (16,6%)
Периодическое региональное замедление в височн отвед-х.	3 (6,5%)	-	1 (6,2%)	2 (8,3%)
Эпилептиформная активность	2 (4,3%)	-	1 (6,2%)	1 (4,1%)

В литературе имеются сообщения о появлении патологических изменений на ЭЭГ у больных перенесших несколько гипогликемических ком. Нами у части больных зарегистрирована патологическая медленноволновая высокоамплитудная активность в форме периодического ритмического генерализованного замедления (2,5-4 Гц) в диапазоне $\theta - \delta$, реже - периодического регионального замедления, которые возникают на фоне дезорганизации и замедления основной активности фоновой записи и сочетаются с отсутствием реакции на внешние раздражители. Подобные изменения обычно сопряжены с частыми декомпенсациями метаболизма гипогликемического типа или с перенесенным тяжелым коматозным состоянием и не коррелирует с длительностью заболевания [Рудакова И.Г., 2003].

Появление типичных форм эпилептиформной активности отмечается довольно редко, в наших наблюдениях это было связано исключительно с формированием структурных дефектов в веществе головного мозга во время тяжелого коматозного состояния. Когнитивные расстройства могут быть объективизированы при нейропсихологическом тестировании.

Данные нейровизуализации. Структурные изменения мозга, как правило, не выявляются или незначительны и не специфичны. При МРТ - исследовании головного мозга больных, имеющих в анамнезе тяжелые продолжительные повторные эпизоды кетоацидотических и гипогликемических ком, тяжелое течение заболевания и очаговую неврологическую симптоматику, структурные изменения выявляются лишь у трети из них

в форме незначительного расширения субарахноидальных пространств или боковых желудочков. Иногда обнаруживаются локальные изменения структуры мозга: мелкие солитарные кисты или лакуны, которые могут расцениваться как источники симптоматической парциальной эпилепсии. Следует отметить, что выявляемые при МДЭ изменения структуры мозга, нередко обнаруживаются у больных, не страдающих СД, могут быть не связаны с ДЭ, а являться резидуальными изменениями после различных повреждений головного мозга, в том числе – перинатальных (рис. 17).

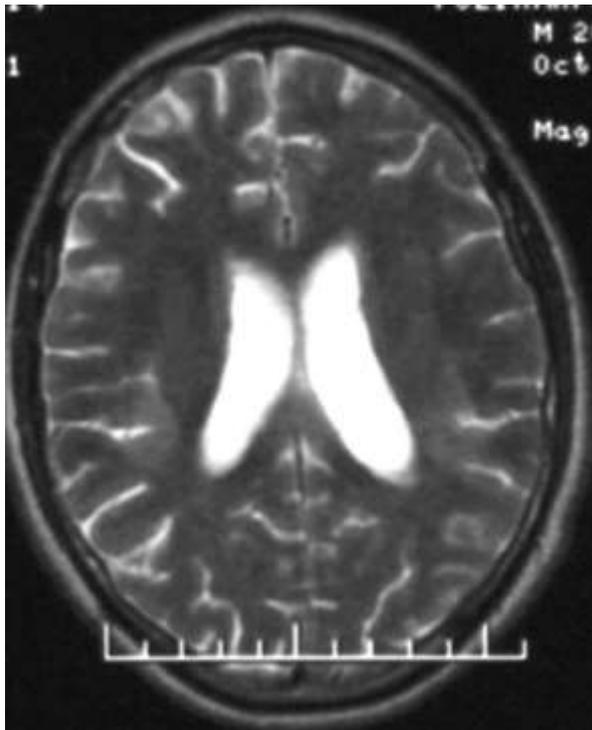


Рис.17. МРТ больного Б., 24 года. Диагноз: Сахарный диабет I типа, тяжелое течение, субкомпенсация. Синдром Самоджи. Диабетическая метаболическая энцефалопатия. На снимке определяется умеренно выраженный атрофический процесс в виде незначительного расширения субарахноидальных щелей и вентрикуломегалии

Особенности течения. Значимые различия в проявлениях МДЭ у больных с различной длительностью заболевания отсутствуют. Не обнаруживается и стадийности в течении этой формы ДН. Некоторое ухудшение абсолютных показателей нейрофизиологических исследований по мере прогрессирования заболевания в среднем не достоверно. Однако отмечается тенденция к утяжелению симптомов энцефалопатии в связи с продолжительностью периодов плохой компенсации диабета. Очевидно, обнаруживаемая в некоторых случаях взаимосвязь проявлений МДЭ с длительностью заболевания косвенно отражает общую тенденцию утяжеления течения СД со временем.

Отмечено субъективное и объективное ухудшение в состоянии церебральных функций в связи с присоединением гипогликемических состояний или острой гипогликемической, декомпенсации обмена веществ. Проведенное исследование показало, что вне острых декомпенсаций метаболизма важную роль в формировании МДЭ имеет хроническая гипогликемия, и не только протекающая с эпизодами выраженной декомпенсации, но и в форме повторяющихся пароксизмов, которые нередко маскируются под различные соматические и неврологические расстройства (гипертонический криз, вегетативный пароксизм, эпизод психо-эмоциональной дисфункции, ТИА и др.).

Гипогликемия ауторегуляторно опосредует транзиторные изменения гемодинамики. Очевидно, именно этот фактор лежит в основе большей выраженности симптомов энцефалопатии у больных с повторяющимися, хроническими гипогликемиями, особенно в тех случаях, когда гипогликемические состояния возникают на фоне неэффективного метаболического контроля, например, при синдроме хронической передозировки инсулина.

Из клинических особенностей МДЭ следует отметить следующие:

- Субъективное и объективное ухудшение в состоянии церебральных функций при МДЭ происходит преимущественно в связи с острой декомпенсацией обмена веществ или присоединением частых гипогликемических состояний.
- Выраженность проявлений МДЭ зависит не от длительности анамнеза, а от степени компенсации в тот или иной период заболевания возникающих метаболических эксцессов.
- Вне острых декомпенсаций метаболизма не развивается тяжелых форм поражения центральной нервной системы, приводящих к развитию выраженного неврологического дефицита.
- Важную роль в формировании МДЭ имеет хроническая гипогликемия, и не только протекающая с эпизодами выраженной декомпенсации, но и часто повторяющаяся, в том числе скрытая.

Значительное ухудшение проявлений МДЭ происходит в связи с присоединением сосудистой патологии, чаще всего плохо контролируемой артериальной гипертензии. Однако в этом случае речь идет о развитии дисциркуляторно-метаболической энцефалопатии: трансформации МДЭ в ДМДЭ.

Поражение головного мозга, возникающее в период острой декомпенсации метаболизма - острая метаболическая энцефалопатия, у выживших больных в большинстве случаев обратимо. Остаточные резидуальные нервно-психические нарушения составляют клиническую картину МДЭ. Последствиями тяжелых

декомпенсаций метаболизма (чаще - кетоацидотических ком) в редких случаях могут быть структурные церебральные дефекты, иногда приводящие к формированию парциальных и генерализованных форм эпилепсии, диагностированных нами у 4,3% из числа всех больных МДЭ. Представленная ниже история болезни демонстрирует такую ситуацию.

Больной Б., 31 год, поступил в неврологическое отделение МОНИКИ с жалобами на приступы внезапной потери сознания с судорогами, эпизодические головные боли, снижение работоспособности и памяти.

Диагноз: Сахарный диабет I типа, компенсированный. Диабетическая энцефалопатия. Постишемическая киста правой височной области. Симптоматическая (височная) эпилепсия.

Анамнез заболевания: В течение 6 лет болен сахарным диабетом с редкими периодами декомпенсации. Трижды за первые 3 года болезни перенес тяжелые продолжительные кетоацидотические комы, во время последней из которых отмечался эпизод генерализованных тонико-клонических судорог. Через 1,5 года после этого впервые появился приступ внезапной потери сознания с генерализованными тонико-клоническими судорогами, продолжавшимися 1-2 мин, послеприступной спутанностью (страх, дезориентация в течение 10-15 мин.). В последующем стереотипные приступы повторялись 2-3 раза в месяц, чаще в ночное время вне связи с декомпенсацией углеводного обмена. В сентябре 2000 г присоединились простые парциальные приступы, проявляющиеся кратковременной дереализацией (наблюдение себя со стороны), приступами внезапно возникающего страха, повторяющимися десятки раз в день.

Соматический статус: Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы бледные, чистые. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ЧСС 70-76 уд. в 1 мин, Динамика АД 140/80 мм.рт.ст. Живот мягкий безболезненный, печень не увеличена, мочеиспускание не нарушено.

Неврологический статус: Сознание ясное. Общемозговых и менингеальных симптомов нет. ЧН – Глазные щели D=S. Движения глазных яблок в полном объеме (слегка ограничено кнаружи). Фотореакции живые. Чувствительных и двигательных расстройств на лице нет. Бульбарных расстройств нет. Сухожильные и периостальные рефлексы D=S средней живости. Патологических знаков нет. Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы выполняет четко. ВНД не нарушена.

Данные лабораторно-инструментальных исследований:

Клинический анализ крови: Нб - 148 г/%, Эр. - 4.7 млн., Тр в 1 мкл., ЦП 0,9, Л. - 7.7 тыс. в 1 мкл (п.2, с.56, э., б., л.32, м.10 %), СОЭ 6 мм/ч.

Клинический анализ мочи: С/ж, кисл. У.в.1,025 , Л 0-1 в п.з., Эр.- нет, сахар – нет, кет. тела – 0.5 ммоль/л

Биохимический анализ крови: билирубин 8/24 мкмоль/л, холестерин 5.5 г/л, креатинин 101 мкмоль/л, сахар 4.1 ммоль/л, общий белок 75 г/л, АЛТ 16 ед/л, АСТ 17 ед/л, Калий 4,2 ммоль/л, Натрий 140 ммоль/л, Кальций 2,5 ммоль/л, ЩФ 187 ед/л, RW – отр., ВИЧ-отр, HBS-Ag, HVC Ag - отриц.

Гликемический профиль (трижды): диапазон колебания гликемии 3,3 - 4,0 - 6,8 - 8,0-13,5 ммоль/л, Hb A 1c – 8,0%.

Офтальмоскопия: Поля зрения не изменены. Оптические среды прозрачны, диски зрительных нервов бледно-розовые, границы четкие, артерии нормального калибра, вены расширены, извиты. Очаговых изменений нет. Ангиопатия сетчатки.

ЭКГ: синусовая аритмия 61-68 уд в 1 мин. Нормальное направление ЭОС. Электрическая альтернация QRS-комплексов. синдром ранней реполяризации желудочков.

ЭЭГ изменена по эпилептоидному типу. Обильно представлены острые волны, заостренная θ -активность. Периодически формируются разряды острых и медленных волн высокой амплитуды. Аномальные волны доминируют в теменно-центральных отведениях слева. Разряды эпи активности усиливаются при гипервентиляции.

РКТ головного мозга: в центральных отделах правой височной доли определяется очаг пониженной плотности неправильной округлой формы размерами 6x2 мм. Дислокации срединных структур нет. Желудочки, цистерны, субарахноидальные борозды не изменены, симметричны.

Проведено лечение: Монотард 18 ед – 7.00, 16 ед. – 22.00, Актрапид- 8 ед-3 раза. Финлепсин 0,4-3р, Вит В1 и В6 в/м, трентал 5,0 в/в и в таблетках по 0,2-2 раза, Вит Е, тиоктацид 600 мг 1 раз.

Приступы прекратились. Выписан на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжения антиконвульсантной и метаболической терапии.

Представленная история болезни демонстрирует развитие симптоматической эпилепсии у больного СД 1 с длительностью анамнеза диабета 6 лет. В течение первых трех больной трижды перенес тяжелые кетоацидотические комы с длительным расстройством сознания, во время одной из которых, очевидно, произошло формирование кисты в медиобазальных отделах височной доли, ставшей в последующем эпилептогенным очагом. В основе повреждения мозга в данно случае могли быть расстройства гемодинамики и гемокоагуляции, неизбежно возникающие во время декомпенсированного кетоацидоза, а так же отек головного мозга. Следует отметить, что

аналогичная локализация структурного повреждения височной доли может возникать на фоне отека вещества мозга, его дислокации и ущемления извилины гиппокампа в тенториальном отверстии. Таким образом наиболее вероятная причина развития эпилепсии у данного больного – МДЭ, сформировавшаяся на фоне плохой метаболической компенсации, в том числе - во время острых декомпенсаций метаболизма. Это подтверждается отсутствием у него АГ и признаков макроангиопатии.

Возникновение структурного повреждения мозга в подобных случаях связано с глубокими дисгемическими расстройствами на фоне гиповолемии, гиперкоагуляции, микротромбообразования, локальных ДВС-расстройств, ауторегуляторной транзиторной гипертензии, отека вещества головного мозга [Foster D.W., 1997]. Тяжелые расстройства кровообращения и церебрального метаболизма, как известно, - одна из основных причин смерти больных во время кетоацидотических ком [Потемкин В.В., 1996]. Результатом возникающих острых метаболических и микроциркуляторных нарушений становится формирование метаболической энцефалопатии периода острой декомпенсации диабета. Иногда на фоне острой метаболической энцефалопатии формируются очаги ишемического некроза, которые, в сущности, представляют собой своеобразную форму ОНМК (микроциркуляторный инсульт). Однако, по нашему мнению, эту форму энцефалопатии у больных СД не следует отождествлять с ДМДЭ, которая имеет иные механизмы патогенеза, связанные с церебральной макроангиопатией и АГ.

Создается впечатление, что мозговая ткань больных СД 1 в условиях достаточной оксигенации обладает значительной устойчивостью к гипергликемии, о чем свидетельствует отсутствие симптомов энцефалопатии у большинства больных СД 1 вне тяжелых декомпенсаций метаболизма. Очевидно, повреждающее действие гипергликемии в отношении клеток мозга определяется наличием в них ишемически-гипоксических или метаболически-гипоксических расстройств, возникающих при изменениях параметров общего (регионарного) кровообращения или в связи с кетоацидозом.

Оценка результатов терапии МДЭ показала, что в условиях неэффективного метаболического контроля использование лекарственных средств сосудистого, метаболического и нейропротективного действия не приводит к сколько-нибудь позитивным сдвигам в состоянии неврологического и психо-эмоционального статуса. Максимальный эффект получен при лечении больных после нормализации показателей гликемии. Более того, отмечено положительное влияние нормализации углеводного обмена на проявления МДЭ у больных, не получающих медикаментозной терапии, ориентированной на коррекцию симптомов энцефалопатии.

Таким образом, учитывая первостепенную патогенетическую значимость метаболических факторов в формировании МДЭ, во главу стратегии ее терапии следует ставить нормализацию метаболического контроля. Сосудистая, метаболическая, ноотропная терапия важна, однако в качестве самостоятельной стратегически не оправдана. Жесткий контроль гликемии должен подразумевать не только контроль гипергликемии, но и гипогликемии, что значительно сложнее в силу ее кратковременности, часто - нетипичности течения и малосимптомности проявлений.

Во всех случаях обнаружения у больного СД 1 клинических признаков энцефалопатии (психо-эмоциональных, когнитивных и очаговых неврологических расстройств) необходимо провести поиск артериальной гипертензии (суточное мониторирование АД), макроангиопатии (ТС БЦА), а главное - качества метаболического контроля (HbA_{1c}, скрытые повторяющиеся гипогликемические состояния, в том числе контроль гликемии в ночное время).

Появление у больных СД 1 на фоне неэффективного метаболического контроля симптомов церебральной дисфункции, в том числе судорог, часто диагностируемых как «симптоматическая эпилепсия», должно настораживать в отношении существования у них гипогликемических состояний, которые могут составлять основу как лабильного течения СД, так и проявлений МДЭ. В этом случае необходим почасовой контроль гликемии, особенно ночной и утренней. Вспомогательное диагностическое значение могут иметь обнаружение повышенных уровней суточной экскреции катехоламинов в моче, концентрации адреналина и норадреналина и глюкагона в сыворотке крови (признаки активации контринсулярной защиты). Дополнительным ориентирующим критерием могут быть ЭЭГ-изменения в форме периодического ритмического генерализованного замедления $\theta - \delta$ диапазона на фоне разнообразных изменений фоновой записи.

5.7.2. ДИСЦИРКУЛЯТОРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

ДМДЭ диагностирована у 82,7% из числа больных СД 2 и у 6,7% - СД 1. У 1/4 больных ДМДЭ осложнилась инсультом и/или ТИА (19,7% - СД 2 и 1,2% - СД 1).

Критерии диагностики: сочетание симптомов энцефалопатии с артериальной гипертензией, признаками атеросклеротической и гипертензивной макроангиопатии, атерогенной дислипидемии, коагулопатии, а так же с характерными структурными изменениями в головном мозге, выявляемыми при нейровизуализации.

Особенности течения. В отличие от МДЭ при ДМДЭ отмечается отчетливый прогрессирующий характер развития церебральной дисфункции и зависимость проявлений от длительности заболевания. Стадии, отражающие тяжесть поражения

нервной системы подобны таковы при дисциркуляторной энцефалопатии и могут быть представлены следующим образом:

1 стадия (начальных проявлений): характеризуется преходящим характером субъективных неврологических расстройств, легким очаговым неврологическим дефицитом, выявляемым только при исследовании, функциональной сохранностью;

2 стадия (умеренных расстройств): проявляется стабильными субъективными нарушениями, умеренно выраженной неврологической симптоматикой, функциональными расстройствами, нарушающими трудоспособность, но не приводящими к нарушениям самообслуживания;

3 стадия (выраженных нарушений): отличается наличием признаков выраженного неврологического дефицита (деменции, грубых амиостатических расстройств, глубоких параличей) и потребностью в постороннем уходе.

Длительность анамнеза СД влияет на частоту и тяжесть проявлений ДМДЭ, однако, эта зависимость не абсолютна и различна у больных СД 1 и СД 2 (рис.18).

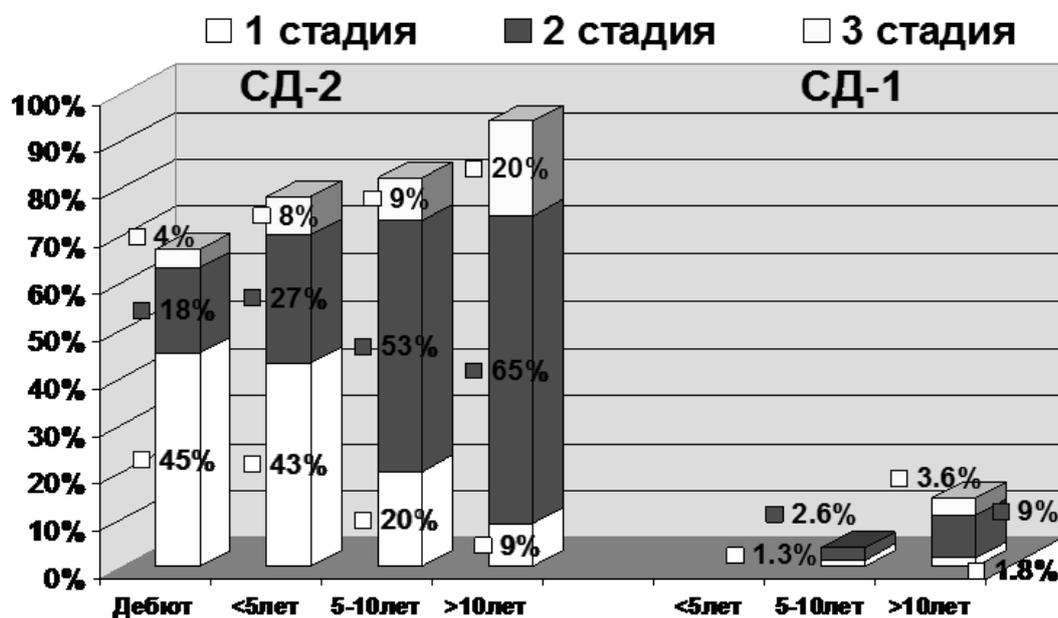
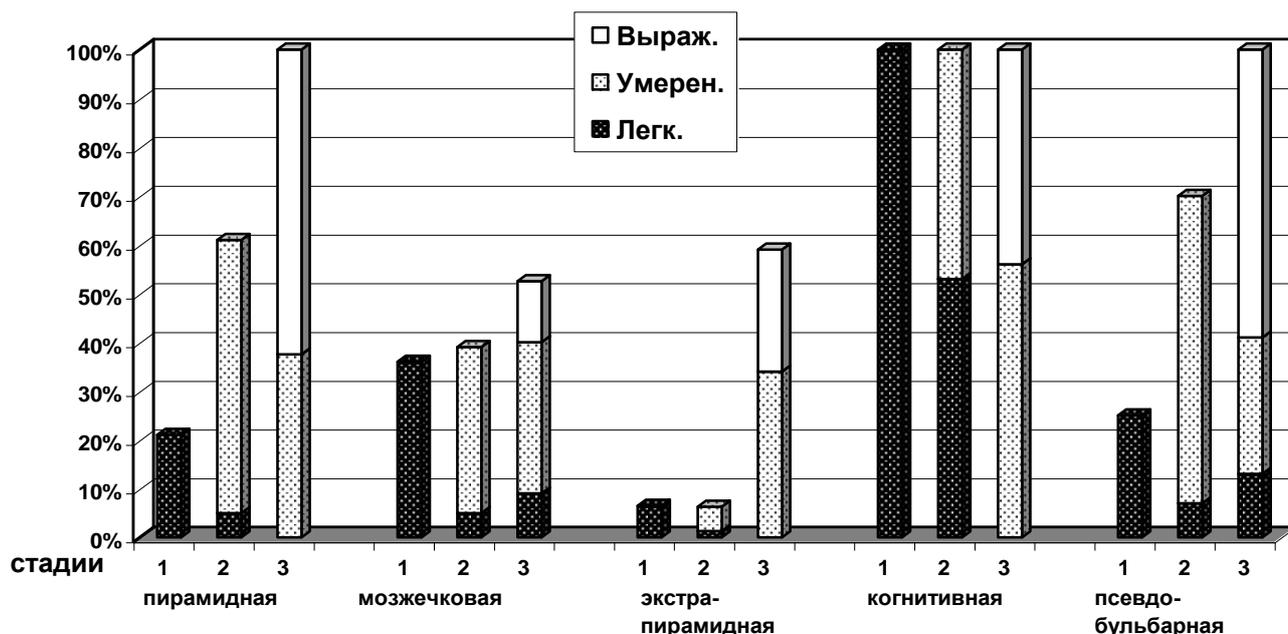


Рис. 18. Влияние длительности анамнеза СД на частоту и тяжесть проявлений ДМДЭ в группах СД 1 и СД 2

К моменту установления диагноза СД 2 ДМДЭ отмечалась у 68% больных, через 10 лет – у 95%. В группе СД 1 ее дебют во всех случаях был связан с декомпенсацией артериальной гипертензии в конце первого десятилетия заболевания и позже

Выраженность очаговых неврологических расстройств у больных ДМДЭ отражает тяжесть течения (стадию) болезни (рис.19).

Рис.19. Выраженность неврологических проявлений в зависимости от стадии ДЭ



Структура психо-эмоциональных расстройств отличается более высокой по сравнению с МДЭ частотой умеренных и выраженных невротических нарушений, наблюдаемых у 2/3 всех больных. Отмечается устойчивая тенденция увеличения числа больных с проявлениями тревоги и ипохондрической депрессией (табл.26.).

Табл.26. Частота выявления и выраженность различных проявлений психо-эмоциональных расстройств в зависимости от стадии ДМДЭ (по результатам психометрического тестирования)

ПЭН	Выраженнос ть	Всего (n=240)	1 стадия (n=61)	2 стадия (n=147)	3 стадия (n=32)
Тревога	Легкая	19 (8%)	3 (5%)	11 (7,5%)	5 (15,6%)
	Умеренная	120 (50%)	30 (49,2%)	81 (55,1%)	9 (28%)
	Выраженная	42 (17,5%)	5 (8,2%)	32 (21,8%)	5 (15,6%)
	<i>Всего</i>	<i>180 (75%)</i>	<i>38(62,3)%</i>	<i>124(84,3%)</i>	<i>18 (56,2%)</i>
Ипохон дрия	Легкая	12 (5%)	4 (6,5%)	8 (5,4%)	-
	Умеренная	52 (21,7%)	10 (16,4%)	35 (23,8%)	7 (21,9%)
	Выраженная	23 (9,6%)	5 (8,2%)	13 (8,8%)	5 (15,6%)
	<i>Всего</i>	<i>87 (36,2%)</i>	<i>19 (31%)</i>	<i>56 (38%)</i>	<i>12 (37,5%)</i>
Депресс ия	Легкая	13 (5,4%)	5 (8,2%)	8 (5,4%)	-
	Умеренная	44 (18,3%)	10 (16,4%)	29 (19,7%)	5 (15,6%)
	Выраженная	25 (10,4%)	7 (11,5%)	18 (12,2%)	-
	<i>Всего</i>	<i>82 (34,2%)</i>	<i>22(36%)</i>	<i>65 (44,2%)</i>	<i>5 (15,6%)</i>

Неуверенность в себе, апатия и пессимизм, зачастую препятствовали построению системы рационального самоконтроля диабета и эффективного лечения, что подчеркивает важную роль включения коррекции этих нарушений в общую программу терапии ДМДЭ.

Изменения биоэлектрической активности мозга в среднем коррелировали с клиническими проявлениями ДМДЭ и отражали выраженность церебральной дисфункции, соответствуя, изменениям, характерным для большинства энцефалопатий (табл. 27).

Таблица 27. ЭЭГ - изменения у больных ДМДЭ в зависимости от стадии заболевания

Изменения ЭЭГ	Стадии ДМДЭ		
	1 стадия n =61	2 стадия n=147	3 стадия n=32
Норма	16 (26,2%)	5 (3,4%)	-
Нарушение активности фона: Всего	42 (69%)	142 (96,5%)	32 (100%)
Замедление α - ритма 3 степени	15 (24,6%)	4 (2,7%)	2 (6,2%)
Гиперсинхронизация и увеличение амплитуды α - ритма	12 (19,7%)	12 (8,2%)	-
Убыстрение с доминированием β - ритма	12 (19,7%)	18 (12,2%)	1 (3,1%)
Дезорганизация с преобладанием волн θ и δ - диапазона	3 (4,9%)	108 (73,5%)*	29 (90%)#
Низкоамплитудный тип	2 (3,2%)	62 (42,2%)*	30 (93,7%)#
Снижение реакции на функциональные пробы	32 (52,4%)	85 (57,8%)	28 (87,5%)#
Периодическое ритмическое генерализованное замедление в ритме θ и δ	8 (13%)	38 (25,8%)*	18 (56,2%)#
Периодическое региональное замедление в теменно- и лобно- центральных областях	-	12 (8,1%)*	6 (18,7%)#
Эпилептиформная активность (фокальная)	-	4 (2,7%)	4 (12,5%)#
* значимое увеличение по сравнению с группой больных ДМДЭ-1 ($p < 0,05$); # значимое увеличение по сравнению с группой больных ДМДЭ-2 ($p < 0,05$).			

Низкоамплитудный тип ЭЭГ, замедление и дезорганизация основной активности фона, снижение реакции на функциональные пробы может быть расценено как проявления прогрессирующей дезинтеграции регулирующих влияний коры больших полушарий и корково-подкорковых взаимоотношений. Появление на фоне нарастающих диффузных изменений фокусов аномальной медленноволновой и эпилептиформной активности отражают формирующиеся морфологические изменения, обусловленные недостаточностью обменных процессов в корковых нейронах [World Health Organization, 1980]. Увеличение частоты появления периодического ритмического генерализованного замедления отражает прогрессирование дисфункции срединных структур - характерное проявление дисметаболической и сосудистой энцефалопатии. Соотношение нарушений

ЭЭГ с клиническими параметрами позволяет связать их с прогрессивным ухудшением метаболизма нейронов гипоксически-ишемического характера, прогрессирующим диффузным и появлением локальных органических изменений в головном мозге, опосредованных редуцированным кровотоком при участии нарушений метаболизма.

Морфологические изменения мозга при ДМДЭ. У 60,8% обследованных нейрорадиологическими методами больных с ДМДЭ выявлены признаки ангиоэнцефалопатии. Частота выявления структурных изменений увеличилась от 46,3% у больных ДМДЭ 1 стадии, до 91,7% и 100% - во 2 и 3 стадии заболевания (табл.28).

Таблица 28. Частота выявления структурных изменений в головном мозге больных ДМДЭ в зависимости от стадии заболевания по данным КТ и МРТ (n=146)

Структурные изменения	Всего N=146	Стадии ДМДЭ		
		1 стадия n =54	2 стадия n=60	3 стадия n=32
Изменений не выявлено	34 (23,3%)	29 (53,7%)	5 (8,3%)	-
Всего больных с изменениями	112 (76,7%)	25 (46,3%)	55 (91,7%)	32 (100%)
Диффузная атрофия	103 (70,5%)	16 (29,6%)	55 (91,7%)	32 (100%)
Очаги пониженной плотности	38 (26%)	-	17 (28,3%)	21 (65,6%)
Единичные	18 (12,3%)	-	7 (11,7%)	11 (34,4%)
Множественные	20 (13,4%)	-	10 (16,6%)	10 (31,2%)
Лейкоареоз	52 (35,6%)	18 (33,3%)	33 (55%)	24 (71,8%)
Постишемические кисты, лакуны	60 (41,1%)	-	32 (53,3%)	28 (87,5%)

Наиболее часто обнаруживаются диффузная корково-подкорковая атрофия, очаги пониженной плотности с четкими либо размытыми контурами, единичные или множественные, располагающиеся в глубоких отделах полушарий (в базальных ядрах, таламусе, внутренней капсуле), белом веществе и мозжечке постишемические кисты и лакуны, перивентрикулярный лейкоареоз (рис.20).

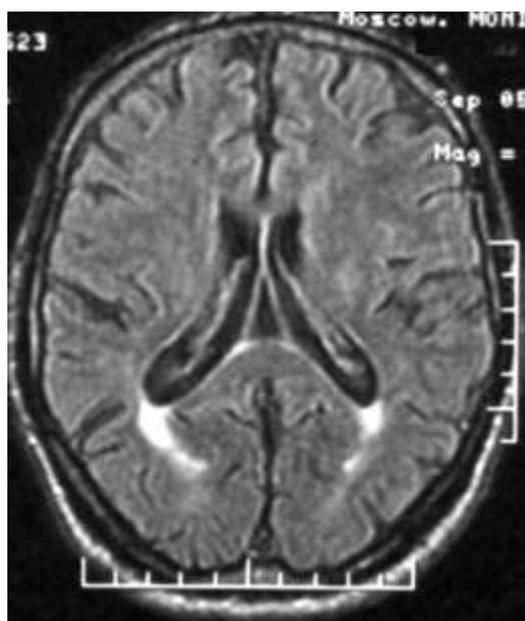


Рисунок 20. МРТ больного А., 56 лет. Диагноз: Сахарный диабет II типа. Средне-тяжелое течение, компенсация. Гипертоническая болезнь IIБ стадии. Дисциркуляторно-метаболическая энцефалопатия, 2 клиническая стадия

По данным Верещагина Н.В. и соавт. (1997) очаги пониженной плотности с характерной глубинной локализацией соответствуют малым глубинным (лакунарным) инфарктам и наряду с перивентрикулярный лейкоареозом являются прямыми маркерами ангиоэнцефалопатии. Расширение желудочковой системы мозга или некоторых ее отделов в сочетании с расширением борозд полушарий могут служить ее косвенными признаками [Верещагин Н.В. и соавт., 1997].

ДМДЭ и артериальная гипертензия. У абсолютного большинства больных ДМДЭ обнаруживается артериальная гипертензия. При СД 2 она, как правило, носит характер гипертонической болезни. Обращает на себя внимание, что нормальные показатели АД (<140/90 мм.рт.ст.) на фоне рационального медикаментозного контроля имели менее 1/5 больных. У абсолютного большинства отмечено неудовлетворительное качество контроля артериального давления, отсроченное начало лечения в среднем на 5,2+3,8 лет от дебюта (70%), либо его отсутствие (17,5%), неконтролируемая эпизодическая терапия или неадекватный выбор препаратов (62%).

Между тем, как известно, СД и АГ обладают мощным взаимоусиливающим действием, направленным сразу против нескольких органов мишеней: сердца, почек, магистральных сосудов [Шестакова М.В., 2001]. АГ патогенетически связана с инсулинорезистентностью и часто предшествует развитию СД 2 [Brunds M.W., 1993] и лежит в основе цереброваскулярной патологии у больных СД 2 [Tanne D. Et al., 1998].

По современным представлениям, тактике *строгого контроля АД* в профилактике осложнений СД принадлежит роль даже большая, чем строгому метаболическому контролю, поскольку она оказывается в 2 раза более эффективной в отношении развития любых осложнений СД по сравнению с тактикой *жесткого контроля гликемии* [UKRDS Group., 1996]. Несомненно, плохо скомпенсированная хроническая артериальная гипертензия является важнейшим патогенетическим фактором ДМДЭ.

ДМДЭ и макроангиопатия. У обследованных больных ДМДЭ на протяжении всего заболевания отмечалась сильная позитивная связь клинических проявлений энцефалопатии с признаками церебральной макроангиопатии ($r=0,72-0,86$, $p<0,05$). По данным ТС БЦА признаки поражения магистральных артерий мозга обнаружены у 48% у

больных ДМДЭ и у 75% - ДМДЭ, осложненной инсультом. Причем разница отмечена лишь в частоте обнаружения, но не в качестве различных проявлений, что позволяет связать наличие ДМДЭ с высоким риском развития инсульта (табл. 29).

Таблица 29. Частота обнаружения ультразвуковых признаков ЦМАП у больных ДМДЭ и ДМДЭ-осл. (по данным ТС БЦА)

Признаки ЦМАП	ДМДЭ-осл N=60	ДМДЭ N=50
Признаки диффузного атеросклероза МАГ	26 (43,3%)	16 (32%)
Единичные бляшки	19 (31,6%)	10 (20%)
Множественные бляшки	31 (25%)	9 (18%)
Гемодинамически значимый стеноз ВСА (>70%)	8 (13,3%)	2 (4%)
Тандемный стеноз БЦА	14 (23,3%)	12 (24%)
Патологическая извитость БЦА	13 (21,7%)	9 (18%)
- из них септальные стенозы	7 (11,6%)	4 (8%)
Всего больных	45 (75%)	22 (44%)

Так частота выявления ультразвуковых признаков атеросклеротического поражения магистральных артерий отличалась у больных СД 2, перенесших и не переносивших инсульт, незначительно. Признаки диффузного атеросклероза обнаружены в 43% при ДМДЭосл и в 32% при ДМДЭ. Единичные и множественные атеросклеротические бляшки отмечены в 56,6% и в 38%, гемодинамически значимые стенозы в 13,3% и 4%, тандемные стенозы – в 23,3% и 24%. Признаки гипертензивного поражения магистральных сосудов мозга в форме патологическая извитости отмечены в 22 и 26% соответственно. Более чем у 2/3 из общего числа обследованных больных констатированы различные сочетания атеросклеротических и гипертензивных изменений МАГ.

Отмечено достоверное ($p<0,05$) возрастание частоты церебральной макроангиопатии по мере увеличения продолжительности заболевания от 35% - в дебюте СД 2 до 65,5% - через 10 лет, что убедительно свидетельствует об увеличивающемся с каждым годом риске развития церебральной катастрофы и требует незамедлительного введения профилактических мер как можно раньше.

У обследованных больных ДМДЭ на протяжении всего заболевания, включая его дебют, отмечена позитивная корреляция клинических проявлений ДЭ с атерогенной дислипидемией ($r=0,68-0,82$, $p<0,05$) и коагулопатией ($r=0,7-0,74$, $p<0,05$). Аналогичной зависимости у больных МДЭ выявить не удалось ($r=0,32$, $p<0,05$), не смотря на то, что дислипидемия – нередкое проявление плохого МК [74].

Атерогенная дислипидемия, проявляющейся повышением содержания в сыворотке крови ХС и триглицеридов, снижением антиатерогенной фракции ХС ЛПВП при одновременном повышении атерогенной фракции ХС ЛПНП, отмечается у большинства больных ДМДЭ. По современным представлениям дислипидемия и атеросклероз - патогенетически связанные с инсулинорезистентностью, характерные спутники СД 2. По сравнению с прочими категориями лиц, ЛНП у больных СД обладают более выраженным атерогенным эффектом и негативными, опосредованными через повышение коагуляционных свойств крови и угнетение фибринолиза, гемодинамическими эффектами [Соколов Е.И., 1996, Кравчун Н.Н и соавт., 2008].

Коагулопатия, проявляющаяся гиперфибриногенемией, снижением фибринолитической активности крови, положительными этаноловой и β -нафтоловой пробами, диагностируется, повышением абсолютных значений МНО (международное нормализованное отношение) у 3/4 больных ДМДЭ и требует постоянного контроля и коррекции.

Таким образом, ДЭ у больных СД 2 носит черты, присущие прогрессирующей ангиоэнцефалопатии, которая у большей части больных достаточно четко очерчена уже к моменту диагностики СД. Основными патогенетическими механизмами этой формы ДЭ являются артериальная гипертензия, дислипидемия и атеросклероз, опосредованная церебральная макроангиопатия и коагулопатия, что сближает ДМДЭ с ангиоэнцефалопатией, обозначаемой в МКБ как «ХИМ – хроническая ишемия головного мозга». Сравнительные исследования, проведенные между больными СД 2 и больными ХИМ без СД, демонстрируют большую агрессивность одних и тех же патогенных факторов при СД.

Нарушение метаболизма углеводов при ДМДЭ является лишь одним из компонентов комплекса патогенных факторов, возникающих задолго до клинического дебюта СД и значительно выраженных уже к моменту установления этого диагноза. Эту форму ДЭ мы назвали «дисциркуляторно-метаболической», подчеркнув важность и сосудистых и метаболических факторов в ее развитии.

Метаболические факторы патогенеза ДМДЭ. Влияние хронической гипергликемии вне острых декомпенсаций мутаболизма на развитие ДЭ до настоящего

времени не доказано. В соответствии с существующими представлениями ткань головного мозга, являясь инсулинонезависимой, обладает определенной толерантностью по отношению к глюкозотоксичности, что, по видимому, может быть объяснено наличием в нейронах механизма так называемого «down – контроля», ограничивающего поступление избытка глюкозы.

Значительно большим повреждающим воздействием, по нашему мнению, обладают повторные гипогликемии. Частые, иногда ежедневные, бессимптомные и явные гипогликемии по данным разных авторов имеют большинство больных СД, получающих гипогликемизирующую терапию [UKRDS Group., 1996.]. Витальные последствия тяжелых гипогликемических состояний хорошо известны. Воздействие ГГС различной модальности на формирование и течение ДЭ до сих пор мало изученная проблема. Мнение авторов в отношении опасности повторных ГГС, особенно легких, противоречивы. Одни считают, что любые повторные ГГС негативно сказываются на самочувствии и работоспособности больных [Ewing F.M. et al., 1998], другие не придают большого значения легким повторным ГГС [Kramer L. Et al., 1998].

Исследования, проведенные нами в группе больных (n=82), оперированных по поводу инсулиномы, проявляющейся в дооперационном периоде синдромом эндогенного гиперинсулинизма с характерными для этого расстройства повторными гипогликемическими состояниями (ГГС), свидетельствуют о значимом повреждающем воздействии повторяющихся тяжелых ГГС на формирование энцефалопатии и тяжесть ее проявлений. На примере этой группы больных, послужившей моделью «чистой гипогликемии», обнаружено, что тяжесть гипогликемической энцефалопатии, развивающейся зависит от частоты повторения и, в большей степени, - от тяжести ГГС. Максимальные изменения в нервно-психическом статусе у больных инсулиномой отмечены в когнитивной сфере: нарушения памяти в некоторых наблюдениях достигали степени выраженной деменции, с высокой достоверностью коррелируя с тяжестью заболевания. Очаговые проявления были выражены в меньшей степени, сопряжены с тяжелыми гипогликемическими комами, после купирования которых практически полностью регрессировали. Высокая чувствительность к ГГС отмечена со стороны биоэлектрической активности головного мозга (ЭЭГ), выраженные изменения которой развивались у большинства больных в манифестный период гипогликемической болезни. В послеоперационном периоде, после прекращения гипогликемий, отмечен регресс нервно-психических расстройств и электрофизиологических изменений, однако, у 20% из общего числа больных изменения сохранялись даже в отдаленном послеоперационном

периоде, что свидетельствует о стойком характере функциональных изменений мозга под воздействием повторяющихся гипогликемий.

Аналогичные результаты получены при исследовании больных СД, у которых отмечена отчетливая позитивная корреляция между частотой гипогликемических эксцессов и наличием и нарушениями в неврологическом и нейропсихологическом статусе, более жестко выраженная при тяжелых гипогликемических декомпенсациях по сравнению с частыми легкими и умеренно выраженными непродолжительными ГГС. Показано, что в отличие от больных с эндогенным гиперинсулинизмом, у больных СД повторяющиеся ятрогенные ГГС невысокой модальности так же оказывают видимое повреждающее воздействие на центральную нервную систему, в большей степени выраженное у больных СД 2.

Наиболее часто встречающиеся жалобами у больных с ГГС были частые головные боли преимущественно по утрам, снижение памяти, физической и психической работоспособности. У них часто возникали состояния общей слабости и плохого настроения, нарушения ритма и структуры сна (сонливость днем, частые пробуждения ночью). Значительно реже, однако типично для ГГС, возникали трудности утреннего пробуждения, пароксизмы различного характера в ночные и предутренние часы (психомоторное возбуждение с сознательной или бессознательной двигательной активностью, вегетативные пароксизмы, судороги адверсивного или тонического характера, чаще с асимметричным распространением). Частота различных жалоб у больных с диагностированными повторными ГГС и больных без явных ГГС представлена в табл. 30.

Таблица 30. Клинические проявления ДЭ у больных с повторными ГГС (группы А и С) и без ГГС (группы В и D)

Жалобы	СД 1		СД 2	
	А (n=17)	В (n=40)	С (n=22)	D (n=50)
Частые головные боли	17 (100%)*	5 (12,5%)	22 (100%)**	11 (22%)
Когнитивные нарушения	17 (100%)*	18 (45%)	22 (100%)**	38 (76%)
Общая слабость, разбитость	17 (100%)*	14 (35%)	22 (100%)**	26 (52%)
Плохое настроение	17 (100%)*	6 (15%)	22 (10%)**	25 (50%)
Нарушение ритма сна	15 (88%)*	5 (12,5%)	18 (81,8%)	32 (64%)
Трудности пробуждения	5 (29,4%)*	-	11 (50%)**	-
Приступы сердцебиения и повышения АД (часто)	6 (35,3%)*	2 (5%)	18 (85,7%)**	8(16%)
Приступы головокружения	6 (35,3%)	2 (5%)	16 (72,7%)**	8 (16%)
Приступообразные нарушения слуха и зрения	7 (41,2%)*	-	10 (45,5%)**	5 (24%)
Приступы дисфории	9 (53%)*	2 (5%)	9 (41%)**	3 (6%)
Ночные приступы:	7 (41,2%)*	3 (7,5%)	12 (4,5%)**	3 (6%)

-Психомоторные	1 (5,9%)	-	2 (9%)	-
-Вегетативные	5 (29,4%)	3 (7,5%)	8 (36,4%)	4 (8%)
-Расстройства сознания	2 (11,8%)	-	2 (9%)	-
-Судороги	2 (11,8%)	-	2 (9%)	-
* различия между А и В достоверны;				
** различия между С и D достоверны				

Частота развития и выраженность проявлений очагового неврологического дефицита у больных с повторными ГГС так же отличались большей агрессивностью (табл. 31).

Таблица 31. Частота развития очагового неврологического дефицита у больных СД 1 и СД 2 у больных с повторными ГГС (группы А и С) и без ГГС (группы В и D) и у больных СД 2, не потребляющих инсулин

Очаговые и психо-эмоциональные расстройства	Больные СД 1		Больные СД 2		
	А (n=17)	В (n=40)	Потребляющие инсулин		Не потребляющие инсулин
			С(n=22)	D(n=50)	
Очаговые синдромы					
Пирамидный	12 (70,3%)	27 (67,5%)	22* (100%)	48 ^ (96%)	64 (40,8%)
Мозжечковый	14** (82,3%)	28 (70%)	20* # (91%)	41 ^ (82%)	38 (24,2%)
Экстрапирамидный	2 (11,8%)	3 (7,5%)	8* # (36,4%)	12 ^ (24%)	12 (7,6%)
Когнитивной недостаточности	17** (100%)	35 (87,5%)	22* # (100%)	45 ^ (90%)	113 (72%)
Поражение ЧМН центрального типа	5 (29,4%)	9 (22,5%)	9* (40,9%)	18 ^ (36%)	22 (14%)
Нарушение высших корковых функций	1 (6%)	3 (6%)	5* (22,7%)	8 (16%)	11 (7%)
Псевдобульбарный	4 (23,5%)	7 (20%)	22* # (100%)	36 (72%)	99 (63%)
Всего	17 (100%)	38 (95%)	22* (100%)	48 ^ (96%)	110 (70%)
Психо-эмоциональные расстройства					
Всего	17 (100%) *	19 (48%)	22 (100%) # ^	42 (84%)	83 (53%)
Легкая степень	-	8 (20%)	-	12 (24%)	7 (4,5%)
Умеренные нарушения	12 (71%)*	5 (13%)	10 (45,5%)^	25 (50%)	51 (32,5%)
Выраженные нарушения	5 (29%)*	6 (15%)	12 (54,5%)#^	5 (10%)	25 (16%)

* - Различия между группами С и F не достоверны
** - Различия между группами А и В достоверны
- Различия между группами С и D достоверны
^ - Различия между группами D и F достоверны

Большую уязвимость клеток ЦНС у больных СД мы объясняем участием в патогенезе ДЭ других, отличных от гипогликемии, повреждающих факторов, в частности, - хронической гипергликемии и дисгемических расстройств, более выраженных при ДМДЭ. Имеющаяся у этих больных хроническая церебральная гипоксемия становится фоном, на котором ярче реализуется повреждающее действие ГГС. Как известно, повторяющиеся ГГС являются важным фактором дестабилизации гемодинамики, особенно у больных, страдающих хронической церебральной сосудистой недостаточностью.

Влияние частых ГГС выражалось в количественном и качественном нарастании очагового неврологического дефицита, когнитивных расстройств и психо-эмоциональных нарушений, максимально выраженных у больных ДМДЭ, у которых под воздействием ГГС отмечено значительное ухудшение практически по всем параметрам нервно-психического статуса.

Вероятнее всего, у больных СД повторные ГГС реализуют свое негативное влияние на ЦНС опосредовано, через изменение параметров общей и регионарной гемодинамики, несостоятельность которой, как показали исследования, максимальна при ДМДЭ и, как правило, сопутствует тяжелым коматозным состояниям. По данным многих исследователей, области головного мозга с редуцированным кровотоком, находящиеся в состоянии гипоксии, более уязвимы к повреждающему действию гипогликемии [Kristian T. Et al., 1994, 67, Laptook A.R. et al., 1994].

Как известно, модально неспецифические когнитивные функции обеспечиваются интегративной деятельностью неспецифических срединных структур ствола головного мозга [Хомская Е.Д., 1987]. Следовательно, частые повторные ГГС оказывают влияние на состояние неспецифических срединных структур, снижая степень их функциональной активности, возможно, за счет перераспределения кровотока в пользу менее устойчивых к энергетическому голоданию корковых отделов (реакция адаптации к гипогликемии [Ichord R.N., et al., 1994]. Это, в свою очередь, приводит к нарушению эффективности концентрации внимания и механического запоминания, а, следовательно, и к снижению интеллектуальной работоспособности.

В работах П.К.Телушкина и соавт. (1994) показано, что процессы окисления глюкозы в больших полушариях мозга обладают большей устойчивостью к многократной гипогликемии по сравнению со структурами ствола [Телушкин П.К., Потапов П.П., 1994].

В процессе исследования отмечена довольно серьезная **проблема диагностики ГГС**, связанная с чрезвычайным полиморфизмом и атипичностью их проявлений, обусловленных нарушением автономных проявлений гипогликемии и отсутствием строгих корреляций между клиникой ГГС и гипогликемией, выявляемой лабораторными методами. Показано, что автономные субъективные проявления гипогликемии (слабость, потливость, внутренняя дрожь, чувство голода и др.) – ненадежный критерий идентификации ГГС, что не расходится с мнением многих авторов [Шестакова М.В., 1999, Fritsche A. et al., 2000]. В результате нарушения автономной чувствительности к ГГС, они проявляются не автономными, а нейрогликопеническими симптомами с нарушением церебральных функций (психических, когнитивных, эмоциональных, расстройством сознания). Эти симптомы часто становились масками различных нервно-психических и соматических расстройств: эпилепсии, ТИА, вегетативного криза, психоза и истерии, алкогольного опьянения, гипертонического криза, ИБС.

При лабораторных исследованиях у большей части больных с повторными ГГС отмечена выраженная лабильность показателей гликемии в течение суток: от 2,4 до 19,0 ммоль/л при СД 1 и от 3,5 до 17,0 - при СД 2. При этом следует учитывать, что «порог гипогликемии» у больных СД весьма индивидуален и часто завышен, по сравнению с физиологической нормой здоровых (до 6-8 и более ммоль/л).

Частота тяжелых декомпенсаций метаболизма за последние 5 лет у больных с ГГС была больше чем у больных без ГГС: гипогликемических – в 2,5 раза, кетоацидотических – в 2 раза. Этот факт убедительно свидетельствует о том, что повторные ятрогенные ГГС являются фактором, дестабилизирующим течение СД, и подтверждает данные литературы [Касаткина Э.П., 1990].

Анализ качества метаболического контроля показал, что у 3/4 больных МДЭ и ДМДЭ повторные ГГС сочетались с неудовлетворительным контролем гликемии (уровень HbA_{1c} > 9,5%), что может быть объяснено развитием у них феномена постгипогликемической гипергликемии (синдром Самоджи). Диагностика ГГС в таких случаях представляет большие трудности в связи с кратковременностью гипогликемии, которая быстро сменяется компенсаторной гипергликемией с непредсказуемой продолжительностью. В результате ошибочно диагностируется гипергликемия, а увеличение дозы инсулина приводит к ухудшению контроля гликемии и состояния больного [Касаткина Э.П., 1990].

В качестве критериев, ориентирующих на поиск ГГС у больных и СД отмечены характерные жалобы:

- трудности пробуждения или непробуждение утром со слабостью и головной болью или без них (43%);
- приступообразные состояния различного характера, развивающиеся чаще ночью или утром (41%), особенно - психомоторное возбуждение (8%), расстройства сознания (11%) и судороги (11%), послужившие причиной ошибочной диагностики эпилепсии.

Подобные расстройства отсутствовали у больных СД без ГГС и поэтому могут служить косвенными признаками скрытых ГГС. Соматические жалобы, связанные с ГГС, были наиболее характерны для больных ДМДЭ: приступы сердцебиения, аритмии, гипертонические кризы (85,7%), нарастающие слабость в парализованных конечностях и выраженность афазии (у больных, перенесших инсульт).

В качестве статистически значимых, характерных для ГГС ЭЭГ-изменений, отмечены: нарастающее замедление α -ритма с его исчезновением, преобладание волн θ - δ диапазона, появление периодического ритмического генерализованного замедления (2,5-4 Гц) в ритме θ - δ на фоне разнообразных нарушений электрической активности фоновой записи. Безусловно, выявленные изменения не могут интерпретироваться в качестве специфичных для диагностики скрытых ГГС, однако могут служить ценным дополнительным ориентирующим критерием. Во всех случаях, когда речь идет о дифференциальной диагностике ГГС и эпилепсии метод ЭЭГ-мониторинга является приоритетным наряду с мониторингом уровня гликемии, в том числе в ночные часы.

Исследования P.Vjorntorp и соавт. (1999) показали, что у больных СД кривая суточной секреции продуктов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (кортизол, катехоламины суточной мочи) становится менее пластичной со слабым контролем обратной связи, приобретая монотонный характер [Vjorntorp P. et al., 1999].

Примечательно, что у больных ДМДЭ концентрация контринсулярных гормонов в плазме крови, равно как и пороговый уровень гипогликемии, необходимый для активизации контринсулярной защиты, были более высокими, чем у больных МДЭ. Мы расцениваем это как следствие более высокой фоновой степени напряженности адаптивных систем на фоне прогрессирующей ангиоэнцефалопатии, артериальной гипертензии и соматических дисфункций. Исследования, проведенные в нашей клинике у больных ХИМ, подтверждают эту точку зрения. Этот феномен может свидетельствовать о более высоком уровне адаптации, а, следовательно, о более высокой степени защиты от развития тяжелых ГГС у больных СД 2. Это подтверждают

исследования, проведенные А.Л.Яар и соавт. (1998) [Jaar A.J. et al., 1998]. Однако, как известно, больные СД 2 более подвержены развитию тяжелых соматических осложнений на фоне декомпенсаций метаболизма, в том числе – гипогликемических [Berkovic S.F. et al., 1984], а поэтому в большей степени уязвимы.

Исследование показателей системной динамики у больных СД 2, потребляющих инсулин, показали, что у них под воздействием ГСС повышаются уровни катехоламинов в крови и формируется тенденция гиперкинетического типа кровообращения. Это происходит за счет значительного, по-видимому, опосредованного, повышения показателей общего периферического сопротивления сосудов, систолического и диастолического АД, ЧСС, снижения минутного объема кровообращения и, несомненно, может оказывать негативное влияние на церебральную гемодинамику, особенно в условиях редуцированного на фоне церебральной макроангиопатии кровотока.

Таким образом, повторным ГСС принадлежит важная роль в развитии и прогрессировании проявлений ДЭ, в большей степени выраженная при СД 2. У больных СД вне острых декомпенсаций метаболизма важную в развитии церебральной дисфункции имеет гипогликемический синдром, развивающийся на фоне нерационального дозирования гипогликемизирующих средств. Одна из причин повреждающего действия ГСС – нарушение субъективной идентификации ГСС по мере их повторения, а, следовательно, и отсутствие охранительных реакций со стороны больного. При этом следует помнить о том, что анамнез гипогликемических признаков – ненадежный и неадекватный критерий для объективной оценки фактического наличия ГСС у всех больных СД.

Очевидно, что строгий контроль гликемии накладывает определенную ответственность на врача и больного, и должен подразумевать достаточную частоту исследований гликемии и достаточную степень осведомленности больного. Больного следует обучить не только адекватно регулировать введение инсулина, но и распознавать собственные индивидуальные симптомы гипогликемии, которые по мере прогрессирования заболевания перемещаются в сферу симптомов неврологического и соматического круга, маскируя или декомпенсируя симптомы астении, психо-эмоциональных дисфункций, артериальной гипертензии, ДЭ, ИБС. Целесообразно у каждого больного СД с прогрессирующим, течением ДЭ заподозрить возможность скрытых повторных ГСС.

Таким образом, на формирование и клинические проявления энцефалопатии у больных СД оказывают влияние многообразные патологические факторы, являющиеся звеньями единой цепи, наиболее весомыми из них являются сосудистые и

метаболические. Не случайно в каждом конкретном случае при диагностике ДЭ далеко не всегда можно с уверенностью высказаться в пользу ее сосудистого или дисметаболического генеза. Как правило, она сочетает в себе клинические черты и сосудистой, и дисметаболической энцефалопатии, а ее диагностика требует исключения всех других возможных причин поражения головного мозга (травматическое, токсическое, алкогольное). Чрезвычайно высокая частота развития ДМДЭ, в том числе – ДМДЭ, осложненной инсультом, у больных СД 2 диктует необходимость как можно более раннего начала профилактики и лечения. Во главе стратегии медикаментозной терапии ДМДЭ должна стоять гипотензивная, антиагрегантная и антиатерогенная терапия, дополненная нейрометаболическими средствами. Чрезвычайно важную роль в профилактике ДМДЭ, безусловно, имеет предупредительная, в том числе – немедикаментозная терапия, начатая на стадии метаболического синдрома (активный образ жизни, снижение ИМТ, лечение и профилактика АГ). Особую настороженность следует проявлять в отношении возможного наличия скрытых гипогликемий у больных, потребляющих инсулин, особенно при появлении разнообразных пароксизмальных неврологических и соматических расстройств.

5.7.3. ДИАБЕТИЧЕСКАЯ МИЕЛОПАТИЯ

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.

5.8. ИНСУЛЬТ (Е.В.Исакова, Т.В.Волченкова)

Клиническая картина и течение инсульта у больных диабетом отличаются рядом особенностей. Симптоматика инсульта зависит от типа (ишемический, геморрагический), локализации (бассейн сонных, передней, средней мозговых, вертебробазиллярных артерий), величины очага поражения ткани мозга. В каждом конкретном случае симптоматика складывается из сочетания общемозговых, менингеальных и очаговых симптомов с преобладанием тех или иных проявлений.

5.8.1. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

Кровоизлияние в мозг осложняет течение сахарного диабета у больных со злокачественно протекающей, неконтролируемой артериальной гипертензией на фоне декомпенсации метаболизма. Внутримозговые кровоизлияния у пациентов с СД может быть связано с липогиалинозом, фибриноидным некрозом, микроатеромами и микроаневризмами сосудов головного мозга (Arboix A., 2009).

Геморрагический инсульт развивается внезапно, чаще в дневное или вечернее время, на фоне активной деятельности, сопровождающейся подъемом артериального давления (интенсивная физическая, умственная, психоэмоциональная нагрузка), и провоцируется нарушением дозирования сахароснижающих препаратов, погрешностями в диете, употреблением алкоголя, назначением препаратов, оказывающих гипергликемическое действие.

Момент кровоизлияния больные описывают как «удар», «взрыв» в голове. Возникает многократная рвота, быстро нарастает нарушение сознания до сомноленции, сопора или комы, причем часто *общемозговые симптомы по выраженности преобладают над очаговыми*. Менингеальный синдром выражен; обнаруживают ригидность мышц шеи, симптомы Кернига, Брудзинского. Бурно развивается очаговая симптоматика: гемиплегия, гемипарез, гемипарестезия. Прорыв крови в желудочки мозга сопровождается появлением горметонических судорог — своеобразных кратковременных тонических спазмов в мышцах парализованных конечностей.

Острейшее течение характеризуется лавинообразным нарастанием симптомов и ухудшением состояния вплоть до летального исхода в течение нескольких часов. Наблюдается при кровоизлияниях в ствол мозга, в мозжечок, при массивных полушарных и желудочковых геморрагиях.

Кровоизлияние в область внутренней капсулы и подкорковых узлов (наиболее частая форма у больных диабетом) имеет острое течение; симптоматика прогрессивно нарастает в течение нескольких часов. Локализация патологического процесса в области семиовального центра характеризуется относительно менее тяжелым состоянием и пролонгированным развитием заболевания. Классическое описание картины геморрагического инсульта приведено в монографии Н.К.Боголепова (1971).

Развитие кровоизлияния у больных диабетом сопровождается резким нарушением метаболизма, что приводит к неконтролируемой привычными дозами инсулина гипергликемии. Если же больные в прединсультном периоде обходились пероральными сахароснижающими препаратами, то их гипогликемизирующий эффект нивелируется. Все это приводит к быстрому нарастанию расстройства сознания вплоть до коматозного,

большей выраженности отека мозга и раннему проявлению вторичного стволового синдрома: периодического дыхания Чейна—Стокса, монотонной неконтролируемой тахикардии, глазодвигательных расстройств (мидриаз на стороне геморрагии, расходящееся или сходящееся косоглазие), децеребрационной ригидности. Картина атонической комы с диффузной мышечной гипотонией и угасанием кожных, сухожильных и периостальных рефлексов является прогностически крайне неблагоприятным признаком.

5.8.2. ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

Ишемический инсульт у пациентов с СД нередко возникает в ночные и предутренние часы, чему способствует снижение в период сна частоты сердечных сокращений, артериального давления и сердечного выброса, а также гиперкоагуляция и увеличение адгезивных и агрегационных свойств форменных элементов крови вследствие гипергликемии. Часто при утреннем пробуждении сам больной или его родственники замечают асимметрию лица, парезы конечностей, нарушение речи.

Выраженность очаговой симптоматики при ишемическом инсульте доминирует над общемозговой и менингеальной. Конкретный набор очаговых симптомов опосредуется расположением очага инсульта и определяется бассейном пораженной артерии.

Характерным отличием клинической картины ишемического инсульта у больных сахарным диабетом является быстро нарастающий массивный отек мозга. Если у больных с исходным нормогликемическим состоянием он развивается постепенно и достигает максимума на 3—5-е сутки от начала катастрофы, по мере нарастания процессов деструкции ишемизированной нервной ткани, то у больных диабетом наблюдается иная картина. Патологические изменения метаболизма, инициируемые гипергликемией, общими расстройствами обмена веществ, патологией эндотелия, изменениями реологических и коагуляционных свойств крови, приводят к сравнительно ранним проявлениям отека мозга. Результаты экспериментальных исследований позволяют предполагать, что повреждающее действие гипергликемии в этих условиях может быть реализовано усугублением локального лактатацидоза, глутаматергической нейротоксичностью, повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера. По результатам исследования, проведенного Хасановой Д.Р. с соавт., повышенный уровень гликемии при поступлении ($r=0,55$) является предиктором развития отека головного мозга, наряду с такими факторами как возраст ($r=0,41$), наличие сахарного диабета в анамнезе ($r=0,49$) у пациентов с ишемическим инсультом (Хасанова Д.Р. и др., 2009).

У этих пациентов наблюдается быстрое нарастание общемозговой симптоматики: уже в первые сутки заболевания нарушается сознание, вначале в виде обнубиляции, сомноленции, вплоть до комы. Появляются менингеальные знаки, обусловленные отеком оболочек головного мозга. Все это ведет к значительному утяжелению состояния и затруднению дифференциального диагноза геморрагического и ишемического инсульта. В этих случаях особенно информативны методы нейровизуальных (РКТ, МРТ) исследований.

Проведенные исследования свидетельствуют о связи уровня гликемии в остром периоде ишемического инсульта и функционального исхода. У больных, умерших на протяжении трех недель от момента развития инсульта, уровень глюкозы плазмы венозной крови натощак в первые сутки был достоверно выше, чем у выживших пациентов ($9,8 \pm 0,6$ ммоль/л и $5,7 \pm 0,4$ ммоль/л; $p < 0,01$). Сходным образом содержание глюкозы крови натощак оказалось достоверно выше у умерших больных при исследовании на третьи и пятые сутки инсульта (Чугунова Л.А., 2007).

Ранний восстановительный период инсульта (до 2 месяцев) характеризуется замедленностью репаративных процессов, что проявляется низким темпом регресса двигательных и сенсорных нарушений, дефекта высших корковых функций. Также у пациентов с СД2, перенесших ишемический инсульт, отмечена значительная распространенность когнитивных нарушений (Mizrahi E.H. et al., 2010).

В настоящее время большое значение имеет проблема «немых» инфарктов мозга, не сопровождающихся явным неврологическим дефицитом. Известным фактом является то, что «немые» инфаркты, несмотря на отсутствие четких клинических проявлений, тесно связаны с неблагоприятным течением различных форм сосудистой мозговой патологии, в частности с повторным инсультом, развитием деменции. Риск развития «немых» инфарктов мозга резко возрастает при сочетании СД 2 и АГ. Предполагается, что частота развития «немых» инфарктов у больных сахарным диабетом определяется, в первую очередь, наличием сахарного диабета и в меньшей степени зависит от выраженности АГ. Не менее часто они выявляются и у пациентов с инсулинорезистентностью. Существует взаимосвязь между СД и развитием когнитивных нарушений, вплоть до деменции (Launer L.J., 2009). Прогрессирование СД связано с развитием как цереброваскулярных нарушений, в частности формированием множественных лакунарных инфарктов, так и нейродегенеративными изменениями (например, атрофия гиппокампа и др.), часто наблюдаемыми при болезни Альцгеймера. Все большее число исследователей подтверждают гипотезу о том, что СД может привести к развитию болезни Альцгеймера. Таким образом, при СД формируется смешанная деменция (сосудистая и

альцгеймеровского типа). Для объяснения связи между диабетом и деменцией предлагается три основных патогенетических механизма. Во-первых, это микроангиопатия, лакунарные инсульты. Во-вторых - гипергликемия, способная оказывать сама по себе прямое токсическое действие на нейроны, запуская каскад реакций окислительного стресса, который непосредственно воздействует на ткани мозга. В-третьих, инсулин и инсулин-деградирующий фермент играют важную роль в метаболизме амилоида. Кроме того, жировая ткань выделяет адипоцитокينات, такие как лептин, которые могут быть вовлечены в нейродегенеративные механизмы при СД (Benoit S.C., et al. 2004).

В ряде исследований выявлено значительное нарушение когнитивных функций у пациенты с СД 2, при проведении МРТ сопоставления отмечено уменьшение объема гиппокампа, диффузное изменение белого вещества головного мозга лобных и височных отделов (Yau P.L. et al., 2009). Прослежена взаимосвязь между наличием СД2 и повышенным риском развития когнитивных нарушений у пациентов, перенесших ишемический инсульт (Mizrahi E.H., et al., 2010).

Установлено, что у больных с симптоматической АГ, СД 2 имеет дополнительное негативное влияние на мозг. Высокий уровень гликемии и длительность сахарного диабета способствовали развитию атрофии вещества головного мозга. Обследовано 1043 пациента (151 с СД 2) с АГ. Проведено МРТ сопоставление (Tiehuis AM, et al., . 2008).

По результатам завершенного недавно исследования когнитивные расстройства отмечаются в 16% случаев после первого лакунарного инсульта и в 40% случаев после повторных лакунарных инсультов у пациентов с СД2 (Arboix A. et al., 2007).

По результатам нейровизуализационного исследования, проведенного в ГУ ЭНЦ РАМН и РГМУ (2007г.) больных СД 2 (МРТ Siemens Harmony; 1,5 Тл) отмечалась значительная гетерогенность изменений мозгового вещества. Наблюдалось более 90 больных СД 2 в возрасте $60,0 \pm 8,4$ лет. Анализ МРТ включал количественную оценку выраженности лейкоареоза, очаговых изменений белого вещества, периваскулярного энцефалолизиса. Была установлена взаимосвязь длительности СД 2 и выраженности поражений белого вещества (очаговых изменений белого вещества) у больных с длительностью заболевания менее пяти лет $0,23 \pm 0,11$ балла, лейкоареоза – $0,78 \pm 0,11$ балла, с длительностью более пяти лет – $1,09 \pm 0,12$ и $1,48 \pm 0,18$ баллов соответственно ($p < 0,05$). Достоверных отличий выраженности периваскулярного энцефалолизиса у больных с различной длительностью заболевания СД 2 не было выявлено.

Наличие СД 2 предполагает к возникновению определенных подтипов ишемического инсульта: атеротромботического и лакунарного. Данные аутопсии

свидетельствуют о повышении в 2,5 раза частоты лакунарных инсультов при СД, в том числе множественных лакунарных инсультов, что связано с худшим функциональным восстановлением у этих больных. СД и АГ являются независимыми факторами риска развития повторных лакунарных инсультов (Arboix A., 2009).

В результате 12-летнего проспективного наблюдения также отмечено, что преобладающими в популяции у больных сахарным диабетом по сравнению с пациентами без СД, являются атеротромботический (41,2% против 27%, $p < 0,01$) и лакунарный подтип ишемического инсульта (35,1% против 23,9%, $p < 0,01$) (Arboix A. et al., 2005). По данным испанского исследования также отмечались наиболее часто атеротромботические и лакунарные инсульты у больных с сахарным диабетом, по сравнению с пациентами без СД (25% по сравнению с 16,5% и 26,2% против 22%, $p = 0,008$ соответственно) (Gonzalez Hernandez A. et al., 2008). Это подтверждается и данными японских исследователей (Urabe T. et al., 2009).

По данным отдельных авторов для больных СД 2 характерна достоверно более высокая частота исключительно лакунарных инфарктов (Чугунова Л.А., 2007; Tuttolomondo A., 2008). Согласно данным китайских исследователей, которые провели обследование 2532 пациентам с ишемическим инсультом, у пациентов с диабетом чаще встречается повторный ишемический инсульт, по сравнению с пациентами, не страдающими СД (92,1% против 71,3%), наиболее частым подтипом среди них является лакунарный инсульт (41,2% против 35,2%) (Zhang X.D. et al., 2007). Лакунарный инфаркт рассматривается как нарушение микроциркуляции в артериях мелкого калибра (100-400 мкм в диаметре). Поражение таких мелких артерий происходит за счет микроатером, липогиалиноза и фибриноидного некроза, окклюзии мелких пенетрирующих артерий атеросклеротической бляшкой.

Обращают на себя внимание особенности течения лакунарного инсульта у больных диабетом. Если в остальной популяции эта форма инсульта возникает, как правило, при неконтролируемой артериальной гипертензии, то при диабете она является результатом истощения высокоэнергетических метаболитов и использования ГАМК в ГАМК-шунте. Поэтому развитие очагового поражения ткани мозга в области подкорковых ганглиев нередко происходит незаметно, исподволь. При этом внезапно, без предшествующего острого эпизода, проявляются гиперкинезы (хореический, атетоидный, торсионный, дрожательный) или акинезия. Лишь последующая нейровизуализация позволяет уточнить локализацию и характер процесса.

Сахарный диабет оказывает значительное негативное влияние на течение развившегося острого нарушения мозгового кровообращения (Karapanayiotides T. et al.,

2004). Существует ряд особенностей, характеризующих течение ишемического инсульта при СД:

- цереброваскулярная катастрофа развивается на фоне недостаточной или неполноценной компенсации метаболизма;
- частое развитие на фоне повышенного АД;
- формируются обширные очаги поражения;
- при прочих равных условиях (размер очага кровоизлияния или размягчения в мозге, показатели гемодинамики, сопутствующие заболевания) у больных диабетом инсульт протекает более тяжело, чем у лиц, не страдающих диабетом.
- развитие отека мозга и возникающие вследствие этого симптомы дислокации мозга и вторичного стволового синдрома при инсульте у больных диабетом проявляются раньше и более выражены.
- острое нарушение мозгового кровообращения приводит к нарастанию метаболических расстройств
- нередко сопровождается расстройствами сознания, явлениями декомпенсации углеводного обмена, застойными пневмониями, цереброкардиальным синдромом (в сочетании с инфарктом миокарда)
- неврологические симптомы исчезают медленно
- утраченные функции, как правило, восстанавливаются частично.

У пациентов с гипергликемией отмечаются большая тяжесть инсульта по шкале NIH ($P = 0,002$) и, соответственно, более выраженные функциональные нарушения по шкале Рэнкина ($P = 0,004$) по сравнению с пациентами с нормогликемией. Инсульт характеризовался большей тяжестью ($P < 0,001$) и функциональными нарушениями ($P < 0,001$) у больных с впервые выявленной гипергликемией по сравнению с пациентами с СД в анамнезе (Stead L.G. et al., 2009).

Согласно данным испанских исследователей для пациентов с инсультом и СД характерны особенности: ишемический тип, подострое начало, возраст 85 лет или больше, атеротромботический или лакунарный подтип, таламическая локализация очага (Arboix A. et al., 2005). В ходе лечения у этой группы пациентов чаще развиваются осложнения: инфекции мочевых путей (4,7% против 2,6%, $p < 0,05$), синдром полиорганной недостаточности (3,3% против 1,8%, $p < 0,05$) и др. (Ortega-Casarrubios M.A. et al., 2007).

У больных с острым нарушением мозгового кровообращения ухудшается течение сахарного диабета с повышением уровня глюкозы в крови до необычных для этих больных величин, с развитием гипергликемической комы, ацетонурии. Коматозные

состояния отличаются большой длительностью (от 1 до 3-5 и более суток) (Vancheri F. et al., 2005).

Гипергликемия (уровень сахара выше 8 ммоль/л при разовом исследовании или выше 6,7 ммоль/л при мониторинговании) наблюдается у 43% пациентов с острым инсультом. Из них 25% больных диагноз сахарного диабета был поставлен ранее, а еще у 25% отмечался повышенный уровень гликозилированного гемоглобина, что свидетельствовало о латентном течении сахарного диабета. Однако, у 50% больных, уровень гликозилированного гемоглобина был в пределах нормы. Это свидетельствует о том, что повышение уровня глюкозы связано с острым периодом инсульта (Батышева Т.Т., 2004).

Гипергликемия при развитии церебрального инсульта является плохим прогностическим признаком, что объясняется, тяжестью мозговой катастрофы, несущей за собой более выраженную стресс-реакцию. Таким образом, в настоящее время гипергликемия является маркером тяжелого инсульта (Smajlovic D. et al., 2006; Kruit N.D. et al., 2010). В остром периоде НМК гипергликемия ассоциируется с риском геморрагической трансформации, а гипогликемия, в том числе ятрогенная, повышает риск сердечно-сосудистой смерти (Танашян М.М. и др., 2009).

В одном из последних многоцентровых проспективных исследований пациентов с острым ишемическим инсультом повышение уровня глюкозы в крови свыше 155 мг/дл (8,5 ммоль/л) в любое время в течение первых 48 часов было связано с повышенным риском смерти и неблагоприятным исходом независимо от возраста, тяжести инсульта, диабета и объема инфаркта (Fuentes B., 2009).

Механизмы, участвующие в гипергликемии опосредованно оказывают повреждающее действие на головной мозг за счет освобождений молочной кислоты и свободных радикалов, вызывая дисфункцию митохондрий, микрососудистые нарушения, увеличение отека в области ишемической полутени, срыва гематоэнцефалического барьера с последующим возможным геморрагическим перерождением ишемического очага.

Недавнее клиническое исследование показало положительное влияние сульфонилмочевины при лечении отека головного мозга у пациентов с инсультом с гипергликемией (Arboix A., 2009). В ходе экспериментальных исследований при отеке головного мозга у пациентов с СД было показано положительное влияние глибенкламида, что выражалось в уменьшении очага поражения в моделях ишемического инсульта (Simard J.M. et al., 2009).

Доктор Claudia Stoolberger и ее коллеги (Krankenanstalt Rudolfstiftung, Вена, Австрия) проанализировали данные пациентов с инсультом, поступавших в 57 отделений различных австрийских клиник за период с июня 1999 г. по октябрь 2000 г. (Annals of Medicine, 2005г.). Проанализировано лечение 992 пациентов, 296 (30%) из которых имели сопутствующий сахарный диабет (СД). Оказалось, что внутримозговое кровоизлияние достоверно чаще регистрировалось у недиабетиков, чем у лиц с СД: 13% против 5%. В то же время у диабетиков чаще выявлялась ИБС: 35% против 24%. При сопутствующем СД были достоверно выше показатели летальности - 18% против 16%.

Среди доживших до выписки из стационара СД ассоциировался с худшим функциональным статусом, по сравнению с не диабетиками: значения шкалы Бартеля повышались с 45 до 75 и с 50 до 90 баллов, соответственно. Уровень сывороточной глюкозы при поступлении достоверно влиял на прогноз у лиц без клинически выраженного СД. Летальность была в 4 раза выше при уровне глюкозы более 9.2 ммоль/л, по сравнению со значениями ниже 5.7 ммоль/л. Таким образом, пациенты с сахарным диабетом нуждаются в более активной терапии инсульта, поскольку процесс восстановления протекает у них тяжелее. У лиц без СД в анамнезе гипергликемия при поступлении свидетельствует о неблагоприятном прогнозе (Stollberger C. et al., 2005).

По данным исследований, проведенных в ММА им. И.М. Сеченова (2007г.) гипергликемия острого периода также отрицательно влияет на тяжесть и исход ишемического инсульта как у больных с наличием в анамнезе сахарного диабета, так и у больных без него. Оценивалось влияние уровня глюкозы крови в остром периоде ишемического инсульта на течение и исход заболевания. По полученным данным, повышенный уровень глюкозы крови в первые сутки ишемического инсульта соотносится с большим размером очага инфаркта мозга (на основании данных нейровизуализационного исследования) (Тельшева Ю.Б., Горбачева Ф.Е., 2007).

По результатам исследования, проведенного в Польше, где обследовано 302 пациента с ишемическим инсультом с целью выявления взаимосвязи уровня гликемии у пациентов при поступлении, течение 1, 2, 3, 5 и 7 суток госпитализации, также подтверждено, что гипергликемия (но не при поступлении) связана с повышенным риском смерти пациентов с острым инсультом. Нормализация уровня глюкозы в ходе лечения связана с лучшей выживаемостью (Dziedzic T. et al., 2010).

По данным другого исследования, целью которого было изучить состояние углеводного обмена в острую фазу инсульта в зависимости от характера, размера, локализации очага и состояния поджелудочной железы без сахарного диабета в анамнезе, гипергликемия в острую стадию инсульта является манифестацией стресс-синдрома

Селье, более выраженного при больших очагах и геморрагическом характере инсульта. В исследование было включено 112 пациентов с геморрагическим (50 пациентов) и ишемическим (62 пациента) инсультом в среднем возрасте $65,4 \pm 3,9$ лет (Ю.С. Мартынов и др., 2007).

Клинико-лабораторно-морфологические корреляции выявили синдром гипергликемии, который носил транзиторный или перманентный характер. Транзиторный наблюдался в группе легкого и среднетяжелого инсульта, держался 1-5 дней, колебания глюкозы крови составляли 6,5-8,6 ммоль/л. Перманентная гипергликемия наблюдалась в группе тяжелого инсульта, держалась весь период наблюдения, колебания глюкозы крови составляли 10,5-17,3 ммоль/л. Содержание инсулина крови было снижено и составляло $3,5 \pm 0,5$ мЕд/мл. Содержание СТГ крови было повышено и составляло $10,7 \pm 0,5$ мЕд/мл. Морфологическое исследование поджелудочной железы при секциях выявило уменьшение количества и размеров β -клеток островков Лангерганса. Транзиторная гипергликемия не требовала специального лечения, необходим был динамический контроль гликемии. При перманентной гипергликемии назначение малых доз инсулина (2-4-6 Ед) необходимо проводить осторожно вследствие лабильности гипергликемии и риска гипогликемии, крайне опасной для мозга. Таким образом, по полученным данным инсульт сам по себе является фактором риска развития сахарного диабета у пациентов пожилого возраста. Подобные данные получены в пилотном исследовании, проведенном в США А.Вино и соавторами (2008), где изучалась эффективность лечения гипергликемии у пациентов в остром периоде церебрального инсульта.

Предикторами летальности в стационаре пациентов с инсультом, страдающих СД являлись: возраст, нарушение сознания, хроническая нефропатия, застойная сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий (Arboix A., 2007; Zhang X.D. et al., 2007).

Исследования, проведенные в Московской области, показали, что 37 % больных, перенесших инсульт в среднем и пожилом возрасте, страдали СД. В популяции лиц того же возраста без инсульта СД выявлен лишь у 9 % пациентов. Таким образом, полученные результаты эпидемиологического исследования также подтверждают значимость СД как фактора риска развития церебрального инсульта.

5.8.3. ИНСУЛЬТ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

5.8.3.1. НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ИНСУЛЬТОМ

Для более детального изучения особенностей течения церебрального инсульта у пациентов с различными типами углеводного обмена были обследованы 104 пациента,

поступивших в остром периоде церебрального инсульта в 2008-2009 г.г. в неврологическое отделение Мытищинской ЦГБ и неврологическое отделение МОНИКИ им. В.Ф. Владимирского. Для выявления характера нарушений углеводного обмена всем больным без наличия СД 2 в анамнезе и с уровнем гликемии натощак менее 11 ммоль/л был проведен оральный глюкозо-толерантный тест (ОГТТ).

Выявлено, что различные нарушения углеводного обмена у пациентов с церебральным инсультом встречаются в 70,2% случаев (рис. 21). В том числе ранние нарушения углеводного обмена (РНУО) (НТГ/НГН) у 33 больных (31,7%), СД 2 – у 40 пациентов (38,5%), из них впервые выявленный СД 2 у 14 (13,5%), у 26 (25,0%) СД 2 имелся в анамнезе, что согласуется с результатами изучения нарушений углеводного обмена в многоцентровых клинических исследований у больных с различной острой патологией (острым инфарктом миокарда, после хирургических операций).

Всем пациентам с СД 2 был определен уровень гликированного гемоглобина. Выявлено, что у 6 больных (42,8%) с впервые выявленным СД 2, уровень гликированного гемоглобина соответствовал норме, у 8 (57,1%) - был повышен. Следовательно у 6 пациентов показатели глюкозы крови до инсульта были нормальными, т.е. до развития инсульта они не страдали СД 2.

Тест на гликированный гемоглобин позволяет также оценить качество компенсации диабета. По нашим данным у 14 пациентов (35,0%) компенсация была удовлетворительной, у 10 (25,0%) - хорошей, у 9 (22,5%) - удовлетворительной, у 7 (17,5%) - неудовлетворительной.



Рисунок 21. Распределение больных, в зависимости от типа углеводного обмена

5.8.3.2. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА В ГРУППАХ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Нами был проведен анализ распространенности факторов риска инсульта артериальной гипертензии, атеросклероза, абдоминального ожирения, нарушения сердечного ритма: мерцательная аритмия и частые экстрасистолы) в группах обследованных пациентов (рис. 22).

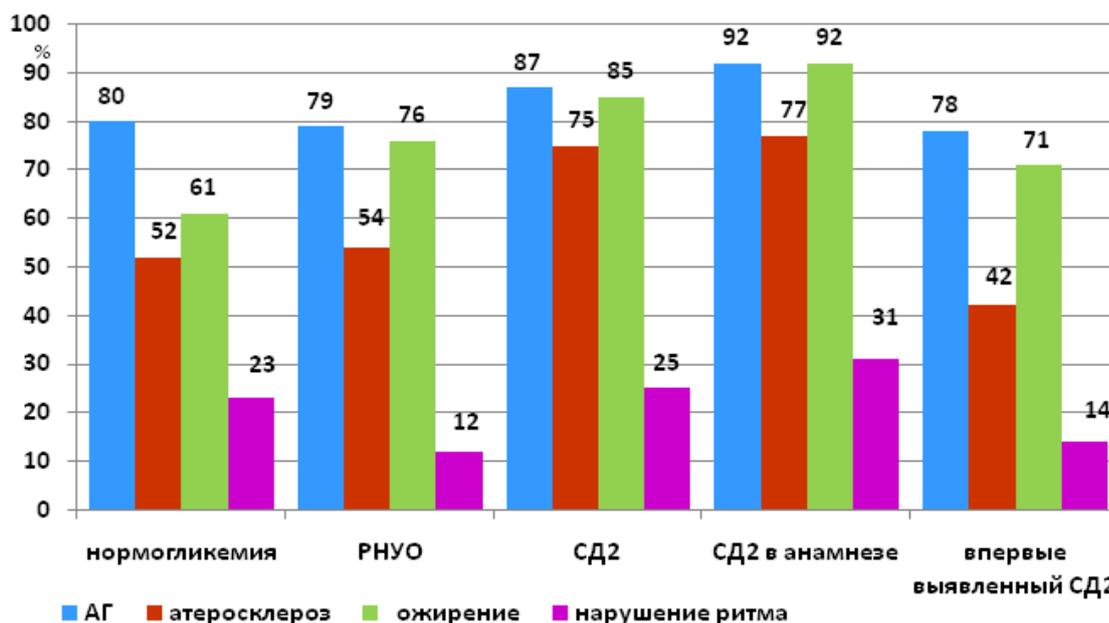


Рисунок 22. Распространенность факторов риска у пациентов с церебральным инсультом с различными типами углеводного обмена

Выявлена высокая распространенность артериальной гипертензии у всех больных с церебральным инсультом, подавляющее большинство страдало данной патологией. Однако максимальное распространение выявлено подгруппе СД 2 в анамнезе: у 24 человек (92,3%). У пациентов с нормогликемией она встретилась в 25 (80,6%) случаях, с РНУО в 26 случаях (78,8%), с СД 2 - в 35 (87,5%).

Развитие атеросклероза у пациентов с СД 2 сопряжено со снижением антитромбогенной активности сосудистой стенки. Эндотелиальная дисфункция одна из ключевых причин развития сердечнососудистых осложнений у пациентов с нарушением обмена углеводов. Атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга также достоверно чаще ($p < 0,05$) встречалось в группе пациентов с СД 2 - у 30 (75,0%) человек, чем у пациентов с нормогликемией – 16 (51,6%) человек. У пациентов с СД 2 в анамнезе этот показатель был еще выше: атеросклероз диагностирован у 20 пациентов (76,9%), а в подгруппе с впервые выявленным СД 2 – меньше (у 10 человек, 41,7%). В группе с РНУО атеросклеротическое поражение обнаружено у 18 человек (54,5%).

Нарушения ритма (мерцательная аритмия и частые экстрасистолы) чаще встречались в подгруппе с анамнезом СД 2 (у 30 больных, 30,7%), по сравнению с группой

больных с нормогликемией (7, 22,5%) и РНУО (4, 12,1%), но это различие было недостоверно.

Доля пациентов с абдоминальным ожирением была значительной во всех группах, но увеличивалась с выраженностью нарушений углеводного обмена. В группе с нормогликемией число больных с избыточным весом составило 19 (61,3%), что меньше, чем в группе с РНУО (25 пациентов, 75,8%), а среди пациентов, страдающих СД 2, их выявлено 34 (85,0%). В подгруппе пациентов имеющих СД 2 в анамнезе, их количество достигло 24 человека (92,3%). Таким образом, в подгруппе СД 2 в анамнезе, число больных с сопутствующими факторами риска, патогенетически связанными с развитием и прогрессированием СД было наибольшим.

Метаболический синдром (МС) может быть диагностирован при наличии у больного абдоминального типа ожирения, а также двух из следующих критериев: гиперхолестеринемии, артериальной гипертензии, гипергликемии натощак $\geq 5,6$ ммоль/л и более. Гиперхолестеринемия лишь косвенно отражает состояние жирового обмена, и более точным является определение триглицеридов и фракций липопротеидов крови. Распространенность МС составила 75% (78 больных). В группе СД 2 метаболический синдром диагностирован у 34 человек (85%), в группе РНУО – у 26 человек (78,8%), у пациентов с нормогликемией – у 18 человек (58,1%). При этом различия между группами СД 2 и нормогликемией достигают уровня достоверности ($p < 0,05$). В подгруппе с СД 2 в анамнезе метаболический синдром диагностирован наиболее часто, у 24 больных (92,3%), что также достоверно выше, чем в группе с нормогликемией ($p < 0,05$). Сочетание у одного пациента нескольких факторов риска значительно увеличивает тяжесть клинических проявлений каждого из них и повышает вероятность развития церебрального инсульта. Как следует из приведенных данных, такое сочетание наиболее часто встречается у пациентов с СД 2.

5.8.3.3. ХАРАКТЕР И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДТИПЫ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА В ГРУППАХ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Среди обследованных больных число ишемических инсультов преобладало над геморрагическими (табл. 32). По нашим данным соотношение ишемического и геморрагического инсульта в группе больных с нормогликемией составило 6,7:1; в группе с РНУО – 4,5:1 и в группе больных СД 2-12,3:1. У больных с впервые выявленным СД 2 данное соотношение было 3,7:1, а СД 2 в анамнезе геморрагических инсультов не встретилось. Широкое распространение ишемических инсультов в данной подгруппе, по нашему мнению связано с тем, что предшествующий СД 2 приводит к дисфункции эндотелия сосудистой стенки и, как следствие, активации свертывающих и депрессии

противосвертывающих свойств крови, к формированию стенозирующего атеросклероза магистральных артерий головы, которые являются основной причиной ишемических инсультов.

Таблица 32. Типы инсульта у пациентов с различными видами углеводного обмена

Тип инсульта	Нормогликемия (N=31)		РНУО (N=33)		Впервые выявленный СД 2 (N=14)		СД 2 в анамнезе (N=26)		СД 2 (N=40)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ишемический	27	87,1	27	81,8	11	78,6	26	100	37	92,5
геморрагический	4	12,9	6	18,2	3	21,4	-	-	3	7,5

У пациентов с геморрагическим инсультом паренхиматозно-субарахноидальное кровоизлияние выявлено у 4, паренхиматозные – у 2, паренхиматозно-вентрикулярные – у 2, субарахноидальное – у 1.

У больных СД 2 выявлено преобладание атеротромботического подтипа ишемического инсульта (21 пациент, 56,7%) (табл.33), причем в указанной группе он встречается достоверно чаще, чем у пациентов с нормогликемией (9 пациентов, 29,0%)($p<0,05$) и РНУО (13 пациентов, 39,4%)($p<0,1$). Это, вероятно, связано с большей распространенностью у больных СД 2 атеросклероза магистральных артерий головы. Кардиоэмболический подтип ИИ преобладал в группе с нормогликемией и установлен в 6 (19,4%) случаях, в группе с РНУО он встретился у 4 (12,1%) пациентов, с СД 2 - у 4 (10,0%) пациентов.. Гемодинамический подтип определен в группе с РНУО у 3 (9,1%) больных, в группе с СД 2 - у 3 (7,5%), при нормогликемии - в 2 (6,4%) случаях, различия статистически не значимы.

Таблица 33. Патогенетические варианты ишемического инсульта

Патогенетический подтип ИИ	Нормогликемия (N=31)		РНУО (N=33)		Впервые выявленный СД 2 (N= 11)		СД 2 в анамнезе (N=26)		СД 2 (N=37)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Атеротромботический	9	29,0	13	39,4	6	54,5	15	56,7	21	56,7

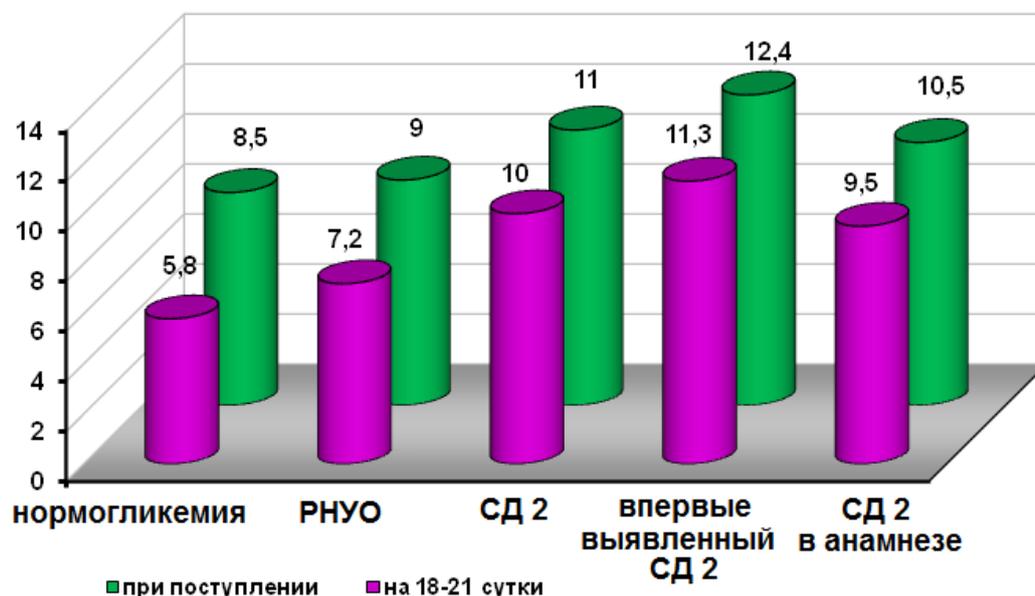
Кардиоэмболический	6	19,4	4	12,1	2	18,2	1	3,8	3	8,1
Гемодинамический	2	6,4	3	9,1	1	9,1	3	11,5	4	10,8
Лакунарный	5	16,1	7	21,2	-	-	2	7,7	2	5,4
Неуточненный	9	29,0	6	18,1	2	18,2	5	19,2	7	18,9

5.8.3.4. ВЫРАЖЕННОСТЬ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ В ГРУППАХ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Мы сравнили течение церебрального инсульта в исследуемых группах (рис.23). Выраженность симптоматики в момент поступления составила у больных с СД 2 $11,0 \pm 0,2$ баллов по шкале NIHSS, что было достоверно ($p < 0,05$) хуже, чем у больных с нормогликемией - $8,4 \pm 0,7$ балла. Статистически значимых различий с группой с РНУО не было ($9,0 \pm 0,8$ баллов). В динамике на 18-21 сутки оценка по шкале NIHSS в группе с нормогликемией составила $5,8 \pm 1,1$ балл, в группе с РНУО $7,2 \pm 1,2$ балла, с СД 2 - $10,0 \pm 1,2$ балла. Таким образом восстановление утраченных функций у больных СД 2 происходило достоверно медленнее, чем в 1-й группе ($p < 0,001$) и 2-й группе ($p < 0,01$).

У пациентов как с впервые выявленным СД 2, так и с СД 2 типа в анамнезе оценка как при поступлении ($12,4 \pm 1,7$ и $10,5 \pm 0,7$ баллов), так и в динамике ($11,3 \pm 2,5$ и $9,5 \pm 1,3$ баллов) не имела статистически значимых различий, однако имелась тенденция к более выраженным неврологическим нарушениям у пациентов в подгруппе с впервые выявленным СД 2.

Рисунок 23. Оценка неврологического дефицита по шкале NIHSS у больных с церебральным инсультом



Оценка функционального состояния, проводимая с помощью шкалы Рэнкина, была достоверно ($p < 0,05$) хуже в группе с СД 2 - $4,2 \pm 0,2$ балла, в сравнении с нормогликемией ($3,8 \pm 0,1$ баллов) и РНУО ($3,8 \pm 0,2$ баллов) (рис. 24). Восстановление утраченных функций у пациентов с СД 2 проходило медленней. Оценка по шкале Рэнкина на 18-21 сутки в группе с СД 2 оставалась достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в группе с нормогликемией $2,5 \pm 0,2$ балла. Достоверных отличий с группой с РНУО ($3,7 \pm 0,2$ балла) не было. В подгруппах с впервые выявленным СД 2 и СД 2 в анамнезе оценка функционального состояния при поступлении ($4,3 \pm 0,3$ и $4,1 \pm 0,1$ балла) и в динамике ($3,9 \pm 0,5$ и $3,4 \pm 0,2$ баллов) не имела различий.

Медленное восстановление утраченных функций может объясняться низкой пластичностью головного мозга у больных СД 2, что вызвано нарушением церебрального метаболизма, нарушением микроциркуляции и снижением кровотока в магистральных артериях вследствие выраженного атеросклеротического поражения сосудов.

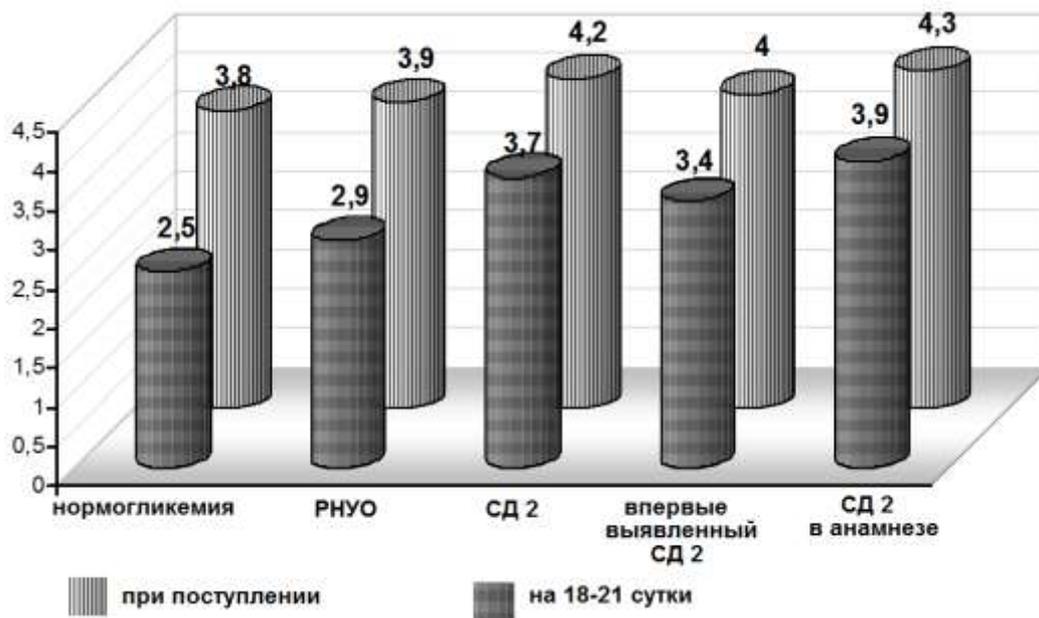


Рисунок 24. Оценка функционального состояния по шкале Рэнкина у больных с церебральным инсультом

По данным РКТ головного мозга число наименьших по размеру, лакунарных, очагов поражения было значительно меньше поражений крупных размеров. У пациентов с нормогликемией преобладали очаги малых (9 случаев, 33,3%) и средних размеров (9 случаев, 33,3%), в группе с РНУО очаги средних размеров (10 случаев, 37,0%), как и в группе пациентов с СД 2 (16 случаев, 43,2%). В группе с СД 2 крупные очаги выявлялись чаще (у 8 пациентов, 21,6%), чем при нормогликемии (у 3, 11,1%). Наибольшее число крупных очагов зарегистрировано в подгруппе с впервые выявленным СД 2 (у 4, 36,4%), что проявилось более тяжелым состоянием этих пациентов, выраженной неврологической симптоматикой (табл. 34).

Таблица 34. Размер очага при ишемическом инсульте у пациентов с различными типами углеводного обмена (по данным РКТ головного мозга)

Размер очага	Нормогликемия (N=27)		РНУО (N=27)		Впервые выявленны й СД 2 (N= 11)		СД 2 в анамнезе (N=26)		СД 2 (N=37)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Лакунарный до 10 мм	6	22,2	7	25,9	1	9,1	2	7,7	3	8,1
Малый до 20 мм	9	33,3	6	22,2	2	18,2	8	30,8	10	27,0
Средний 20-50 мм	9	33,3	10	37,0	4	36,4	12	46,1	16	43,2
Крупный более 50 мм	3	11,1	4	14,8	4	36,4	4	15,4	8	21,6

Летальность отражает долю умерших от числа всех больных церебральным инсультом. Показатель летальности в группе составил 9,6%. Проведенный нами анализ смертельных исходов показал, что наиболее высокая летальность наблюдалась в подгруппе с СД 2 и составила 16,2% (6 пациентов), при этом летальность у пациентов с впервые выявленным СД 2 составила 21,4% (3 человека). В подгруппе с РНУО летальность была ниже - 10,0% (3), но наименьший показатель зарегистрирован у пациентов в состоянии нормогликемии - 3,3% (1). Непосредственной причиной летального исхода у 6 пациентов была острая сердечнососудистая недостаточность, у 4 - отек мозга, с последующим дислокационным синдромом при обширных поражениях головного мозга.

Для иллюстрации типичной картины заболевания больных с различными нарушениями углеводного обмена рассмотрим следующие клинические примеры.

Больной Ф. 1944 г.р., госпитализирован в экстренном порядке в неврологическое отделение Мытищинской ГКБ с жалобами на слабость, нарушение движений в правых конечностях, нарушение речи. Заболел остро, когда на фоне повышения артериального давления до 190/100 мм.рт.ст. появились вышеназванные жалобы, была вызвана бригада СМП, которая через 4 часа после заболевания доставила больного в стационар. В анамнезе - повторные НМК в 2002 и 2007 гг. У пациента в анамнезе атеросклеротический кардиосклероз, мерцательная аритмия, гипертоническая болезнь. При осмотре общее состояние средней тяжести, уровень сознания - оглушение. В неврологическом статусе выявлен центральный парез VII, XII пар ЧН справа, правосторонний спастический

гемипарез с легким нарушением двигательной функции, правосторонняя болевая гемигипестезия, элементы сенсомоторной афазии. Оценка по шкале Рэнкина при поступлении составила 3 балла, по шкале NIHSS - 6 баллов. Общеклинические анализы крови, мочи без изменений, в биохимическом анализе крови отмечено повышение уровня общего холестерина до 7,1 ммоль/л, уровень глюкозы при поступлении составил 5,1 ммоль/л. При РКТ головного мозга выявлена картина ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии, а также постинсультные изменения в височно-теменной области слева, атрофия коры головного мозга, гидроцефалия (рис. 25).



Рисунок 25. РКТ больного Ф.

На 5-ые сутки нахождения в стационаре больному был проведен ОГТТ. Уровень гликемии натощак составил 4,9 ммоль/л (3,3-6,1 ммоль/л), постпрондиальная гликемия через 2 часа - 9,5 ммоль/л (7,8-11,1 ммоль/л), что говорит о нарушении толерантности к глюкозе. Диагноз: Ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии, правосторонний гемипарез с легким нарушением двигательной функции, правосторонняя болевая гемигипестезия, элементы сенсомоторной афазии на фоне артериальной гипертензии, нарушения толерантности к глюкозе.

Больному было проведено лечение по стандартной схеме, включающей антиагреганты, антиоксиданты, сосудистые, ноотропные препараты, а также физическую реабилитацию. Была рекомендована диета, с ограничением содержания углеводов и жиров. Динамическое наблюдение за больным выявило улучшение речевых функций,

нарастание объема движений в паретичных конечностях, увеличение мышечной силы в них. Оценка по шкале NIHSS на 21 сутки составила 3 балла, по шкале Рэнкина - 2 балла.

Больная С., 68 лет, поступила в неврологическое отделение Мытищинской ЦГБ с жалобами на слабость и онемение в левых конечностях. Длительное время страдает артериальной гипертензией, семь лет сахарным диабетом, постоянно принимала манинил в суточной дозе 7 мг, сиофор 350 мг в сутки, глюкозу крови контролировала нерегулярно. Пять лет назад перенесла инфаркт миокарда. Три года назад перенесла ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии с развитием левостороннего гемипареза, после проведенного лечения и реабилитации функции конечностей полностью восстановились. Инвалид II группы.

При поступлении состояние тяжелое, сознание оглушенное, АД - 160/100 мм. рт. ст. Продуктивный контакт с больной нарушен из-за тяжести состояния, выполняет простые команды. В неврологическом статусе: сглаженность левой носогубной складки, девиация языка влево. Сухожильные и периостальные рефлексy D<S, мышечный тонус в левых конечностях несколько снижен, левосторонняя гемиплегия. Патологический рефлекс Бабинского слева. Нарушение функции тазовых органов по типу недержания мочи, кала. На болевые раздражения левых конечностей не реагирует. Координаторные пробы не проверялись из-за тяжести состояния. При поступлении оценка по шкале NIHSS - 16 баллов, по шкале Рэнкина - 5 баллов.

Общий анализ крови без патологии. В общем анализе мочи отмечается глюкозурия. Гликемия крови - 9,2 ммоль/л, уровень холестерина - 7,2 ммоль/л. ЭКГ - нормокардическая форма фибрилляции предсердий 80 - 67 в мин. Отклонение ЭОС влево. Изменения в миокарде левого желудочка. РКТ головного мозга: ишемический инсульт в височной области справа (4,0-3,0-3,2). Постишемические изменения в височной области слева. Гидроцефалия. Атрофия коры мозга. Энцефалопатия (Рис. 26).



Рисунок 26. РКТ больной С.

Консультация терапевта: ИБС: постинфарктный кардиосклероз, стенокардия 2 ф.к. Мерцательная аритмия. Гипертоническая болезнь 3 ст, риск 4.

Консультация эндокринолога: Сахарный диабет 2 типа, среднетяжелое течение, субкомпенсация.

Клинический диагноз: Повторный ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии с левосторонней гемиплегией. ИБС: постинфарктный кардиосклероз, стенокардия 2 ф.к. Гипертоническая болезнь 3 ст, риск 4. Мерцательная аритмия. Сахарный диабет 2 типа, среднее течение.

Больной проведено комплексное лечение, включающее: нейропротективная терапия - трентал 2%-5,0 мл в физ. р-ре в/в кап №10, пирацетам 10,0 мл в/в стр. №10, мексидол 5%-5,0 мл в/в стр. №10, анитиагрегантная терапия - Тромбо-АСС 100 мг/сутки, гипогликемическая терапия - манинил, сиофор внутрь, антигипертензивная терапия - диротон, норваск, беталок ЗОК. Также проводились реабилитационные мероприятия: физиотерапевтическое лечение, ЛФК, массаж. После проведенного лечения сохранялся легкий парез мимической мускулатуры слева, девиация языка влево, несколько вырос мышечный тонус, появились минимальные движения в левых конечностях. Больная самостоятельно не передвигалась, нуждалась в посторонней помощи. Оценка по шкале NIHSS 11 баллов, по шкале Рэнкина 4 балла.

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено, что, как СД 2 так и РНУО оказывают негативное влияние на развитие, течение и исход церебрального инсульта. Распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов с инсультом

достигает 70,2%. Рутинное определение гликемии натощак является недостаточным для обнаружения таких нарушений. Проведение ОГТТ позволяет повысить качество диагностики и, как следствие - оптимизировать тактику лечения и вторичную профилактику инсульта. У пациентов с СД 2 в анамнезе обнаруживалось большее количество сопутствующих факторов риска, в то время как у больных с впервые выявленным СД 2 часто определялись больший размер очага поражения, большее число атеротромботических инсультов и большая летальность, чем в подгруппе пациентов с нормогликемией и РНУО.

5.8.4. ПРОФИЛАКТИКА ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Основным способом профилактики цереброваскулярной патологии, в том числе и развития церебрального инсульта, у больных СД2 является своевременная и адекватная коррекция нарушений углеводного обмена. Одновременно необходимо устранение прочих модифицируемых факторов риска сердечнососудистых заболеваний: достижение целевых уровней АД, содержание холестерина и триглицеридов, коррекция нарушений системы гемостаза и микроциркуляции.

В ходе одного из исследований, проведенных в Японии, была проанализирована зависимость изменения образа жизни (соблюдение строгой диеты, повышение физической активности), повышения комплаентности (контроль гликемии и АД с проведением адекватной коррекции, ведение дневника, использование учебных материалов, дополнительные консультации специалистов, постоянная связь с лечащим врачом по телефону) у больных с установленным СД 2 и частоты сосудистых осложнений. В течение 8 лет проводилось наблюдение и лечение 2033 пациентов в возрасте 40-70 лет. В результате было выявлено, что частота инсульта в группе комплаентных пациентов была значительно ниже, чем в группе наблюдения (Sone H. et al., 2010).

В рандомизированном исследовании приводятся доказательства того, что повышение физической активности (занятия аэробикой) у пациентов, перенесших инсульт с наличием двигательного дефицита, имеющих нарушение толерантность к глюкозе, отмечалась стабилизация метаболических расстройств, согласно данным перорального глюкозотолерантного теста (ПТТГ) и других лабораторных показателей (Bloomgarden Z.T., 2008).

К сожалению, возможности адекватной коррекции метаболических нарушений у больных с СД 2 типа используются далеко не полностью. Результаты сравнения эффективности контроля факторов риска сердечнососудистых заболеваний у больных с СД 2 в различные периоды времени, проведенного в США, позволяют констатировать, что

как в 1988-1994 гг. (исследование NHANES III), так и в 1999-2005 гг. (исследование NHANES) лишь около 1/3 больных придерживаются врачебных рекомендаций, позволяющих контролировать основные факторы риска: уровень АД, содержание липидов и гликированного гемоглобина в крови (Ver Ploeg M.L. et al., 2008).

Исключительно важным направлением предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний, в частности мозгового инсульта, у больных СД 2 является проведение масштабных профилактических мероприятий среди населения. Также трудно переоценить роль разъяснительной работы врача, направленной на обеспечение понимания пациентом сути своего заболевания, необходимости контроля показателей уровня глюкозы крови, АД, целесообразности выбора оптимального уровня физических нагрузок, рациональной диеты и т. д.

Низкая приверженность больных, страдающих в частности СД 2, к лечению нередко обусловлена недостаточной степенью контакта пациента и лечащего врача, отсутствием у больного понимания цели проводимых лечебных и профилактических мероприятий. Повышение приверженности больных профилактическим и лечебным рекомендациям является существенным резервом увеличения эффективности медицинской помощи, снижения уровня инвалидизации и смертности.

У больных сахарным диабетом большинство данных о профилактике инсульта свидетельствуют о преимуществе первичной профилактики перед вторичной. Поскольку у этой группы пациентов наиболее значимым фактором риска является АГ, особое внимание следует уделять контролю уровня АД.

Обобщив результаты, полученные в многочисленных исследованиях по лечению АГ у больных сахарным диабетом второго типа, и исходя их стремления к максимальной органопротекции как в отношении предупреждения макро-, так и микроосложнений, Американская Диабетическая Ассоциация рекомендует использовать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) в качестве обязательного компонента лечения АГ у больных сахарным диабетом 2-ого типа, так как эти препараты замедляют прогрессирование почечной патологии. Эксперты единодушно признают необходимость достижения жесткого контроля АД при СД, который определен как АД менее 130/80 мм рт. ст. Больным сахарным диабетом и АГ JNC-7 рекомендует также тиазидные диуретики, β -блокаторы и блокаторы кальциевых каналов (Sampanis C. et al., 2008).

Доказано, что жесткий гликемический контроль является ведущей лечебной стратегией для предупреждения развития и прогрессирования сосудистых осложнений сахарного диабета. В 2001г. началось крупномасштабное проспективное клиническое

исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: Controlled Evaluation). Основной целью его было изучение отдельного и совместного влияния интенсивной гипотензивной и интенсивной сахароснижающей терапии на риск макро- и микрососудистых осложнений СД 2. Основные конечные точки этого исследования – частота инсульта, инфаркта миокарда, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, частота развития или прогрессирования диабетической ретинопатии и/или нефропатии.

ADVANCE – исследование у больных СД 2, в котором использовался Нолипрел и Нолипрел форте - фиксированная комбинация антигипертензивных средств. В исследование было включено 11 140 пациентов с сахарным диабетом 2 типа из 20 стран мира, в том числе из России. Среди участников исследования фигурировали как пациенты с нормальным артериальным давлением, так и пациенты, страдающие артериальной гипертензией. Все больные уже получали необходимую при сахарном диабете терапию, включающую препараты, направленные на снижение артериального давления. Результаты исследования ADVANCE показали, что Нолипрел и Нолипрел форте на 14% снижают общую смертность и на 18% - риск сердечнососудистой смертности. Помимо этого, у больных, получающих Нолипрел или Нолипрел форте, на 14% снижается вероятность возникновения сердечнососудистых осложнений и на 21% почечных осложнений.

В качестве другого перспективного направления профилактики развития ишемического инсульта при СД 2, с учетом особенностей его патогенеза, рассматривается применение препаратов, устраняющих инсулинорезистентность. К таким препаратам относят бигуаниды (метформин) и глитазоны (пиоглитазон, розиглитазон).

В одном из проспективных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований проведено изучения влияния пиоглитазона на риск развития макрососудистых осложнений (инфаркта, инсульта) у пациентов, страдающих СД 2, перенесших инсульт и без инсульта в анамнезе. Средняя продолжительность наблюдения составила 34,5 месяцев. В исследовании приняло участие 5238 пациентов. В ходе исследования было получено, что пиоглитазон снижал риск развития повторного инсульта у пациентов СД 2 (Wilcox R. et al, 2007).

Эффективность применения различных антитромбоцитарных лекарственных препаратов для первичной профилактики инсульта изучается на протяжении многих лет. Американская Диабетическая Ассоциация, обобщив многочисленные данные, рекомендует использовать аспирин в дозе от 75 до 162 мг/сут для первичной профилактики инсульта у пациентов с СД 2 и повышенным сердечнососудистым риском.

Метаанализ 145 проспективных контролируемых исследований, проводившихся у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, ишемический инсульт или ТИА, продемонстрировал относительное снижение частоты серьезных сосудистых осложнений на 25% при проведении антитромбоцитарной терапии аспирином в дозе от 75 до 162 мг/сутки. Сопоставимое снижение риска отмечалось как у пациентов с наличием СД, так и без него, у мужчин и женщин. У пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе польза от применения аспирина существенно перевешивает абсолютный риск возникновения крупного экстракраниального кровотечения.

Клопидогрель более эффективен, чем аспирин для профилактики повторных сосудистых осложнений. Рандомизированное, двойное, слепое, плацебо-контролируемое исследование показало, что комбинация аспирина (50 мг) и дипиридамола (400 мг) удваивает их эффект по сравнению с эффектом при отдельном применении и снижает риск повторного инсульта по сравнению с риском для пациентов, получавших плацебо на 37,18% и 16% соответственно. Таким образом, тромбоцитарные антиагреганты должны быть обязательным компонентом вторичной профилактики ишемического инсульта у пациентов с СД (Zalysz M. et al., 2007; Serebruany V.L. et al., 2008; Berger K. et al., 2008; Pha H. et al., 2008)

В отношении первичной профилактики у пациентов с СД не получено убедительных данных эффективности использования малых доз ацетисалициловой кислоты. В ходе многоцентрового проспективного рандомизированного исследования, проведенного в Японии, 2539 пациентов с СД2 с 2002 по 2008гг. получали низкие дозы аспирина (81 или 100 мг в сутки). В результате данного исследования было получено, что проводимая терапия не снижала риск развития сердечнососудистых событий, в том числе инсульта (Ogawa H. et al., 2008).

Действенным направлением вторичной профилактики развития инсульта у больных СД 2 является коррекция нарушений липидного обмена (Woodman R.J., 2005). Получены данные о том, что эффект от назначения статинов может быть связан не только с нормализацией липидного спектра крови, но и с другими механизмами: влиянием на функцию эндотелия, синтезом провоспалительных цитокинов (Nassief A. et al., 2008).

Возможным направлением лечения такого контингента больных является применение препаратов, которые обладают нейропротекторным действием и положительно влияют на церебральный метаболизм (Champagne C.M. et al., 2008). Основными объектами воздействия такой терапии являются эксайтотоксичность, лактатацидоз, оксидантный стресс, нормализация работы ионных насосов (прежде всего

кальциевых и натриевых), стимуляция репаративных и регенеративных процессов, восполнение дефицита нейротрансмиттеров.

Воспалительная концепция патогенеза атеротромбоза, а также бесспорные успехи целого ряда исследований по первичной и вторичной профилактике инсультов с использованием статинов позволили определить особое место этой группы гиполипидемических препаратов в профилактике инсультов у больных СД типа 2. За последнее десятилетие установлено, что статины оказывают противовоспалительное и антитромботическое действие. Блокируя ГМК-КоА-редуктазу, статины модулируют продукцию ряда провоспалительных и иммунологических субстанций:

- уменьшение экспрессии адгезивных молекул (P-селектин, VCAM, ICAM),
- модулирование продукции цитокинов в центральной нервной системе,
- улучшение функции эндотелия,
- уменьшение процессов окисления липопротеидов низкой плотности (ЛПНП),
- стабилизация фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки,
- стабилизация липидного ядра,
- противовоспалительное действие,
- подавление тромбообразования.

До настоящего времени наиболее крупные исследования по коррекции дислипидемий статинами включали небольшое число больных и проводились в рамках вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС), т.е. у больных с установленной ИБС.

К таким исследованиям относятся 4S, CARE, LIPID, в которых приняли участие 4444, 4159, 9014 больных, в том числе больных СД 202, 603 и 777 соответственно. В этих трех исследованиях статины достоверно снижали риск инсульта у пациентов с ИБС, но без предшествующих цереброваскулярных заболеваний: в исследовании 4S лечение симвастатином привело к снижению риска инсульта и транзиторной ишемической атаки (ТИА) на 28% ($p=0,033$). В подгруппе из 202 больных СД применение симвастатина в течение 5,4 года снизило риск коронарной смерти на 55%, острых нарушений мозгового кровообращения на 62%, общую смертность на 43%. В исследовании 4S впервые было продемонстрировано, что снижение ХС ЛПНП способно улучшить прогноз у больных СД типа 2 в сочетании с ИБС, а абсолютная польза снижения ЛПНП у больных СД с ИБС превышала таковую у лиц без СД.

В исследовании CARE лечение правастатином снизило риск инсульта на 32% ($p=0,03$); в исследовании LIPID терапия правастатином привела к снижению негеморрагического инсульта на 23% ($p=0,02$) (Stewart R.A. et al., 2008). Результаты этих

рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, соответствующих всем требованиям доказательной медицины, позволили сделать вывод о беспспорной необходимости лечения статинами больных СД, имеющих различные формы ИБС, с целью первичной профилактики инсульта.

Одним из наиболее крупных исследований, посвященных изучению влияния аторвастатина на сердечно-сосудистый риск, в том числе и на риск инсульта у больных СД 2 (в рамках первичной профилактики сердечнососудистых осложнений и инсульта), было исследование CARDS. Это испытание было прекращено почти за 2 года до намеченного срока в связи с очевидными преимуществами аторвастатина (Plosker G.L. et al., 2007).

В исследовании проведено сравнение результатов лечения аторвастатином в дозе 10 мг/сут и плацебо у больных СД типа 2 с относительно низким уровнем ХС ЛПНП (максимальный предел включения 4,14 ммоль/л). У больных не было заболеваний коронарных, мозговых или периферических сосудов, но имелся по крайней мере один из следующих признаков высокого риска: гипертония, ретинопатия, альбуминурия, курение.

Первичная конечная точка CARDS была составной и включала наступление одного из следующих событий: острой смерти от коронарной болезни сердца, нефатального инфаркта миокарда, госпитализации из-за нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации или инсульта, реанимации после остановки сердца.

Всего в 132 центрах Ирландии и Великобритании были включены 2838 больных (1428 – в группе аторвастатина, 1410 – в группе плацебо). Исходный уровень ЛПНП (медианы) составил 3,05 ммоль/л в группе аторвастатина и 3,07 ммоль/л в группе плацебо. Длительность наблюдения каждой группы больных составила примерно 4 года.

Применение аторвастатина сопровождалось достоверным уменьшением частоты возникновения первичной конечной точки на 37%, причем это уменьшение было одинаковым в подгруппах больных с исходным ХС ЛПНП выше и ниже среднего уровня 3,06 ммоль/л. Результаты в группе аторвастатина оказались достоверно лучшими в отношении таких компонентов первичной конечной точки, как острые коронарные события (уменьшение риска на 36%) и инсульты (уменьшение риска на 48%) (Arca M. et al., 2007).

Результаты исследования CARDS показали, что у больных СД типа 2 даже с невысоким уровнем ХС ЛПНП (<3,06 ммоль/л) аторвастатин в дозе 10 мг/сут безопасен и высокоэффективен в отношении снижения риска первого сердечнососудистого события, включая инсульт. Результаты исследования предполагают, что использование некоего целевого уровня ХС ЛПНП как единственного критерия при назначении больным СД

статинов, уже не оправдано. Принципиальным определяющим фактором должен быть общий сердечнососудистый риск.

Целью наиболее масштабного исследования HPS (Heart Protection Study) стала оценка влияния симвастатина 40 мг и антиоксидантов (600 мг витамина Е, 250 мг витамина С, 20 мг бета-каротина), принимаемых ежедневно, на общую смертность, смертность от ИБС, смертность от других причин у пациентов с документированной ИБС или без ИБС, но имеющих высокий риск ее развития. В рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование были включены 20 536 пациентов с ИБС или ее высоким риском (в том числе больные СД). Возраст пациентов составил 40–80 лет. Все пациенты имели ХС $>$ 3,5 ммоль/л ($>$ 135 мг/дл). У 33% больных уровень ХС ЛПНП при включении в исследование был ниже 3 ммоль/л, т.е. соответствовал целевому в соответствии с Европейскими рекомендациями 1998–1999 гг. для первичной и вторичной профилактики ИБС (Heart Protection Study Collaborative Group, 2007).

В группе получавших симвастатин риск развития инфаркта миокарда снизился по сравнению с плацебо на 38%. Впечатляет выраженное снижение в группе симвастатина риска любого инсульта на 25%, при этом риск ишемического инсульта снизился на 30%. Прием симвастатина не оказал негативного влияния на частоту геморрагического инсульта (различия с группой плацебо недостоверны). Общий риск основных сосудистых событий (инфаркт миокарда, смерть от коронарных причин, инсульт, потребность в реваскуляризациях) снизился в группе пациентов, принимавших симвастатин, на 24%.

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации 2004 г. целевой уровень ХС ЛПНП для больных СД 2, относящихся к категории высокого риска, эквивалентного ИБС, должен составлять ниже 2,6 ммоль/л. Отсутствие связи риска инсульта и уровня ХС, данные о выраженных плейотропных эффектах статинов и результаты крупных исследований позволяют предположить, что нелипидные механизмы действия статинов играют дополнительную, возможно, ведущую роль, в профилактике сосудистых мозговых катастроф.

5.9. НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ

Международная Ассоциация по изучению боли определяет нейропатическую боль (НБ) как «боль, вызванную поражением или дисфункцией нервной системы» (IASP Press, Seattle, 1994). Комитет по изучению нейропатической боли EFNS (European Federation of Neurological Societies, 2007) рассматривает это понятие, как «боль при доказанном органическом поражении нервной системы», исключая тем самым «дисфункцию» в качестве возможного механизма НБ. Это позволяет избежать гипердиагностики и согласуется с применяемыми в настоящее время патогенетическими подходами к терапии

НБ. Таким образом, НБ – боль, возникающая при поражении соматосенсорной нервной системы, чаще всего при ее периферических отделах [А.Б.Данилов и соавт., 2007].

По данным статистики США болевая диабетическая нейропатия – вторая по частоте встречаемости причина НБ после болей в спине.

Эти данные согласуются с результатами «Российского эпидемиологического исследования нейропатической боли», в котором приняли участие 322 практикующих врача из 18 городов. Согласно результатам исследования из общего числа больных с НБ – 10,64% приходится на диабетическую нейропатию. Частота развития этого расстройства у больных СД увеличивается с возрастом: от 0,17% среди больных младше 20 лет до 44,29 – у больных старше 60 лет. Средняя интенсивность болевого синдрома у больных СД, исследованная по шкале ВАШ, соответствует диапазону от умеренной до очень сильной, течение характеризуется ярко выраженными периодами обострения у 59,2% больных. Средняя продолжительность обострений составляет $4,4 \pm 5,9$ месяцев [Яхно Н.Н и соавт., 2009].

По данным когортных исследований, до 70% пациентов с СД 1 и СД 2 имеют признаки дистальной симметричной полинейропатии, а приблизительно у 15% она сопровождается НБ. Основными проявлениями синдрома НБ могут быть расстройства чувствительности различной модальности в сочетании с болевыми проявлениями в зоне нарушенной иннервации.

Для СД характерна особая форма нейропатии, возникающая вследствие декомпенсации углеводного обмена – острая болевая нейропатия, ведущим симптомом которой является острая жгучая боль (аллодиния) при минимальном сенсо-моторном дефиците. Однако нейропатические боли свойственны практически всем формам ДН – дистальной симметричной полинейропатии, проксимальной нейропатии, радикулопатиям, мононейропатиям, вегетативным нейропатиям.

Центральная постинсультная НБ в популяции больных инсультом составляет от 8 до 25% [G.Andersen at al., 1995] с учетом распространенности инсульта среди больных СД проблема постинсультной боли для этой категории больных, по-видимому, весьма значительна. Центральная невропатическая боль обусловлена поражением путей соматосенсорной и болевой чувствительности в ЦНС: спинного мозга, ствола, зрительного бугра, заднего бедра внутренней капсулы подкорковых отделов, коры лобной и теменной долей. При центральной боли характерно широкое распространение болевой зоны на одну или обе конечности, половину тела, иногда на все тело. Как правило, боли достигают высокой интенсивности или характеризуются как непередаваемое мучительное чувство дискомфорта, провоцируемое движением, светом, шумом с периодами

пароксизмального усиления. Обычно развитие центральной нейропатической боли отсрочено от момента острого повреждения от 4 мес. до 5 лет. В целом, с учетом разнообразных форм, по данным большинства авторов болевой синдром при ДН встречается в 10-20% всех случаев.

В качестве основных механизмов формирования боли при ДН обсуждается поражение тонких сенсорных немиелинизированных и слабомиелинизированных нервных волокон, ответственных за болевую чувствительность. Предполагается, что в формировании боли имеет значение не только периферическое повреждение, но и вторичная функциональная реорганизация центральных нейронов под воздействием периферической афферентации.

В развитии нейропатической боли определенное значение имеют:

- механизмы периферической и центральной сенситизации на фоне болевых стимулов от поврежденных нервов,
- генерация импульсов из эктопических очагов в местах повреждения нервов,
- эфаптическая (минуя синапсы, при несинаптическом контакте) передача возбуждения от нейрона к нейрону,
- избыточная экспрессия натриевых каналов периферических нейронов,
- симпатическая поддержка боли (автономная нейропатия, стрессорный избыточный выброс моноаминов в терминалях симпатических нервов),
- синаптическая реорганизация на уровне спинного мозга, приводящая к установлению отсутствующих в норме и аномально функционирующих связей между периферическими и центральными ноцицептивными нейронами (связь между периферическими тактильными и центральными ноцицептивными нейронами может привести к формированию механической аллодинии),
- дополнительная многоуровневая нейрональная дисфункция, обусловленная дисметаболическими и сосудистыми расстройствами на уровне головного и спинного мозга с нарушением передачи болевых сигналов и расстройством нормального функционирования антиноцицептивных систем.

Вероятно, здесь перечислены не все механизмы возникновения боли при ДН, иначе трудно объяснить тот факт, что поражение сенсорных периферических нервов встречается очень часто, а боли возникают только у 20% больных ДН [А.Б.Данилов, О.С.Давыдов, 2007]. НБ связывают с преимущественным повреждением двух типов нервных волокон: слабомиелинизированных тонких С-волокон (постганглионарные, симпатические) и Ад - волокон (боль, температура, тактильное чувство), которое обычно наблюдается при аксонопатиях.

Поражение тонких вегетативных волокон вызывает широкий спектр всевозможных расстройств: соматовегетативных (вазомоторные нарушения, расстройства потоотделения), висцеровегетативных (сердечнососудистые, желудочно-кишечные, урогенитальные), делающих симптоматику ДН более пестрой и разнообразной, что может приводить к ее ошибочной интерпретации.

Для *клиники НБ* весьма характерно наличие так называемых позитивных сенсорных феноменов:

Аллодинии

- температурная - при воздействии термических факторов,
- статическая механическая при давлении на фиксированную точку,
- механическая динамическая - при раздражении кожи легким скользящим прикосновением,

Гипералгезии

- первичная - в зоне поврежденного нерва,
- вторичная - выходящая за границы поврежденного нерва,

Парестезии, дизестезии,

Гиперестезии и гиперпатии.

Нейропатическая боль может быть спонтанной или индуцированной. Последняя, как правило, проявляется аллодинией, гипералгезией и гиперпатией.

В соответствии с вовлеченностью симпатической нервной системы выделяют:

- симпатически независимые боли, связанные с активацией ноцицепторов поврежденного нерва и уменьшающиеся на фоне локальной анестезии;
- симпатически поддерживаемые, обусловленные повышением чувствительности периферических тканей к адреналину, боли; усиливаются при изменении кровотока, температуры, на фоне двигательной активности, могут сопровождаться трофическими изменениями тканей, носят жгучий характер [А.Б.Данилов и соавт., 2007].

НБ часто сопровождается расстройствами сна, психо-эмоциональными дисфункциями в форме депрессии и тревоги, которые не только представляют собой продукт хронической боли, но и сами могут усиливать боль. Распространенность тревожных и депрессивных расстройств у больных с НБ существенно превосходит популяционные показатели. Взаимоотношения между болью, психо-эмоциональными дисфункциями и расстройствами сна имеют сложные патофизиологические корни, создающие своеобразный замкнутый круг. Наличие такой комбинации, получившей название «триада боли», существенно снижает качество жизни, нарушая не только физическое здоровье и социальную активность.

Корреляция между выраженностью сенсорно-моторного дефицита и болевого синдрома при ДН часто отсутствует. Даже при незначительно выраженных симптомах ДН может иметь место болевой синдром высокой интенсивности, который приводит к значительной невротизации, развитию депрессивных расстройств, нарушению сна, снижению трудоспособности и социальной дезадаптации.

Клинические и электрофизиологические методы объективизации, позволяющие уточнить наличие ДН, не дают возможности оценить интенсивность болевого синдрома. Для диагностики и оценки эффективности терапии нейропатической боли используют специально разработанные шкалы и опросники. В клинической практике наиболее удобны и приемлемы те из них, которые просты для заполнения и оценки и не требуют значительных затрат времени. Среди удовлетворяющих этим требованиям наиболее распространена ВАШ. В последние годы разработан целый ряд таких шкал.

Выбирая стратегию и тактику терапии НБ у больных диабетом и осознавая важность купирования болевого синдрома, нередко составляющего основу клинической симптоматики, необходимо учитывать основные механизмы и условия формирования болевого синдрома и в качестве базовой терапии использовать средства патогенетической коррекции ДН. В противном случае боль может принимать затяжное, хроническое течение и возобновляться сразу после прекращения противоболевого лечения.

5.10. ОСТРЫЕ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА НА ФОНЕ ДЕКОМПЕНСАЦИИ МЕТАБОЛИЗМА

Острые нервно-психические расстройства (ОНПР) во время нарастающего расстройства метаболизма мозга встречаются при всех типах декомпенсации диабета - кетоацидотическом, гипогликемическом, лактатацидемическом, 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 основного заболевания, Они могут маскировать психические заболевания, а также другую острую патологию, для которой 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 производят неоправданные диагностические манипуляции (люмбальная пункция, КТ головы), необоснованно помещают их в психиатрические стационары или в медицинские вытрезвители.

5.10.1. КЕТОАЦИДОТИЧЕСКИЙ ТИП ДЕКОМПЕНСАЦИИ МЕТАБОЛИЗМА

Манифестация СД с кетоацидотической комы наблюдается при СД 2 в 15-30%, реже, чем при СД 1 [Балаболкин М.И., 1994]. Причиной диабетического кетоацидоза является абсолютная или значительная относительная недостаточность инсулина во время присоединившихся соматических заболеваний, после оперативных вмешательств, травмы, кровопотери, неадекватной терапии СД или необоснованного прерывания инсулинотерапии. Способствовать декомпенсации могут некоторые ятрогенные факторы: назначение антагонистов инсулина, глюкокортикоидов, диуретиков, половых гормонов, бета-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 [Старостина Е.Г., 1997].

При дефиците инсулина в крови повышается концентрация его антагониста - глюкагона, в результате параллельно со снижением утилизации глюкозы тканями резко усиливаются гликогенолиз и глюконеогенез в печени. Одновременно возрастает уровень других контринсулярных гормонов (кортизол, адреналин), 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» (ацетон, ацетоуксусная и бета-оксимасляная кислоты). При кетоацидозе 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 буферного резерва почек приводит к нарушению кислотно-основного состояния и развитию метаболического ацидоза (кетоацидоз). Активизация катаболических процессов приводит к потере массы тела, прогрессирующей мышечной слабости.

Нарастающая интоксикация вызывает тошноту и рвоту, которые становятся причиной потери организмом жидкости. Компенсаторные гипервентиляционные

нарушения усугубляют дегидратацию за счет потери жидкости с выдыхаемым воздухом. Важный клинический признак кетоацидоза - появление запаха ацетона в выдыхаемом воздухе появляется чаще при гипервентиляции.

Рост концентрации глюкозы в плазме 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. Развиваются гиповолемическая недостаточность кровообращения, нарушение почечной перфузии, олигоанурия. Концентрация глюкозы и кетоновых тел в крови увеличивается до критических уровней, способных вызвать необратимые изменения кислотно-основного состояния, водно-солевого и других видов обмена веществ.

Развитию кетоацидотической комы предшествует период нарастания клинических симптомов кетоацидоза: полидипсия, полиурия, анорексия, потеря массы тела, тошнота, рвота. Появляются и прогрессируют неврологические нарушения: симптомы астении (слабость, вялость, повышенная утомляемость, апатия и ипохондрические нарушения, сонливость), позже развиваются 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). Постепенное снижение уровня 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 экстраневральных симптомов кетоацидоза: снижения АД, тахикардии, сухости кожи, снижения тургора глазных яблок, запаха ацетона в выдыхаемом воздухе, дыхания Куссмауля. Зрачковые и корнеальные 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 крови (от ++ до +++), глюкозурию.

5.10.2. 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 мосмоль/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 эксикоз. После более или менее продолжительного периода полиурии развиваются 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 появляются признаки инфаркта миокарда, некроза кишечника, гангрены конечностей, ишемического инсульта.

Развитию гиперосмолярного состояния у больного СД способствуют ситуации, 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 психоневрологического дефицита: дисфорических расстройств, бреда, галлюцинаций, прогрессирующего угнетения сознания, признаков очагового поражения мозга, судорожных приступов.

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

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

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

5.10.3. ЛАКТАТАЦИДЕМИЧЕСКИЙ ТИП ДЕКОМПЕНСАЦИИ МЕТАБОЛИЗМА

Лактацидемическая декомпенсация чаще развивается у больных ИНЗСД с сопутствующими соматическими заболеваниями, приводящими к развитию хронической тканевой гипоксии (хроническая сердечно-сосудистая 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 (миоклонические, парциальные или тонико-клонические). Накопление в мышцах лактата, образующегося в процессе анаэробного гликолиза, на который в условиях гипоксии переключается энергетический метаболизм тканей, приводит к появлению распространенных болей - сердечных (имитируют стенокардию), брюшных (симулируют 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 [Балаболкин М.И., 1998].

5.10.4. ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЙ ТИП ДЕКОМПЕНСАЦИИ МЕТАБОЛИЗМА

Гипогликемическое состояние - «ответ» на быстрое понижение утилизации глюкозы нервной тканью. Причины его возникновения у больных СД:

- введение избыточных доз инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов,
- голодание, употребление алкоголя
- употребление лекарственных препаратов, усиливающих гипогликемизирующее действие принимаемой базовой терапии сахарного диабета (сульфаниламиды,

салицилаты, тетрациклины, непрямые антикоагулянты, неселективные бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, ингибиторы МАО, спиртосодержащие препараты, фибраты).

В предыдущих разделах, посвященных клиническим проявлениям диабетической энцефалопатии у больных СД 1 и СД 2 было описано влияние повторяющихся гипогликемических состояний на формирование и течение энцефалопатии.

Здесь мы остановимся на непосредственных проявлениях гипогликемической декомпенсации, которые весьма полиморфны и нередко маскируют психические расстройства, гипертонический криз, преходящее расстройство мозгового кровообращения, инсульт, эпилепсию.

Клинические проявления гипогликемической декомпенсации метаболизма могут быть обусловлены:

- явлениями компенсаторно развивающегося гиперкортизолизма, как правило, играющими главную роль в развитии инициальных симптомов гипогликемии;
- нарушением функциональной активности головного мозга на фоне критического снижения уровня сахара в плазме крови и, как следствие, возникающего дефицита энергетических субстратов.

Симптоадреналовая активация возникает как реакция защиты от гипогликемии. Ее биологическая роль заключается в мобилизации углеводов (гликогена) из депо при посредстве активации выброса надпочечниками кортизола - мощного контринсулярного фактора. Типичные симптомы нарастающей гипогликемии – общая слабость, гипергидроз, тахикардия, повышение артериального давления, тремор, являются симптомами симпатической активации.

При значительно выраженной гипогликемии нарушается функциональная активность мозга, появляются психические, эмоциональные расстройства, нарушение сознания различной выраженности от гипогликемических синкопе, легкой спутанности сознания до гипогликемической комы. Возможно появление судорог, нередко принимаемых за эпилепсию.

Ошибки в диагностике гипогликемической природы неврологических расстройств у больных СД встречаются довольно часто. Ошибочная интерпретация гипогликемии – не исключительное явление даже у больных с диагностированным СД, принимающих гипогликемизирующую терапию, и не только в случае отсутствия информации о заболевании. Это связано с чрезвычайным клиническим полиморфизмом развивающейся симптоматики: неврологической, психо-эмоциональной, соматической.

Мы подразделяем острые нервно-психические расстройства, возникающие при гипогликемии, на 5 групп, включающих разнообразные клинические синдромы:

1. Без расстройства сознания (вегетативные): синдром вегетативной дисфункции, вегетативный пароксизм;
2. С нарушением сознания в форме снижения уровня бодрствования: сомнолентное состояние, оглушение, сопор, кома;
3. С нарушением сознания в форме психических расстройств: сумеречное состояние, аффективные состояния, психомоторное возбуждение;
4. С моторными феноменами:
 - 4.1. гиперкинезы (хореоатетоидные, дистонические, баллизм, тремор),
 - 4.2. клонические и тонико-клонические судороги (острые симптоматические эпилептические приступы),
 - 4.3. тонические судороги стволового уровня (горметонические);
5. Смешанного характера (имеют черты различных синдромов):
 - 5.1. вегетативно-сомнолентный синдром,
 - 5.2. аффективно-гиперкинетический синдром,
 - 5.3. сомнолентно-судорожный,
 - 5.4. сопор (кома) с судорогами,
 - 5.5. другие.

Одной из причин ошибочной диагностики ранних проявлений гипогликемического состояния является внезапное развитие того или иного неврологического синдрома без периода вегетативных предвестников — слабости, потливости, чувства острого голода, дрожи, иногда определяемых как «вегетативная аура», что объясняется развитием автономной нейропатии и смазанным проявлением вегетативной составляющей приступов. Гипердиагностика, как правило, является следствием сочетания сахарного диабета с другими неврологическими расстройствами: эпилепсией, нарушениями мозгового кровообращения, заболеваниями сердца. И в том, и в другом случаях последствия драматичны: больные своевременно не получают адекватной терапии, развиваются тяжелые проявления декомпенсации обмена веществ и отек мозга.

5.10.4.1. ВЕГЕТАТИВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ

Наиболее ранними проявлениями гипогликемии являются разнообразные вегетативные нарушения: приступы резкой слабости с профузным потом, тошнотой, гиперсаливацией, иногда рвотой, головокружением (обусловлены преобладанием тонуса парасимпатической нервной системы). В других случаях развиваются приступы резкой слабости с ощущением мелкой внутренней дрожи, тремором, повышением показателей

артериального давления на 30—50 мм рт.ст., тахикардией, витальным страхом (обусловлены преобладанием тонуса симпатической нервной системы). Иногда возникает приступ головной боли различного характера и интенсивности — цефалгический или мигреноподобный вариант вегетативной дисфункции. Вегетативные пароксизмы нередко протекают на фоне неврозоподобных нарушений и зачастую предшествуют развитию гипогликемической комы, особенно в тех случаях, когда отсутствуют типичные проявления нейрогликопении и не принимаются адекватные профилактические меры.

У пожилых больных и лиц с инсулинорезистентностью и недиагностированным СД приступы гипогликемии, обусловленные функциональной гиперинсулинемией могут длительно протекать под масками цефалгии, эпизодов астении, декомпенсации сердечно-сосудистых расстройств (гипертонический криз, пароксизм тахикардии, кардиалгии), психо-эмоциональной дисфункции.

5.10.4.2. НАРУШЕНИЯ СОЗНАНИЯ

Сомноленция, оглушение, сопор, кома — различные степени угнетения функциональной активности мозга в ответ на глубокую гипогликемию. Диагностика этих состояний осуществляется по общепринятым критериям — сохранности физической и психической активности, способности реагировать на внешние раздражители, способности к восстановлению сознания при побудительной стимуляции.

Во время гипогликемии могут появиться выраженная сонливость, резкая слабость, чувство усталости, тяжести во всем теле, которые сопровождаются вегетативными расстройствами. Создается ложное впечатление, что больные пребывают в ясном сознании, поскольку могут самостоятельно находить и принимать пищу, но впоследствии с трудом воспроизводят происходившие во время приступа события.

Легкое оглушение характеризуется появлением на фоне сохраненного сознания вялости, замедления физической и психической активности, повышения порога восприятия внешних раздражителей, в большей степени психических. Это проявляется задержкой во времени адекватных реакций на обращенную к больному речь. Во время приступа больные выглядят растерянными, взгляд кажется «застывшим», на вопросы отвечают нечетко, односложно, иногда лишь после нескольких повторений, отмечают вязкость мышления, торпидность физических и психических реакций, «застревание» на отдельных мыслях и фразах.

Выраженное оглушение характеризуется более высокой степенью угнетения высших мозговых функций, углублением торпидности психических реакций. Сохраняется способность к выполнению только самых простых команд, иногда после нескольких повторений громким голосом; ответы (лишь на самые простые вопросы) односложны:

«да», «нет». Физическая и психическая истощаемость достигает максимума, о чем свидетельствует снижение (отсутствие) реакции на последующие вопросы и команды при сохранении состояния бодрствования. Выраженное оглушение иногда сочетается с непроизвольной двигательной активностью, чаще рук, в виде некоординированных асимметричных движений, коротких миоклоний, мимических гиперкинезов тонического характера. Иногда возникновению состояния оглушения предшествует короткий период выраженной слабости, вегетативных расстройств или психомоторного возбуждения. При исследовании неврологического статуса во время и после приступа в рефлекторно-двигательной сфере изменений не обнаруживают, ответная реакция на болевые стимулы даже малой модальности сохраняется, но порой значительно замедлена. Иногда отмечают различной выраженности симптомы вегетативной дисфункции — покраснение или побледнение кожных покровов, гипергидроз, тахикардию.

Сонор, как и глубокое (запредельное) оглушение, наблюдается реже; обычно эти состояния кратковременны и быстро трансформируются в гипогликемическую кому.

Умеренная кома [Стадия, по классификации А.Н.Коновалова и соавт. (1982)] характеризуется «непробуждением», отсутствием реакции на внешние раздражители любой модальности. Иногда — при попытке растормозить больного или самопроизвольно — появляются сгибательно-разгибательные движения в конечностях, нередко принимаемые за «эпилептические» судороги. Двигательные реакции отличаются дискоординацией, асимметричностью. Зрачковые рефлексы снижены или сохранены, сухожильные и периостальные рефлексы симметрично оживлены или умеренно снижены, брюшные — снижены или отсутствуют, иногда выявляются двусторонние патологические стопные знаки, защитные рефлексы. Дыхание и сердечно-сосудистая деятельность при этом относительно стабильны.

Глубокая кома (II стадия) с явлениями мышечной атонии и арефлексии, исчезновением корнеальных рефлексов и нарушением витальных функций наблюдается редко—у больных с длительным течением сахарного диабета и угнетением активности контринсулярной системы. Наиболее тяжелые комы, как правило, более продолжительны (6—12—48 ч), отличаются полным отсутствием реакции на внешние раздражители любой модальности, склонностью к мышечной гипотонии и сухожильной гипорефлексии, вялой реакцией зрачков на свет. У таких больных часто выявляют очаговый неврологический дефицит, нарушение когнитивных функций в посткоматозном периоде. По выходе из комы в 50 % случаев остаются грубые неврологические нарушения — глубокие моно- и гемипарезы, мозжечковая атаксия, дизартрия. Полное или частичное восстановление

нарушенных функций происходит в течение от нескольких часов до нескольких суток. Выраженные вегетативные расстройства при гипогликемической коме отсутствуют.

Восстановление сознания у большинства больных происходит немедленно на фоне трансфузии 20—40 % раствора глюкозы в адекватной дозе (в среднем 40—80 мл 40 % раствора глюкозы). Однако возможны случаи, когда концентрация глюкозы в крови достигает нормы или даже повышена, а коматозное состояние не прерывается.

Механизм развития затяжных гипогликемических ком остается до конца неясным. Некоторые исследователи связывают его с развитием труднодоступного для лекарственной коррекции интрацеллюлярного отека нейронов; некоторые авторы указывают на возможность дисгемических расстройств, связанных с компенсаторным изменением концентрации катехоламинов и перераспределением регионарного мозгового кровотока с обкрадыванием стволовых структур во время гипогликемии [Bryan R.M. et al., 1993; Ichord R.N. et al., 1994]. Очевидно, продолжительные комы обусловлены вторичными, индуцированными гипогликемией изменениями в головном мозге и связаны с повреждением активирующих систем стволовых структур мозга.

5.10.4.3. ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Гипогликемические состояния могут сопровождаться не только нарушением сознания, но и расстройствами психической деятельности (сумеречное состояние, психомоторные, аффективные приступы), поэтому необходимо дифференцировать подобные проявления с органическими психическими заболеваниями.

Основным критерием сумеречного состояния является *изменение сознания* с нарушением адекватного восприятия окружающего мира или собственной личности, развитием дезориентации, дереализации, отчужденности. Во время приступа сознание сохраняется, но значительно изменено; отмечается частичная или полная дезориентация в пространстве и времени, больные или не вступают в контакт с окружающими, или их реакции неадекватны; порой в речи отмечаются обильные конфабуляции. Больной как бы замыкается в своем внутреннем мире, не обращая внимания на происходящее вокруг.

Нередким проявлением гипогликемии является *психомоторное возбуждение* различной степени выраженности. При выраженном психомоторном возбуждении появляется обильная психотическая, психоаффективная и гипермоторная симптоматика, которая развивается внезапно, без предвестников у психически здоровых людей; иногда ее появлению предшествует непродолжительный период дисфорических расстройств. Во время пароксизма эти больные чрезвычайно возбуждены, громко кричат, бранятся, угрожают и набрасываются на находящихся поблизости людей, разбрасывают вещи, падают с кровати, активно сопротивляются введению лекарств. Возбуждение иногда

достигает такой силы, что для того, чтобы ввести больному успокаивающие средства или глюкозу, необходимо приложить значительную физическую силу.

Другим эквивалентом гипогликемического пароксизма является *аффективное состояние*. В преобладающем большинстве наблюдений оно проявляется аффектами негативизма, агрессии, злобности, которые в некоторых случаях сопровождаются психомоторным возбуждением. Негативизм и агрессия по отношению к окружающим наиболее ярко проявляются неадекватной реакцией на обращение, замечание, а также при попытке оказать больному медицинскую помощь. Аффекты эйфории, дурашливости, расторможенного поведения наблюдаются значительно реже и по своим проявлениям напоминают состояние легкого опьянения. Негативные аффекты нередко трансформируются в психомоторное возбуждение, эйфорию, сомнолентное состояние. При выраженных проявлениях аффектов в общественных местах больные нередко попадают к психиатрам. Нормализация состояния наступает почти немедленно после введения глюкозы. У большинства сохраняется критическое отношение к приступам; иногда они самостоятельно принимают сладкое при нарастающих явлениях дисфории.

5.10.4.4. ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ПАРОКСИЗМЫ С ГИПЕРКИНЕЗАМИ И СУДОРОГАМИ

Наиболее частая ошибка в диагностике гипогликемических состояний, сопровождающихся моторными феноменами, — объяснение их развития различными формами эпилепсии или органическими поражениями мозга, например опухолью. При этом обращают на себя внимание нетипичность «эпилептических» приступов, необычность течения заболевания, резистентность к противосудорожной терапии, отсутствие данных за очаговое поражение головного мозга.

Подкорковые гиперкинезы в период гипогликемии возникают редко, проявляются внезапно развивающейся несимметричной асинхронной двигательной активностью в конечностях, иногда имитирующей хаотичные или целенаправленные движения, напоминающие подкорковый хореоатетоидный гиперкинез. В начале приступа больные кажутся беспокойными, возбужденными, часто меняют положение, тербят одежду, похлопывают руками. В дальнейшем движения приобретают монотонный, однообразный характер, захватывая мышцы одной или обеих рук, в меньшей степени — лица; движения внешне напоминают произвольные. Сознание во время приступа изменено до степени оглушения; контакт с больным невозможен или значительно ограничен.

Тонические моторные феномены развиваются на фоне прогрессирующего угнетения сознания; чаще всего их появление соответствует началу развития гипогликемической комы, реже возникают на фоне оглушения. В отличие от

эпилептических судороги во время гипогликемии никогда не возникают внезапно, всегда имеет место период «предприступных расстройств» — слабость, кратковременная заторможенность, сонливость. Чаще всего появляется адверсивная судорога глаз и головы с моно- или билатеральным распространением на мышцы рук, значительно реже — ног с формированием тонических судорожных поз Вернике-Манна, децеребрационной ригидности, приведения и сгибания предплечий. Иногда на фоне тонической судороги появляются кратковременные клонические феномены — крупноразмашистый тремор рук и подбородка, короткие миоклонии отдельных мышечных групп; реже — массивные симметричные или односторонние миоклонические судороги, которые быстро затухают и появляются вновь.

Типичные для эпилепсии клонико-тонические судороги с прикусом языка, упусканьем мочи и явлениями гипоксии не характерны, однако могут иметь место. Важной отличительной характеристикой судорожных гипогликемических пароксизмов, позволяющих дифференцировать их с эпилепсией, является высокая продолжительность — от десятков минут до нескольких часов и нечувствительность к антиэпилептической терапии, однако немедленное прекращение после введения достаточного количества глюкозы.

Судороги такого рода в современной эпилептологии определяются как «острые симптоматические приступы». Обозначение «симптоматические» (суть — спровоцированные) противоречит дефиниции эпилепсии, в соответствии с которой эпилепсия представляет собой повторные неспровоцированные приступы, основу которых составляет спонтанная гиперсинхронная активность нейронов мозга. Представленная ниже история болезни демонстрирует типичный пример ятрогенного гиперинсулинизма и его неадекватной интерпретации у больной ИНЗСД.

Больная Т., 1941 года рождения находилась в неврологическом отделении МОНИКИ с 23.12.09 по 15.01.10. Поступила с направительным диагнозом симптоматическая эпилепсия на фоне дисциркуляторной энцефалопатии и сахарного диабета 2 типа.

Заключительный клинический диагноз: Дисциркуляторно-метаболическая энцефалопатия на фоне инсулинопотребного сахарного диабета 2 типа. Стадия субкомпенсации. Ятрогенный гиперинсулинизм (синдром Самоджи) с частыми повторными гипогликемическими состояниями, сопровождающимися спровоцированными судорогами. Артериальная гипертензия III степень, очень высокий риск. ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. Пролиферативная ретинопатия. Дистальная диабетическая сенсо-моторная полинейропатия.

Жалобы и анамнез: Страдает сахарным диабетом около 7 лет, последние 4,5 года получает терапию инсулином суммарной дозой 30-40 ед/сут. Беспокоят повторные эпизоды отключения сознания продолжительностью от 2-5-30 мин. до 6 часов, которые иногда проявляются продолжительными клоническими судорогами, чаще локализованными (подергивания головы и глаз, рук). Первый приступ возник 4 года назад. Был установлен диагноз «Криптогенная эпилепсия». Постоянно принимает противоэпилептическую терапию конвулексом 500 мг 2 раза в день. Приступы к терапии не чувствительны, повторяются преимущественно ночью или в предутренние часы, редко днем, сопровождаются после приступными головными болями и ретроградной амнезией, иногда после приступа судорог возникает уринация.

В неврологическом статусе: Общемозговых и менингеальных симптомов нет. ЧМН: снижение реакции зрачков на конвергенцию и аккомодацию, других расстройств не обнаружено. Положительные рефлекс орального автоматизма. Сухожильная гипорефлексия в ногах. Снижение вибрационной чувствительности стоп и до уровня средней трети голени. Признаки статической атаксии в позе Ромберга. Атактическая походка.

При обследовании в клинических анализах крови и мочи отклонений не обнаружено. В биохимических анализах отмечено повышение уровня холестерина до 6,5 ммоль/л и гликозилированного гемоглобина до 9,1%. При мониторинговании гликемического профиля обнаружено колебание гликемии в течение дня от 2,3-2,5 ммоль/л (в утренние часы) до 9-12-16 ммоль/л (в дневные и вечерние часы). Однократно зафиксирована гликемия 1,8 ммоль/л в 13.00 дня на фоне нормального общего состояния. Уровень инсулина 134 пмоль/л, С-пептида <0,1 нг/мл.

РКТ головного мозга: признаки энцефалопатии с расширением субарахноидальных ликворных пространств. Единичный мелкий очаг пониженной плотности (лакуна) в области подкорковых структур.

ЭЭГ: Дезорганизация фоновой активности медленными волнами с включением низкоамплитудных единичных острых волн, периодически регистрируемы во всех отведениях нерегулярно. Локальной патологической активности и типичных форм эпилептиформной активности не обнаружено.

Тактика терапии: постепенное снижение преимущественно вечерних доз инсулина, отмена конвулекса одномоментно. Антиоксидантная и метаболическая терапия (мексидол, тооктацид, мильгамма). Лечение артериальной гипертензии (эналаприл, эгилон).

Наблюдение за больной в течение 5 месяцев: состояние постепенно улучшилось приступы отсутствуют. Признаки повторяющейся гипогликемии отсутствуют.

Гипогликемические состояния нередко возникают на ранних клинических стадиях недиагностированного СД 2. Основной патогенетический механизм таких расстройств – относительная гиперинсулинемия, обусловленная нарушением чувствительности периферических тканей к инсулину с замедлением его периферического потребления и соответственно нарушением захвата глюкозы инсулинзависимыми тканями. Возникающая при этом гипергликемия по механизму обратной связи индуцирует выброс дополнительных порций инсулина поджелудочной железой, который в свою очередь может привести к развитию кратковременной гипогликемии. Самое частое очевидное нарушение у больных с периферической инсулинорезистентностью – кратковременное расстройство сознания – гипогликемический синкопе. Такие нарушения нередко приводят к диагностике эпилепсии, особенно при возникновении на высоте приступа тонического мышечного напряжения, девиации глазных яблок или уринации.

5.10.4.5. ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ С ПСИХИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

В ряде случаев наблюдаются эпизоды поведения, сходные с амбулаторными автоматизмами больных эпилепсией, которые носят, однако, гипогликемический характер. Подобные состояния возникают обычно в дневные часы, не купируются противосудорожными препаратами, но быстро проходят после введения глюкозы. Клинически они проявляются эпизодами сумеречного сознания, сочетающегося с выполнением целенаправленных действий — какой-либо работы, общения с окружающими, которые в дальнейшем полностью забываются. Описывая проявления гипогликемии у больных сахарным диабетом, В.М.Прихожан (1981) обозначает подобные пароксизмы как «непроизвольные блуждания».

Расстройства сознания, проявляющиеся ретроградной амнезией более или менее продолжительного отрезка времени, в течение которого сохранялась обычная или сниженная активность и общение с окружающими, могут диагностироваться как эпизоды «транзиторной глобальной амнезии» или «декомпенсации дисциркуляторной энцефалопатии», особенно у больных пожилого возраста.

Эпизоды остро возникающей дисфории или психо-моторного возбуждения, возникающие во время гипогликемии, могут приниматься за психотические расстройства или проявления алкогольного опьянения.

Симптомы нейрогликопении весьма разнообразны по своим проявлениям, и именно с этим в немалой степени связано существование большого количества «масок»,

скрывающих Гипогликемические состояния. Несмотря на широкий полиморфизм нервно-психических расстройств, свойственных этим состояниям, все они топически могут быть отнесены к неспецифическим срединным структурам головного мозга — ствола, среднего мозга, гипоталамической области, лимбико-ретикулярного комплекса и др. Это свидетельствует в пользу того, что преимущественным проявлением гипогликемической нейропатии является энцефалопатический симптомокомплекс.

ГЛАВА 6. ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

В соответствии с определением ДН – специфическое для СД осложнение, сопровождающееся клинической симптоматикой или без таковой, характеризующееся поражением периферической и автономной нервной системы, при исключении других этиологических причин (San Antonio Consensus Conference, 1988). То есть, при выявлении признаков нейропатии у больного СД диагноз ДН предполагает прежде всего исключение всех других возможных причин ее развития: аутоиммунных и воспалительных, травматических, метаболических и дефицитарных, паранеопластических, токсических и других.

Вероятность диагноза ДН повышается при наличии диагностированного СД, особенно с неудовлетворительным контролем гликемии в сочетании с другими поздними осложнениями СД (нефропатия, ретинопатия), однако даже это не исключает исключения других возможных причин.

Существует и другая сторона проблемы: при выявлении признаков ПНП у пациента с неустановленным диагнозом СД, необходимо проведение исследований, направленных на его активное выявление. Особенно это актуально при СД 2, при котором метаболические расстройства с поражением нервной системы формируются задолго до манифестации основного заболевания.

Исследование утренней гликемии натощак может оказаться недостаточным. Более информативными методами диагностики являются оральная глюкозотолерантная проба (ОГТТ, сахарная кривая) и исследование содержания в крови гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c} – устойчивый комплекс гема и фрагмента молекулы глюкозы, образующийся при гипергликемии и исчезающий только после распада гемоглобина, период жизни которого составляет около 90 дней).

Для подтверждения нарушения толерантности к глюкозе по рекомендации ВОЗ (1999) используется тест с пероральной нагрузкой глюкозой в дозе 75 г, принятой одновременно (см. табл. 2). Тест позволяет диагностировать заболевание на стадии метаболического синдрома (РНУО).

Исследование гликозилированного гемоглобина является надежным тестом оценки качества метаболического контроля у больных СД, поскольку отражает состояние компенсации углеводного обмена не только на момент исследования, но и в течение последних 3 месяцев. Показатель HbA_{1c} у здорового человека составляет 4,5-6,3%, 6-8,9% - свидетельствует о субкомпенсации СД, более 9% - о декомпенсации СД.

6.1.1. МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ДПНП

P.J.Duck и соавт. (1993) предложили критерии диагностики ДПНП, используемые в настоящее время:

1. Наличие диагностированного СД,
2. Наличие длительной хронической гипергликемии,
3. Признаки дистальной симметричной, преимущественно сенсорной ПНП, наиболее выраженной в нижних конечностях,
4. Исключены другие причины ПНП
5. Признаки системных осложнений СД (ретинопатия, нефропатия и др.).

Ни один из признаков не является абсолютным, однако наличие 2 из 5 критериев повышает вероятность диагноза ДПНП.

Современные подходы к диагностике ДН включают оценку пяти параметров:

1. наличие субъективных клинических симптомов (онемение, боли, парестезии, слабость, зябкость и др.),
2. данные неврологического обследования (объективные признаки повреждения периферических нервов – чувствительные, двигательные, вегетативные),
3. данные количественного сенсорного тестирования,
4. вегетативные тесты,
5. данные электрофизиологических исследований (ЭНМГ, ССВП).

По рекомендации консенсуса American Diabetes Association (San Antonio, 1988) диагноз ДН может быть установлен при наличии как минимум одного из перечисленных выше параметров.

При подозрении на ДН неврологическое исследование включает:

1. Активный расспрос на предмет выявления субъективных симптомов нейропатии,
2. Тщательный осмотр дистальных отделов конечностей
3. Исследование сухожильных рефлексов
4. Исследование чувствительности (тактильной, болевой, вибрационной)
5. Тестирование вегетативных функций
6. Дополнительно проводится исследование ЭНМГ и ССВП.

Особое внимание уделяется *осмотру* стоп, межпальцевых промежутков и кожных покровов конечностей. Признаки нарушения трофики кожных покровов – сухость и истончение кожи голеней, гиперкератоз кожи стоп, изменение цвета (бледность, цианоз), полнокровная венозная сеть на голенях и стопах и др. – свидетельствуют о развивающейся вегетативной недостаточности. Группу риска составляют больные с

изменениями формы стоп, свидетельствующими о возможной остеоартропатии или вследствие иных причин.

Исследование тактильной чувствительности проводится в трех точках (исключая зоны гиперкератоза, изъязвлений, травматических дефектов тканей) на каждой стопе с применением волоскового монофиламента 10 г (рис. 27).



Рисунок 27. Места исследования тактильной чувствительности монофиламентом

Пациент находится в расслабленном состоянии, с закрытыми глазами. Расположенный перпендикулярно по отношению к исследуемой поверхности монофиламент при прикосновении в течение 2 секунд должен слегка прогнуться (Рис. 28).



Рисунок 28. Исследование тактильной чувствительности при помощи волоскового монофиламента

Исследуемый должен сообщить об ощущении прикосновения и его локализации. Прикосновение следует повторять дважды в одной и той же точке, причем одно из прикосновений должно быть ложным, при котором исследующий не прикасается монофиламентом. Тактильная чувствительность не нарушена, если пациент ощущает два из трех прикосновений. Такое исследование выявляет довольно значимые расстройства тактильной чувствительности. Более высокой модальностью обладает исследование монофиламентом 1 г. Альтернативным методом может быть исследование тактильной чувствительности при помощи кусочка рыхлой ваты, которым проводят по тыльной поверхности большого пальца стопы, при отсутствии ощущений ту же процедуру повторяют ватным жгутиком. Отсутствие ощущений в первой пробе свидетельствует о легком расстройстве, во второй – о ее грубом нарушении.

Исследование болевой и температурной чувствительности производится в области кожи тыльной поверхности большого пальца стопы, тыла стопы, внутренней лодыжки, внутренней поверхности голени, колена. Оценка производится при помощи предметов с различной температурой с одинаковой площадью соприкосновения (металлическая и резиновая части неврологического молоточка) или специальным прибором (термический наконечник-Tip-term).

Исследование вибрационной чувствительности. Характерным проявлением ДН является нарушение вибрационной чувствительности, ранее всего выявляемое на коже пальцев ног, тыла стопы, позднее - в области голеностопных и даже коленных суставов. Для измерения используют специальный градуированный камертон (Рис. 29).



Рис. 29. Исследование вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона

Ножка звучащего камертона устанавливается в симметричных точках на кожу в проекции костных выступов в области дорзальной поверхности дистальной фаланги большого пальца стопы и в области внутренней лодыжки и измеряется время ощущения вибрации. За показатель порога вибрационной чувствительности принимается значение, при котором больной перестает ощущать вибрацию. Количественная оценка проводится в баллах градуированного камертона 128 Гц., на браншах которого нанесены деления от 1 до 8. Во время вибрации камертона создается оптическая иллюзия удвоения изображения клинообразных шкал камертона и наложения двух изображений друг на друга. Бальная оценка соответствует точке пересечения двух шкал в момент, когда больной прекращает ощущать вибрацию (на рис. 30 точка пересечения соответствует 4 баллам). В норме оценка превышает 6 баллов, при сенсорной нейропатии составляет 5 баллов и менее, 6 баллов – пограничное значение, не исключающее наличия нейропатии.

Необходимо учитывать, что с возрастом порог вибрационной чувствительности увеличивается. Перед началом исследования следует проводить исследование в области

ключицы, локтя, запястья (обучающее), чтобы пациент знал, каких ощущений следует ожидать.

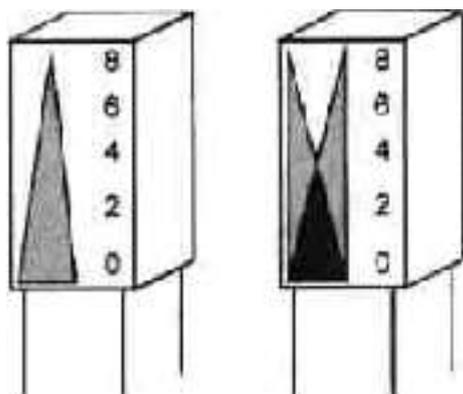


Рис 30. Градуированный камертон 128 Гц. Балльная оценка вибрационной чувствительности (схема)

Для определения степени тяжести периферической полинейропатии проводится *количественная оценка имеющихся расстройств*. Количественная оценка сенсомоторной нейропатии может проводиться в соответствии со шкалой NIS-LL (Neuropathy Impairment Score) или НДС (Нейропатический Дисфункциональный счет), разработанной M.J. Young в 1986 году и рекомендованной исследовательской группой Neurodiab при Европейской Ассоциации по Изучению Диабета, или при помощи других аналогичных шкал. Наибольшее распространение имеет шкала невропатических нарушений NIS-LL, в соответствии с которой оцениваются мышечная сила, рефлексы и чувствительность на каждой ноге в баллах с последующим подсчетом суммарного балла:

Мышечная сила (сгибание и разгибание бедра, в коленном суставе, в голеностопном суставе, пальцев стоп) оценивается следующим образом: 0 — норма, 1 - снижение на 25%, 2 - снижение на 50%, 3 - снижение на 75% (3,25 — движение с развитием усилия, 3,5 — движение без развития усилия, 3,75 — сокращения мышц без движения), 4 — паралич.

Рефлексы (коленный, ахиллов) оцениваются: 0 — норма, 1 — снижение, 2 — отсутствие. Для пациентов в возрасте 50 лет и старше снижение ахиллова рефлекса оценивается как 0, отсутствие ахиллова рефлекса оценивается как 1 балл.

Чувствительность (тактильная, болевая, вибрационная, мышечно-суставная) оценивается: 0 - норма, 1 — снижение, 2 — отсутствие.

Значение суммарного балла >2 означает наличие нейропатии и необходимость клинико-инструментального подтверждения диагноза.

6.1.2. ЭНМГ – ДИАГНОСТИКА

Среди методов функциональной диагностики периферической диабетической нейропатии и, в частности, дистальной ее формы на первом месте по доступности и информативности находится электронейромиография (ЭНМГ).

Снижение скорости проведения импульса по нерву нередко регистрируется в период установления диагноза СД, затем, по мере прогрессирования заболевания, наблюдается прогредиентное ее снижение. Метаболический компонент в патогенезе дефицита скорости проведения несомненен, при улучшении контроля гликемии он регрессирует, не достигая однако нормальных величин.

ЭНМГ является решающим тестом для диагностики “капканных” (туннельных) невропатий. Патогномоничными признаками такого поражения являются замедление скорости проведения импульса по чувствительным волокнам нерва и снижение скорости проведения импульса по двигательным волокнам в дистальном отделе (для срединного нерва - на участке запястье – возвышение большого пальца).

Для диагностики проксимальной атрофии большую информативность представляет игольчатая электромиография. При этом в пораженных мышцах выявляются потенциалы фибрилляций, обнаруживается небольшое изменение амплитуд и длительности потенциалов действия.

Г.П.Рунов и О.В.Занозина [1996] приводят нейрофизиологические стадии изменения нейромоторного аппарата при диабетической полинейропатии:

1) Появление потенциалов фасцикуляций в состоянии покоя и при изменении тонуса. Снижение амплитуды биоактивности при произвольном сокращении в некоторых мышцах дистальных отделов нижних конечностей.

2) Дистальное снижение амплитуды биоактивности мышц. Изменения распространяются на несколько групп мышц дистальных отделов нижних, затем верхних конечностей.

3) При произвольном сокращении появляется урежение частоты потенциалов в нескольких группах мышц.

4) Значительное снижение амплитуды и урежение частоты колебаний, исчезновение потенциалов действия.

Неретин В.Я. и соавт. (1998) провели обследование 230 больных сахарным диабетом, 150 ИЗСД и 80 ИНЗСД. Клинические признаки диабетической нейропатии были обнаружены у 90% обследованных. Снижение скорости проведения импульса по двигательным волокнам не достигало выраженной степени, однако, обнаруживалось даже на субклинической стадии нейропатии (Табл. 35). У больных ИЗСД в возрасте до 40 лет

отмечено более выраженное снижение скорости проведения по длиннику периферических нервов конечностей. Этот феномен можно объяснить преобладанием у них аутоиммунной реактивности и процессов демиелинизации. Более выраженное снижение скорости проведения в проксимальном участке большеберцового нерва, чаще наблюдавшееся у больных ИНЗСД, свидетельствует в пользу нейропатии на соответствующем сегментарном уровне. У трети больных, (преимущественно с ИНЗСД) обнаружены субклинические признаки туннельного синдрома малоберцового нерва.

Табл. 35. Показатели СПМИ в обследованных сегментах нервов в зависимости от типа сахарного диабета и возраста обследуемых

ЭНМГ - параметр	ИЗСД		ИНЗСД	ИЗСД + ИНЗСД
	16-40 лет	41-70 лет	41-70 лет	16-70 лет
Срединный нерв				
РЛ, мс	2,34±0,43	2,32±0,41	3,48±0,56	2,71±0,47
ДС, м/с	45,4±2,2	49,4±0,7	49,7±1,57	49,2±1,79
ПС, м/с	48,8±3,2	53,1±2,9	55,4±3,2	52,4±2,9
ГрСП,%	107,5	107,7	111,3	109,0
Локтевой нерв				
РЛ, мс	1,92±0,31	1,89±0,42	3,03±0,67	2,28±0,67
ДС, м/с	52,4±3,6	53,0±1,2	58,7±3,2	54,7±1,8
ПС, м/с	61,45±7,4	60,8±1,9	58,5±4,5	60,3±3,6
ГрСП,%	117,3	114,8	99,7	110,6
Большеберцовый нерв				
РЛ, мс	2,91±0,31	2,64±0,87	3,79±1,2	2,78±0,68
ДС, м/с	45,2±3,0	47,6±2,5	41,3±1,6*	44,6±2,4
ПС, м/с	44,3±2,03	40,0±2,3	28,7±3,07**	37,7±8,7
ГрСП,%	98,1	84,3	69,3	84,4
Малоберцовый нерв				
РЛ, мс	2,51±0,93	2,71±1,22	5,61±2,20	3,61±1,45
ДС, м/с	39,6±2,3	56,5±5,5	42,5±4,8	46,2±4,9
ПС, м/с	45,7±4,1	45,6±5,8	43,9±2,1	41,1±2,3
ГрСП,%	115,3	80,8	103,4	97,6
Обозначения: РЛ - резидуальная латенция, ДС - СПМИ в дистальном сегменте, ПС - СПМИ в проксимальном сегменте, ГрСП – градиент скорости проведения по длиннику нерва, * - разница с контролем P<0,05, ** - разница с контролем P<0,001				

При проведении локальной ЭМГ передней большеберцовой мышцы прослеживалась тенденция к формированию определенной типологии потенциалов двигательных единиц. Она состояла в появлении пологих удлинённых полифазных и зазубренных потенциалов. Отсутствие пропорционального увеличению длительности нарастания амплитуды потенциалов, их зазубренность можно объяснить сопутствующим миогенным поражением с выпадением функции большого числа мышечных волокон на значительно расширенной территории сохранных мотонейронов. Пологие зазубренные потенциалы с большим постоянством регистрировались при полинейропатии, обусловленной ИНЗСД и были менее выражены по указанным характеристикам и частоте

обнаружения у больных ИЗСД.

Проведение клинико-электронейромиографических сопоставлений показало, что у больных ИЗСД молодого и среднего возраста имеется более выраженное и диффузное снижение скорости проведения по длиннику нерва, чем у лиц старшего возраста, что, с учетом незначительного снижения амплитуд М-ответов, можно объяснить превалированием у них демиелинизирующего процесса. Клинически этот вариант более благоприятен, чем аксональное повреждение и блок проведения, которые проявляются выпадением функций. Наличие очаговой демиелинизации способствовало появлению зон гипервозбудимости, что объясняет наличие крампи и парестезий. У больных ИЗСД в возрасте старше 40 лет клинические и электрофизиологические были не столь выражены, что можно объяснить уменьшением выраженности аутоиммунных процессов с возрастом. У больных ИЗСД по данным электрофизиологических исследований превалировали дистрофические изменения, выразившиеся признаками диффузного аксонального и мотонейронного (с преобладанием на поясничном уровне) повреждения и миогенного поражения.

6.1.3. ДИАГНОСТИКА ХВДП

Диагностика ХВДП у больных СД базируется на клинических, электрофизиологических и лабораторных критериях. Общепринятыми классическими критериями диагноза стали критерии INCAT (European Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Group, 2001):

Клинические критерии:

- Моторная и сенсорная дисфункция, вовлекающая конечности (2 и более), вызывающая значительное ограничение функции рук или ног, нарастающая (или остающаяся стабильной) в течение не менее 2 месяцев.
- Арефлексия или гипорефлексия.

Электрофизиологические критерии (А или В или С):

- А. Парциальный блок проведения или аномальная временная дисперсия проведения как минимум двух нервов (вне зон возможной компрессии) в сочетании со значительным снижением скорости проведения возбуждения, либо удлиннение дистальной латенции, либо отсутствие или значительное удлинение минимальной латенции F-волны как минимум еще в одном нерве.
- В. Отсутствие блока проведения или дисперсии – значительное снижение скорости проведения, либо значительное удлинение дистальной латенции, либо отсутствие или значительное удлинение минимальной латенции F-

волны как минимум еще в одном нерве.

- С. При наличии значительных нейрофизиологических изменений только в двух нервах, признаки демиелинизации нервных волокон при исследовании биоптата нерва.

Лабораторные критерии:

- Белково-клеточная диссоциация в церебро-спинальной жидкости: увеличение уровня белка (более 0,66 г/л) при нормальном или повышенном (менее 10 кл в 1 мкл) цитозе – обнаруживается у большинства больных, однако не является обязательным.

Возможна дополнительная диагностика путем исследования биоптатов, выявляющая демиелинизацию и ремиелинизацию нервных волокон с формированием характерных «луковичных головок», вторичную аксональную дегенерацию. Однако у больных СД эта манипуляция крайне нежелательна в связи с возможными последующими осложнениями, связанными с нарушением процессов регенерации и заживления тканей.

Комплекс исследований должен включать все доступные методы дифференциальной диагностики с другими возможными формами ХВДП: исследование маркеров гепатитов и печеночных проб, исключение ВИЧ - инфекции, парапротеинемии, системного васкулита, проведение онкопоиска.

6.2. ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ

В настоящее время для диагностики ДАН используется ряд тестов для *выявления парасимпатической или симпатической вегетативной недостаточности в кардиоваскулярной системе*. Наиболее объективным и надежным критерием автономной недостаточности в кардиоваскулярной системе является расчетный показатель – циркадный индекс (ЦИ), вычисляемый на основе данных холтеровского мониторирования (ХМ).

Изменение различных параметров ритма сердца в периоды сна и бодрствования лежит в основе циркадных (суточных) ритмов при ХМ. Оцениваются среднесуточные параметры ЧСС, средние значения дневной и ночной ЧСС, определение разницы между дневным и ночным значением RR-интервалов (night/day difference) и расчет циркадного индекса (ЦИ), как отношения средней дневной и средней ночной ЧСС.

У здоровых лиц от 3 лет и выше значение ЦИ не имеет существенных возрастно-половых различий и составляет 1,24 до 1,44 у.е (нормальный циркадный профиль ЧСС). Ригидный ЦП, признаки вегетативной денервации – ЦИ < 1,2. Усиленный ЦП, усиление чувствительности ритма сердца к симпатическим влияниям – ЦИ >1,47. Показательные изменения ЦИ характерны для больных с выраженным нарушением центрального и

вегетативного звена ритма сердца. У больных с диабетом с тотальной вегетопатией, отмечается значительное усиление ригидности циркадного ритма сердца по сравнению с больными диабетом без вегетопатии - 1,12 и 1,24 соответственно. У больных с изолированным поражением парасимпатического звена регуляции отмечается значительное снижение ЦИ с дальнейшим снижением при полной вегетативной блокаде [J.Ong,1993, Л.М.Макаров, 2000].

Исследование variability ритма сердца (BPC). Для кардио-васкулярных проявлений ДАН характерно снижение variability частоты сердечных сокращений. Существует множество методик для анализа BCP, однако стандарты диагностики ДАН, принятые в 1996 г. на совместном заседании Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества электростимуляции и электрофизиологии предусматривают применение следующих:

- методы временного анализа (статистический анализ кардиоинтервалов, вариационная пульсометрия, автокорреляционный анализ сердечного ритма);
- методы частотного анализа (спектральный анализ сердечного ритма);
- нелинейных методов анализа (скатерограмма, энтропия);
- методов математического анализа.

В диагностике кардиоваскулярной ДАН используют измерение скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT. Однако, согласно результатам последнего метанализа, удлинение интервала QT является чувствительным, но недостаточно специфическим маркером кардиоваскулярной ДАН и не может служить основанием для постановки диагноза кардиоваскулярной ДАН, однако этот фактор может служить ценным вспомогательным критерием.

В рутинной клинической практике используется ряд простых и одостаточно информативных тестов по методике D.Ewing D.J, рекомендованной на конференции по проблемам ДН в Сан-Антонио (1988г.) для диагностики ДАН [М.И.Балаболкин и соавт., 2001]. Методика основана на проведении пяти функциональных тестов и определении ЧСС в покое:

1. Тест «глубокое дыхание» основан на учащении под влиянием n Vagus сердечных сокращений на вдохе и урежении на выдохе. Больному задается темп глубокого дыхания с частотой 6 раз в минуту при постоянной записи ЭКГ. Вычисляются коэффициенты дыхательной аритмии, основанные на соотношении ЧСС или R-R кардиоинтервалов во время вдоха (I -inspiratio) и выдоха (E – expiratio): E/I и I-E, где E – сумма максимальных интервалов R-R во время выдоха, I – сумма минимальных R-R интервалов во время вдохов.

2. Тест «R-R 30-15». Тест основан на повышении симпатического тонуса с учащением сердечных сокращений при вставании с последующим его урежением. Производится вычисление отношения кардиоинтервала R-R на 30-м сердечном сокращении к кардиоинтервалу R-R на 15-м сердечном сокращении к с момента начала вставания в ортостатической пробе.
3. Проба Вальсальвы. Тест основан на повышении симпатического тонуса во время форсированного выдоха с последующей компенсаторной брадикардией в период отдыха. Больной осуществляет форсированный выдох в мундштук, соединенный с манометром, поддерживая давление 40 мм.рт.ст. в течение 15 сек., затем свободно дышит (отдых). Вычисляется коэффициент Вальсальвы, представляющий собой отношение максимального кардиоинтервала R-R в первые 20 сек. после пробы к минимальному кардиоинтервалу R-R во время пробы.
4. Ортопроба (тест Шелонга). Тест основан на повышении тонуса симпатического отдела ВНС при переходе из горизонтального положения в вертикальное, что предотвращает падение АД за счет вазоконстрикции. Определяется уровень АД (АД сист.) в положении лежа и на 3-ей мин. после вставания.
5. Проба с изометрической нагрузкой. Тест основан на повышении тонуса симпатического отдела ВНС в ответ на физическую нагрузку. Больному измеряют АД и максимальное значение показателей динамометра для руки. После чего больной в положении сидя в течение 3-х мин. удерживает 30% максимального значения динамометра. АД измеряется на 3-ей мин. теста.

Первые 3 теста предназначены для оценки состояния парасимпатического отдела, 2 последних – симпатического отдела ВНС. Для оценки показателей тестирования используют шкалу, в которой нормальные значения равны 0 баллов, промежуточные – 1 балл, патологические – 2 балла. Суммарный балл оценки по 5 стандартным тестам может колебаться от 0 до 10 баллов. ДАН диагностируется при значении выше 5 баллов. Критерии оценки тестов приведены в табл.36.

Табл.36. Оценка результатов тестирования сегментарных вегетативных аппаратов в кардиоваскулярной системе по методике D.Ewing

Тест	Индексы	Состояние ВНС		
		Норма (0 баллов)	Пограничное значение (1 балл)	Нарушение (2 балла)
Тест Вальсальвы	Индекс Вальсальвы	$\geq 1,21$	1,1 – 1,2	$\leq 1,09$
Глубокое дыхание	E/1	$\geq 1,16$	1,1 – 1,5	$\leq 11,09$
	E-1	≥ 18	15-17	≤ 14
Соотношение 30/15	Индекс 30/15	$\geq 1,04$	1,01 – 1,03	$\leq 1,0$
Тест Шелонга	Индекс Шелонга	≤ 10 мм.рт.ст.	11-29 мм.рт.ст.	≥ 30 мм.рт.ст.

Проба с изометрической нагрузкой	1/3 максимальной силы руки	≥ 16 мм.рт.ст.	11-15 мм.рт.ст.	≤ 10 мм.рт.ст.
----------------------------------	----------------------------	------------------------	--------------------	------------------------

Для диагностики зрачковых нарушений используется ряд методов.

Инфракрасная телевизионная пуриллометрия – количественный метод, позволяющий определить точные размеры зрачка в покое, при реакции на свет и в темноте, что позволяет оценить сохранность вегетативной иннервации зрачка.

Поляроидное фотографирование зрачка с электронной вспышкой – метод, позволяющий оценить состояние симпатической иннервации зрачка на основе определения размеров адаптированного к темноте зрачка по отношению к внешнему диаметру радужки. Недостаточное расширение зрачка свидетельствует о симпатической недостаточности. Метод чувствителен к минимальным изменениям симпатической функции.

Определение времени зрачкового цикла при помощи щелевой лампы. При помощи щелевой лампы узкая полоса света подается через зрачок. В ответ наблюдаются ритмические сокращения и сужение зрачка. Время одного такого цикла (сужение – расширение) у здоровых людей составляет 946 ± 120 мс. Увеличение времени зрачкового цикла говорит о парасимпатической недостаточности.

Исследование чувствительности артериальных барорефлексов позволяет оценить уровень тонуса вагуса и его рефлекторную активность в обеспечении стабильности параметров кровообращения. Существует прямая зависимость между чувствительностью барорецепторов и тонусом вагуса. Активация парасимпатических барорецепторов и нервных окончаний волокон сердца снижает ЧСС и объем сердечного выброса, параллельное ингибирование симпатической активности уменьшает сопротивление периферических сосудов и обеспечивает стабильность АД. Поддерживая электрическую стабильность миокарда, вагус оказывает кардиопротективное воздействие. Снижение активности барорецепторов - значимый фактор риска сердечно-сосудистых катастроф. В исследованиях показано, что чувствительность барорефлексов оказывает влияние на показатели смертности после перенесенного инфаркта миокарда. Существует несколько методов исследования чувствительности сердечно-вагусного барорефлекса: оксфордский метод, метод спонтанных колебаний кровяного давления, метод шейной камеры, метод спектрального анализа.

Исследование ДАН желудочно-кишечного тракта. Простых, надежных, информативных тестов для диагностики вегетативной недостаточности в желудочно-кишечной системе в настоящее время не существует. Существующие методы основаны на изучении моторики ЖКТ, который находится под контролем парасимпатического и

симпатического отделов вегетативной нервной системы. Нарушения моторной функции в виде замедления перистальтики и эвакуации, развивающихся при поражении вагуса изучаются с помощью контрастных и эндоскопических методов исследования желудка и кишечника, электрогастрографии, ультрасонографии. К методам определения состояния парасимпатического эфферентного пути относятся и способы исследования экскреторной функции: определение кислотности желудочного сока, гастрохромоскопия. Недостатками этих методик является их неспецифичность: положительные результаты могут интерпретироваться как вегетативная патология только при исключении всех других явных причин желудочно-кишечных расстройств (инфекция, воспаление, опухоль, спаечная болезнь).

Исследование ДАН в уро-генитальной системе. Эффективные методы диагностики урогенитальной формы ДАН также не разработаны, в связи с чем сегодня используются достаточно сложные исследования: цистоскопия, цистометрия, ультразвуковая сонография, внутривенная пиелография, мониторинг эрекции во время ночного сна, исследование вызванных кожных симпатических потенциалов с поверхности половых органов для оценки функции симпатических нервов. Выявление спермы в моче после полового акта подтверждает наличие ретроградной эякуляции. Актуальной является проблема дифференцированной диагностики психогенной импотенции и импотенции, возникающей при ДАН. При этом важно обращать внимание на особенности дебюта импотенции (психогенные формы возникают внезапно, органические — постепенно) и наличие эрекции во время ночного сна. Сохранность последних подтверждает психогенную природу расстройства. При ДАН содержание в крови гонадотропинов и тестостерона остается нормальным.

6.3. ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Среди методов объективизации нарушений функционального состояния головного мозга электроэнцефалография (ЭЭГ) по доступности и воспроизводимости занимает одно из первых мест. Метод основан на регистрации электрических потенциалов головного мозга.

Каких-либо специфических изменений ЭЭГ, характерных именно для сахарного диабета или гипергликемического состояния, при обследовании больных вне стадии острых дисметаболических расстройств не обнаруживается. Изменения ЭЭГ, выявляемые в этот период, 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.). Важно подчеркнуть диффузный характер изменений ЭЭГ, отсутствие локальности в появлении патологических волн и комплексов. Очаговые изменения, как правило, отсутствуют. Наблюдается снижение реактивности ЭЭГ на функциональные пробы в виде снижения или отсутствия реакции на пробу с открыванием глаз, на фотостимуляцию и гипервентиляцию.

Развитие коматозного состояния (кетацидоз, гиперосмолярность, лактацидоз) характеризуется углублением изменений ЭЭГ. В начальном периоде обнаруживается дезорганизация или исчезновение α -ритма, доминирование низкоамплитудных высокочастотных β -колебаний, на фоне которых появляются θ - и δ -волны амплитудой 50-70 мкВ. По мере углубления коматозного состояния θ - и δ -активность генерализуется, амплитуда этих колебаний повышается до 100-150 мкВ. Наконец θ -активность становится регулярной. Снижение ее амплитуды является весьма неблагоприятным признаком, указывающим на глубокое поражение головного мозга. При гиперосмолярной коме, сопровождающейся грубыми очаговыми поражениями вещества мозга дисметаболического и ишемического характера, возможно появление зон патологической активности или “биоэлектрического молчания”.

Для диагностики гипогликемических состояний у больных сахарным диабетом является практически важным использование ЭЭГ, поскольку во многих случаях проявления нейрогликопении, возникающие при передозировке инсулина или погрешности в питании, ошибочно расцениваются как присоединение второго сопутствующего заболевания - эпилепсии, нарушения мозгового кровообращения, опухоли мозга и др.

Падение уровня глюкозы в крови характеризуется постепенным исчезновением α -ритма с замедлением основной активности фоновой записи. Отмечается усиление или появление высокоамплитудной пароксизмальной генерализованной δ -активности с лобноцентральной акцентацией, нарастание межполушарной асимметрии с возникновением периодического регионального замедления, появление трифазных волн. Трифазные волны, относящиеся к категории специфических паттернов ЭЭГ, состоящие из негативно-позитивно-негативных фаз, наблюдаются при фоновой записи генерализованно, со значительным передним преобладанием. Эти волны не являются специфической “гипогликемической” находкой и обнаруживаются при метаболических энцефалопатиях различного генеза [Deb S., 1995].

У больных в период гипогликемии выявляется периодическое (пароксизмальное) замедление биоэлектрической активности: генерализованное, региональное, ритмическое. Наиболее часто отмечается периодическое ритмическое генерализованное замедление в фоновой записи в ритме θ - δ . Характерно наличие ритмической медленной активности (2,5-4 Гц), высокоамплитудной (150 мкВ и более) с “платообразной” вершиной и лобноцентральный амплитудным акцентом, отсутствие реактивности медленноволновой активности на внешние раздражители. Продолженного замедления (генерализованного или регионального) не наблюдается.

В современной классификации ЭЭГ, принятой международным обществом нейрофизиологов в 1990 году, выделены следующие виды медленноволновой активности: замедление основной активности фоновой записи (1-3 степени); периодическое замедление (генерализованное, региональное, ритмическое); продолженное замедление (генерализованное, региональное). Авторы особо подчеркивали неспецифичность медленноволновой активности при различных заболеваниях и необходимость осторожной интерпретации данных паттернов только в сочетании с клинической симптоматикой. A.Malafosse и соавт. [1994] выделили медленноволновую активность патологическую, условно нормальную и нормальную. К патологической медленноволновой активности может быть отнесено замедление основной активности фоновой записи, а также стойкая асимметричная θ - δ активность, превышающая по амплитуде основную активность фона. Интерпретация условно нормальной медленной активности крайне затруднительна. По мнению большинства нейрофизиологов она не является специфичной для какой-либо патологии и может наблюдаться у здоровых людей. Среди паттернов условно нормальной медленноволновой активности различают центральный θ -ритм частотой 4 - 7 Гц; центральный θ -ритм, носящий синусоидальный характер; срединно-височная медленноволновая активность 5-7 Гц, носящая мономорфный синусоидальный низкоамплитудный характер. Интерпретация данных условно нормальных паттернов возможна исключительно в сочетании с клиническими признаками заболевания. К данным паттернам относятся: генерализованная θ - δ -активность при гипервентиляции; θ -активность в затылочных отведениях у подростков, а также высокоамплитудный ритм частоты 6 Гц в лобно-центральных отведениях, возникающий в период сонливости (при сохранности основной активности фона).

Типичных форм эпилептиформной активности во время гипогликемии не наблюдается. Характерной является моментальная реакция ЭЭГ на внутривенное введение глюкозы с восстановлением α -ритма и значительной редукцией пароксизмальной медленноволновой активности.

Исследование соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) используется для объективизации диагноза энцефалопатии. ССВП - неинвазивный метод, позволяющий регистрировать электрические потенциалы от любых образований нервной системы независимо от глубины их расположения (от спинного мозга до различных отделов коры), что позволяет получить представление об уровне поражения нервной системы, проанализировать патофизиологические механизмы нарушения функции. Сущность исследования заключается в регистрации потенциалов от различных областей мозга, возникающих в ответ на электрическую стимуляцию периферических нервов [Зенков Л.Р. и Ронкин М.А., 1991]. У больных сахарным диабетом не обнаруживается каких-либо специфических изменений ССВП, наблюдается нарастание их латентных периодов, снижение амплитуды и исчезновение ранних компонентов.

Нейропсихологическое обследование - высокоинформативный метод обследования, позволяющий выявить субклинически протекающую энцефалопатию. В зависимости от цели обследования используют различный набор методик.

Корректирующая проба Бурдона – нейропсихологический тест, позволяющий исследовать степень концентрации и устойчивость внимания. Исследование проводится с помощью специальных бланков с рядами расположенных в случайном порядке букв. Испытуемый в течение 10 минут просматривает ряды и вычеркивает определенные буквы. Результаты оцениваются по количеству допущенных ошибок и просмотренных рядов за 1 минуту. Для удобства оценки вычерчиваются "кривые внимания" (ось абсцисс - минуты, ось ординат - количество ошибок).

Проба на выполнение серийных счетных операций выполняется для оценки уровня произвольного внимания и сохранности интеллектуальной деятельности (счета) по способности длительно удерживать задание и четкости его выполнения. Больному предлагается последовательно выполнять счет: 100-1, 100-2,...100-11 и т.д. [Хомская Е.Д., 1987].

Проба на запоминание серии из 10 слов с непосредственным и отсроченным воспроизведением (по методике А.Р.Лурия) используется для оценки способности запечатления, удержания и воспроизведения информации, характеризует характер нарушения мнестической деятельности (в большей степени кратковременную память). Больному предлагается для запоминания 10 абстрактных слов, количество удержанных элементов ряда после каждого предъявления отмечается на графике с вычерчиванием "кривых запоминания". Проба дополняется исследованием на влияния на процесс удержания следов побочных воздействий мнестической деятельностью другого характера (запоминания другого ряда слов).

Использование перечисленных и других тестов (в частности, в последнее время широкое распространение получили автоматизированные компьютерные программы) позволяют объективизировать снижение памяти и внимания, психопатологические изменения, выраженность которых коррелирует со степенью дисметаболических нарушений.

6.3. ДИАГНОСТИКА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ

Диагностика цереброваскулярных нарушений у больных сахарным диабетом строится на использовании классических приемов неврологического обследования и современных методов объективизации состояния мозгового кровотока и метаболизма.

Наибольшую сложность для диагностики инсульта представляет внезапно развившееся у больного диабетом коматозное состояние, поскольку приходится дифференцировать апоплексическую кому от вызванной острой декомпенсации метаболизма. Правильной постановке диагноза служит обнаружение у больного в бессознательном состоянии очаговых знаков.

Осмотр начинают с исследования состояния зрачковых реакций и положения глазных яблок. Выраженная анизокория с отсутствием или резким угнетением реакции зрачка на свет позволяет заподозрить сдавление глазодвигательного нерва на стороне мидриаза объемным образованием (например, внутримозговой гематомой, субдуральной гематомой). При ишемическом инсульте такое проявление наблюдается редко, возникает не ранее 3-4 дня от момента развития инфаркта мозга, в период наибольшего нарастания отека мозга, и является неблагоприятным прогностическим фактором. Симметрично узкие или средней величины зрачки, не реагирующие на свет, обнаруживаются при верхнестволовом синдроме. На эту же локализацию процесса могут указывать «маятникообразные» или «плавающие» движения глазных яблок. Обнаружение синдрома Горнера (птоз, миоз, энофтальм) на стороне, противоположной парализованным конечностям, с большой долей достоверности позволяет предполагать патологию внутренней сонной артерии, например – тромбоз.

В том случае, если у больного оба глазные яблока отведены в одну сторону, речь идет о параличе взора, при этом для топической диагностики локализации инсульта служит простое правило. Поражение коркового центра взора приводит к повороту глаз в сторону здоровых конечностей («глаза смотрят на очаг»), тогда как при страдании мостового центра взора «глаза смотрят на парализованные конечности». Одновременное разностояние глазных яблок по вертикали и горизонтали (синдром Гертвига-Мажанди) указывает на поражение мозжечка.

При осмотре удастся выявить асимметрию мышц лица: опущение угла рта, симптом «паруса щеки» или «курения трубки», пассивно приподнятое веко опускается медленнее на стороне паралича.

У больного в коматозном состоянии активные движения в конечностях отсутствуют, поэтому для выявления гемиплегии используют специальные приемы. Исследование тонуса позволяет обнаружить резкую гипотонию парализованных мышц. При пассивном поднятии обеих рук больного на стороне паралича отпущенная конечность опускается быстрее. Вследствие снижения тонуса нога, согнутая в тазобедренном и коленном суставах отклоняется кнаружи, бедро кажется «распластанным» по постели, а стопа ротирована кнаружи.

Наличие односторонних разгибательных стопных знаков (симптомы Бабинского, Чаддока, Оппенгейма, Редлиха и др.), выражающихся в экстензии большого пальца в ответ на штриховое раздражение кожи подошвы или тыла стопы, передней или задней поверхностей голени, является ранним проявлением гемиплегии.

Характерно появление защитного рефлекса в виде тройного сгибания ноги в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах в ответ на ноцицептивное раздражение. При этом реакция на укол может быть снижена или отсутствовать.

В настоящее время в диагностике цереброваскулярных расстройств ведущее место занимают методы неинвазивной визуализации головного мозга, экстра- и интракраниальных сосудов.

Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) получила наибольшее распространение. Значимость метода определяется возможностью быстрого и безопасного для больного получения информации о состоянии кровотока по магистральным артериям головы и шеи. УЗДГ основана на регистрации изменений частоты ультразвука, отражающегося от движущегося в сосуде потока эритроцитов, и позволяет количественно измерять мозговой кровоток. Метод позволяет обнаружить стенозы (сужения) сонных и позвоночных артерий, определить диаметр сосудов, сохранность путей коллатерального кровотока. Учитывая простоту и доступность, УЗДГ может быть использована в качестве скринингового для оценки изменений магистральных артерий и выявления факторов риска цереброваскулярных заболеваний [Bornstein N.M. и соавт., 1988, Norris J.W. и соавт., 1991]. Гемодинамически значимые нарушения кровотока по сонным артериям, вызывающие изменения скорости потока крови в месте стеноза, проксимальнее и дистальнее него, выявляются при УЗДГ с высокой достоверностью, при этом точность диагностики сравнима с ангиографией. Немаловажным достоинством является возможность оценки адекватности коллатерального кровообращения при использовании

компрессионных проб для кратковременного выключения кровотока по непораженным магистральным артериям шеи и ветвям наружной сонной артерии на лице [Hennerici M., 1990].

Транскраниальная доплерография (ТКД), метод ультразвукового исследования интракраниальных сосудов, был разработан R. Aaslid и соавт. в 1982 г. С помощью ТКД можно исследовать кровотоки в артериях, формирующих виллизиев круг: в интракраниальном отделе внутренней сонной, передней, средней и задней мозговых, передней и задних соединительных артериях. Основные типы поражений крупных внутричерепных сосудов, которые могут быть диагностированы по результатам ТКД - окклюзии, гемодинамически значимые стенозы, церебральный вазоспазм, артериовенозные мальформации. Следует подчеркнуть, что изолированное поражение интракраниальных артерий мозга составляет менее 20% в структуре причин цереброваскулярной патологии, значительно чаще встречаются комбинированные поражения брахиоцефальных ветвей аорты (магистральных артерий головы) и интракраниальных сосудов, причем «лестничная» многоуровневая локализация окклюдированных поражений создает наибольший риск нарушения мозговой гемодинамики [Grolimund P. и соавт., 1987].

Ценным методом диагностики является **объемное сканирование**, позволяющее увидеть экстракраниальный отрезок сосуда, состояние его стенки, величину и характер структуры атеросклеротических бляшек, характеристики потока крови в артериях. Возможности обследования общей и внутренней сонной артерий ультразвуковыми методами выше, чем позвоночной. Следует отметить также, что информативность всех перечисленных методик в значительной степени зависит от опыта обследующего.

Использование ультразвуковых методов обследования сосудистой системы головного мозга позволило значительно повысить качество диагностики цереброваскулярных заболеваний. Однако и в условиях отсутствия возможности инструментальных исследований могут быть использованы простейшие диагностические тесты, которые позволяют ориентировочно оценить кровотоки по магистральным артериям головы. К таким тестам относится измерение показателей артериального давления на обеих руках, разница которых у здорового человека не превышает 10 мм рт. ст. (точность измерения шкалы тонометра). Отличие большей величины может свидетельствовать о наличии окклюдированного процесса в брахиоцефальных ветвях аорты, в частности - в подключичных артериях, что имеет важное значение в диагностике причин нарушения кровообращения в вертебробазилярном бассейне.

Ценную информацию о состоянии кровотока по брахиоцефальным артериям дает **пальпаторное исследование пульса на лицевых, височных и лучевых артериях**, при этом критериями оценки являются сила и симметричность пульса. Пальпаторная оценка пульса лежит в основе функциональных проб для оценки кровотока по подключичным артериям: Эдсона (поднятие руки с одновременным наклоном головы в сторону), Итона (поворот головы в сторону с одновременным глубоким вдохом), Райта (заведение рук за голову). Косвенным признаком сдавления подключичной артерии и развития нарушения кровотока по позвоночным артериям является асимметрия или исчезновение пульсации на одной из лучевых артерий.

В последние годы для диагностики цереброваскулярных заболеваний широко используется **рентгеновская компьютерная томография (РКТ)**, которая является высокоинформативным методом нейровизуализации, позволяющим отчетливо выявить состояние серого и белого вещества головного мозга, желудочковой системы, цистернальных пространств, оценить выраженность отека мозга.

Недостатками РКТ, ограничивающими ее использование, являются: лучевая нагрузка на больного в процессе исследования, появление артефактов при отображении областей мозга, граничащих с костной тканью, возможность получения изображения только в поперечной плоскости, недоступность визуализации сосудов мозга без дополнительных инвазивных процедур. Следует помнить, что этот метод исследования имеет высокую диагностическую точность при опухолях головного мозга, тогда как при цереброваскулярной патологии очевидным преимуществом перед ним обладает **магнитно-резонансная томография (МРТ)**.

В отличие от других методов нейровизуализации МРТ позволяет распознать очаг ишемического инсульта через 1 час после его возникновения. На T2-взвешенных изображениях ишемический очаг вследствие возникновения цитотоксического отека выглядит как зона повышенной интенсивности сигнала, на T1-взвешенных изображениях интенсивность сигнала от очага понижена. Четко выявляется смещение желудочковой системы, сдавление борозд вследствие отека. При благоприятном течении инсульта обследование в динамике позволяет выявить, как зона поражения мозгового вещества уменьшается в размерах, приобретает четкие контуры.

МРТ диагностика кровоизлияния в мозг основана на парамагнитных свойствах продуктов окисленного гемоглобина, поскольку по мере превращения его в метгемоглобин интенсивность сигнала от внутримозговой гематомы возрастает. Зона кровоизлияния проявляется в первые сутки как область пониженного сигнала на T2-взвешенных изображениях на фоне отека вещества и смещения срединных структур

головного мозга. К середине первой недели заболевания гипоинтенсивность сигнала сменяется гиперинтенсивностью.

Высокоинформативным методом диагностики патологии магистральных сосудов головы и интракраниальных артерий является *магнитно-резонансная ангиография (МРА)*. Это исследование позволяет объективизировать наличие патологической извитости и петлеобразования сосудов шеи (внутренней сонной или позвоночной артерий), которые нередко обнаруживаются у больных артериальными гипертониями и могут служить дополнительным фактором нарушения мозговой гемодинамики у больных сахарным диабетом. Стеноз или окклюзия сосуда выявляются на МРА в виде краевого дефекта или обрыва сигнала от артерии в случае полного прекращения кровотока [Беличенко О.И. и соавт., 1998] (Рис. 12).

МРА незаменима при исследовании интракраниальных сосудов. Метод позволяет осуществить неинвазивную визуализацию всех основных артерий головного мозга (внутренней сонной, передней и средней мозговых, позвоночных, основной, задних мозговых), определить их проходимость, наличие окклюзий или стенозов, выраженность вазоспазма, функционирование артерий виллизиева круга (Рис. 13, 14).

Для диагностики дисциркуляторно-метаболической энцефалопатии используются:

Ультразвуковые методы исследования сосудов мозга: ультрозвуковая доплерография, дуплексное и триплексное сканирование брахио-цефальных артерий, транскраниальная доплерография;

КТ и МРТ головного мозга для объективизации признаков ангиоэнцефалопатии, к которым относятся: диффузные атрофические изменения в сочетании с заместительной гидроцефалией, постинсультные кистозно-глиозные изменения или очаги ишемии, лакуны, лейкоареоз;

МРА;

Исследование содержания холестерина, липопротеидов и триглицеридов в сыворотке крови с определением индекса атерогенности;

Исследование показателей свертываемости крови и показателя МНО (международное нормализованное отношение).

Комплексное обследование с использованием современных методов неинвазивной визуализации позволяют в большинстве случаев обнаружить патологию сосудов головы и шеи и, при необходимости, назначить адекватную лекарственную терапию. Трудно переоценить высокую ценность подобных исследований при патологии магистральных артерий, требующей проведения реконструктивных оперативных вмешательств.

6.4 ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Неправильное поведение больных является основным фактором, способствующим развитию острых метаболических нарушений, поэтому сбор анамнеза должен быть направлен на выявление этих возможных факторов. Необходимо выяснить у больного не пропускал ли он или отменял самовольно инъекции инсулина (в том числе с суицидальными намерениями), достаточен ли был самоконтроль за гликемией, соблюдал ли правила изменения дозы инсулина при интеркуррентных заболеваниях (так, при повышении температуры тела свыше $37,5^{\circ}\text{C}$ потребность в инсулине возрастает на 25% на каждый градус).

Наиболее частыми симптомами декомпенсации обмена веществ и развивающегося кетоацидоза являются сухость кожи и слизистых оболочек, полиурия, жажда, адинамия, слабость, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, заторможенность. Позже возникают нарушение сознания, нарастающее по выраженности от обнубиляции до сопора, а при отсутствии адекватной терапии развиваются зрительные нарушения, дыхание Куссмауля и, наконец, кома. На диспептические расстройства у больных сахарным диабетом следует обращать особое внимание. Появление одного или нескольких симптомов диспепсии (тошнота, рвота, боли в животе) у таких больных должны насторожить в отношении возможности декомпенсации обмена веществ. Проявления кетоацидоза нередко имитируют симптомы "острого живота", такие как напряжение и болезненность брюшной стенки, уменьшение или исчезновение перистальтических шумов, а иногда отмечается повышение активности амилазы крови и лейкоцитоз. Поэтому неукоснительным правилом является определение уровня глюкозы в крови и ацетонурии у всех больных сахарным диабетом с симптомами "острого живота" или диспепсией. Врачу любой специальности следует помнить правило: необходимо измерять уровень гликемии у каждого больного в бессознательном состоянии, что значительно снижает вероятность грубых диагностических ошибок.

Мы неоднократно наблюдали пациентов в коматозном состоянии, которым выставлялся диагноз "острое нарушение мозгового кровообращения", "алкогольная кома", "травма головного мозга", "уремическая кома", "печеночная кома", "менингит", "энцефалит", в то время как развитие коматозного состояния у них объяснялось острой декомпенсацией обмена веществ на фоне гипер- или гипогликемии.

Лабораторная диагностика кетоацидоза основана на определении уровня глюкозы в крови и кетоновых тел в моче или сыворотке. В настоящее время 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 высокий уровень гликемии (16 – 17 ммоль/л и выше) и кетоновые тела в моче или сыворотке (от ++ до +++).

Гиперосмолярная (неацидотическая) кома встречается примерно в 10 раз реже, чем кетоацидотическая. Отличительной особенностью этого вида декомпенсации метаболизма при сахарном диабете являются резко выраженная гипергликемия (до 55,5 ммоль/л и более), гиперосмолярность, дегидратация, нарушение сознания, отсутствие кетоацидоза. Гиперосмолярная диабетическая кома в основном развивается у больных старшего возраста, причем значительно чаще – у страдающих ИНЗСД.

Для диагностики гиперосмолярных состояний решающим методом является определение осмолярности крови. Нормальное значение осмолярности крови – 285-295 мосмоль/л. Этот показатель рассчитывают по следующей формуле:

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

Концентрацию мочевины и белка можно не учитывать, поскольку эти составляющие слабо влияют на итоговый показатель, в то время как решающее влияние на него оказывают степень гипернатриемии и гипергликемии.

Глава 7. ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Лечение диабетической нейропатии должно быть комплексным и проводиться совместными усилиями терапевтов, эндокринологов и неврологов. Залогом успеха является достижение постоянной нормогликемии, что играет одну из центральных ролей в снижении риска развития сосудистых осложнений, особенно микроангиопатий. Об этом свидетельствуют результаты 20-летнего исследования UKPDS у больных СД II типа, результаты которого продемонстрировали, что снижение уровня гликозилированного гемоглобина $< 7,0\%$ на 1% уменьшает риск микрососудистых осложнений на 35% , а общий риск всех осложнений - на 25% , приводит к сокращению смертности от осложнений на 25% [Weir C.J. et al., 1997].

Однако, достижение постоянной компенсации СД – условие необходимое, но не достаточное для лечения и и предупреждения ДН. При ИЗСД такое утверждение имеет особое значение, поскольку тканевые и обменные нарушения при этом заболевании генетически детерминированы и сохраняются постоянно. Даже в условиях нормогликемии диабетическая нейропатия продолжает развиваться «по собственным законам». Многолетние исследования показали, что жесткий контроль глюкозы в крови со снижением уровня гликированного гемоглобина HbA1c ниже 8% (показатель, отражающий отсутствие эпизодов гипергликемии) не приводил к значимому снижению количества поздних осложнений и степени их выраженности, но существенно увеличивал риск развития гипогликемических состояний. Аналогичные наблюдения у больных ИНЗСД описывают J.Bermin и P.Valensi (1996).

Основными составляющими лечения диабетической нейропатии являются вазоактивная и метаболическая терапия.

7.1. ВАЗОАКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Вазоактивная терапия предполагает коррекцию проявлений как микроангиопатии, так и макроангиопатии, в том числе артериальной гипертензии, коагулопатии и дислипидемии. Спектр фармакологических средств вазоактивного действия, которые могут быть использованы для лечения диабетической нейропатии, широк. В приведенной ниже классификации препараты разделены по принципу места приложения их действия.

7.1.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ВАЗОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Все вазоактивные средства быть классифицированы по месту приложения действия следующим образом [В.Н Шток, 1995]:

1. **Стволовые сосудодвигательные центры:** агонисты пресинаптических α -2-адренорецепторов, симпатолитики, β -адреноблокаторы.
2. **Вегетативные ганглии:** ганглиоблокаторы.
3. **Нервно-гладкомышечное соединение:** симпатолитики, α -1-адреноблокаторы, β -адреноблокаторы.
4. **Гладкие мышцы сосудов:**

- адренергические рецепторы: α -1-адреноблокаторы, α -1- и α -2-адреноблокаторы, β -адреноблокаторы;
- серотонинергические рецепторы: антагонисты серотонина;
- аденилатциклаза гладкомышечной клетки: активаторы аденилатциклазы;
- фосфодиэстераза гладкомышечной клетки: ингибиторы ФДЭ;
- мембранные каналы и депо Ca^{2+} гладкой мышцы: антагонисты кальция.

Факторы гуморальной регуляции сосудистого тонуса:

- калликреин-кининовая система (ККС): ингибиторы ККС;
- ренин-ангиотензин-альдостероновая система: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

6. Простагландины:

- препараты простагландина E1.
- Ингибиторы высвобождения простагландинов: глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты

7. Эндотелий сосудов: эндотелиопротекторы.

8. Факторы крови, взаимодействующие с эндотелием сосудов:

- Действующие на тромбоциты:
 - Антиагреганты
 - Нестероидные противовоспалительные препараты
 - Активаторы аденилатциклазы
 - Ингибиторы фосфодиэстеразы
- Действующие на липопротеиды:

Гиполипидемические средства

- Препараты, угнетающие синтез холестерина в печени
- Препараты, влияющие на синтез и перераспределение липидов
- Препараты, активирующие липопротеинлипазу
- Препараты, угнетающие всасывание холестерина и желчных кислот в кишечнике
- Препараты с комплексным действием

Ингибиторы ПОЛ

9. Физико-химические свойства крови:

- Диуретики

- Препараты для гемодилуции

10. Препараты с другим механизмом действия.

Большинство из перечисленных выше групп лекарственных веществ оказывает более или менее выраженное влияние на показатели артериального давления, однако в качестве гипотензивных препаратов используются в настоящее время лишь некоторые из них.

7.1.2. ПРЕПАРАТЫ АНТИАГРЕГАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ

У больных СД важнейшей составляющей профилактики развития сердечнососудистых заболеваний является антитромбоцитарная терапия. Метаанализ 287 многоцентровых исследований с участием 212 тыс. пациентов, в том числе страдающих СД, показал, что применение антитромбоцитарных препаратов позволяет снизить риск развития инсульта, инфаркта миокарда, смерти от сердечнососудистых заболеваний на 22%. При этом риск развития инсульта, не приводящего к фатальным последствиям, снижается на 25% [Antithrombotic Trialists Collaboration, 2002].

В неврологической практике для длительного лечения и профилактики микроциркуляторных нарушений применяют ацетилсалициловую кислоту (аспирин) в дозе 100— 300 мг/сут. Основным механизмом действия вещества является инактивация фермента циклооксигеназы, нарушающей синтез простагландинов, простациклинов и вызывающей необратимое нарушение продукции тромбосана А₂ в тромбоцитах с торможением их способности к агрегации. Терапия аспирином с успехом используется у больных дисциркуляторной энцефалопатией, особенно при повторных преходящих нарушениях мозгового кровообращения и повышенном риске тромбоэмболического инсульта [Шток В.Н., 1995]. Противопоказаниями к ее проведению являются язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, кровоточивость различного генеза, бронхиальная астма, беременность, повышенная чувствительность к салицилатам, синдром дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Недопустим одновременный прием ацетилсалициловой кислоты с антикоагулянтами прямого или непрямого действия.

Наибольшее количество исследований посвященных изучению эффективности антитромботической терапии в профилактике ЦВЗ у больных СД связано с аспирином. Показано, что аспирин в дозе 81-325 мг в сутки является препаратом первого выбора у больных СД. Исходя из анализа результатов этих исследований, Американская диабетическая ассоциация предлагает всем больным СД при наличии клинических

признаков макроангиопатий назначать аспирин [Aspirin Therapy in diabetes. American diabetes association, 2002].

Учитывая широкий спектр противопоказаний аспирана, возникла необходимость подбора других препаратов с антиагрегантной активностью. Отмечено положительное действие курантила, компламина, стугерона, но наилучшие результаты отмечены при применении пентоксифиллина (трентал, флекситал).

Трентал (пентоксифиллин) занимает одно из первых мест среди препаратов, улучшающих мозговую гемодинамику, используемых для профилактики инсульта, хронических цереброваскулярных расстройств и нарушений микроциркуляции. Основное действие этого препарата заключается в нормализации кровотока на капиллярном уровне за счет снижения агрегации форменных элементов крови, понижения ее вязкости и повышения способности мембран эритроцитов к деформации (т.е. изменению формы в соответствии с калибром капилляра). Вследствие устранения турбулентных потоков в области атеросклеротических сужений и умеренного сосудорасширяющего действия при применении препаратов пентоксифиллина одновременно улучшается кровоток по сосудам среднего и крупного калибра. Трентал является наиболее эффективным лекарственным средством при лечении ряда заболеваний периферической нервной системы, таких как невропатия слухового нерва, атрофия зрительного нерва, ангиотрофневрозы. Пролонгированные формы пентоксифиллина (**трентал-400**, **Вазонит-600**) обладают рядом преимуществ: их использование позволяет уменьшить число приемов (назначают двукратно в течение суток), создать длительное и более равномерное насыщение препаратом, предупредить ночные нарушения церебральной гемодинамики, и наконец он лучше переносится больными. Внутривенное капельное введение пентоксифиллина на физиологическом растворе в сочетании с реополиглюкином способствует нормализации реологических свойств крови (деагрегация сладжированных эритроцитов, гемодилюция, снижение гематокрита и вязкости крови), улучшает микроциркуляцию, способствует выведению продуктов метаболизма и токсинов, увеличению объема циркулирующей жидкости и нормализации диуреза.

Тиклопидин тормозит агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, коллагеном, арахидоновой кислотой, адреналином, серотонином и плазменным фактором агрегации тромбоцитов, не оказывая влияния на агрегацию, вызванную простагландином G₂. Он воздействует как на первую, обратимую, так и на вторую — необратимую стадии агрегации тромбоцитов, усиливая деагрегацию тромбоцитарного тромба. Эти эффекты тиклида проявляются уже через 24—48 ч после первого приема препарата, достигают

максимума через 3—6 сут от начала лечения и исчезают через 4—8 сут после отмены препарата.

Механизм формирования тромба схематически может быть представлен следующим образом. На мембранах тромбоцитов располагаются рецепторы для веществ, способных инициировать агрегацию этих клеток (для АДФ, тромбина, фибриногена, коллагена), при взаимодействии которых с рецептором начинается первая, обратимая фаза агрегации. Далее из тромбоцитов высвобождаются ионы кальция, активирующие фосфолипазу, которая в свою очередь вызывает выделение арахидоновой кислоты, превращающейся в тромбоксан А₂, с этого момента начинается вторая, необратимая, фаза агрегации тромбоцитов. Тромбоксан А₂ активизирует окружающие тромбоциты и дальнейшее высвобождение ионов кальция, в результате процесс развивается как «снежный ком». Конечным этапом тромбообразования является формирование при участии ионов кальция мостиков из молекул фибриногена между молекулами расположенных на поверхности тромбоцитов гликопротеидов IIIa и IIIb.

Если аспирин, подавляя синтез тромбоксана А₂, тормозит вторую фазу агрегации, а на конечный этап (образование фибринных мостиков) воздействуют лишь моноклональные антитела к гликопротеидам и пептиды-дезинтегрины, то тиклид подавляет агрегацию тромбоцитов на всех стадиях процесса: снижает их адгезивные свойства, уменьшает агрегацию и препятствует образованию фибриновых мостиков [Verstraete M., Zoldhelyi P., 1995].

В последние годы все большее внимание как фактору риска кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний придается курению, поскольку установлено, что непосредственно после курения ускоряется процесс внутрисосудистого тромбообразования. Известно, что способность тромбоцитов к адгезии на коллагеновых волокнах у курильщиков существенно выше, чем у некурящих. Это приводит к более быстрому росту тромба на тех участках артерий, где коллагеновые волокна обнажены, т.е. в области атеросклеротических бляшек, и прогрессирующему стенозированию просвета сосуда. Доказано, что клопидогрел, аналог тиклида, обладает способностью снижать адгезию тромбоцитов и замедлять рост тромба, нормализуя состояние реологических свойств крови курильщиков [Roald H.E., Sakariassen K.S., 1995]. Было обнаружено, что тиклид в отличие от аспирина предупреждает тромбообразование вследствие повреждения эндотелия (наиболее распространенная причина тромбоза сосудов малого калибра), подавляя агрегацию тромбоцитов, инициируемую арахидоновой кислотой и АДФ [Terashita Z. et al., 1995]. Выявлено отчетливое превентивное действие тиклида в отношении тромбогенеза в микроваскулярном русле, значительно превосходящее

действие аспирина, и показано, что применение комбинации тиклида с аспирином не более результативно, чем монотерапия тиклидом [Basile A.P. et al., 1995]. Эти свойства тиклида ставят его на одно из первых мест в ряду препаратов, используемых для лечения и профилактики нарушений мозгового кровообращения, в том числе у больных сахарным диабетом. Наличие сахарного диабета, гиперлипидемия и гиперкоагуляция среди факторов риска развития инсульта занимают первое место.

Многочисленные исследования последних лет показывают, что тиклид является наиболее эффективным препаратом для вторичной профилактики ишемического инсульта в сравнении с аспирином и дипиридамолом. Применение антикоагулянтов непрямого действия оказывает предупредительный эффект лишь у больных с высоким риском кардиоэмболического инсульта. R.G.Hart и соавт. (1995) сообщают, что в штате Техас с населением 16 млн жителей ежегодно регистрируется более 30 тыс. инсультов, причем профилактическая терапия тиклидом и аспирином снизила число инсультов на 25 %.

Существенная роль в патогенезе инфаркта мозга принадлежит активации тромбоцитов (повышение их способности к адгезии и агрегации), поэтому вопрос о применении антиагрегантов в острой фазе инсульта является практически важным. T.Iwamoto и соавт. (1995), D.M.Lutowski и соавт. (1995) считают оправданным применение тиклида для лечения инсульта, отмечая также целесообразность его применения по окончании острого периода.

Практически важен вопрос о взаимодействии тиклида с другими лекарственными препаратами. Установлено, что он ингибирует метаболизм препаратов системой энзимов цитохром Р-450 печени, что доказано для аспирина и теофиллина. Обнаружено, что совместное применение с тиклидом непрямого антикоагулянта варфарина приводит к повышению концентрации последнего в крови, однако у большинства пациентов этот эффект выражен незначительно [Gidal B.E. et al., 1995].

Можно рекомендовать использование тиклида для профилактики инсульта у лиц, перенесших ТИА, во время которых отмечалось развитие грубой очаговой неврологической симптоматики, нередко свидетельствующей о наличии окклюзирующих процессов в области магистральных артерий головы и шеи. Применение тиклида показано больным, имеющим субклинические формы критических стенозов брахиоцефальных артерий, а также перенесшим малый инсульт. Следует помнить, что терапия тиклидом относится к разряду непрерывных, а не курсовых методов лечения.

Спектр клинического применения тиклида не исчерпывается его использованием при диабетической нейропатии и нарушениях мозгового кровообращения. Препарат высокоэффективен при лечении диабетической ангиопатии: 4—6-недельный прием

приводит к улучшению микроциркуляции, уменьшению процесса сладжирования эритроцитов, снижению количества внутрисосудистых эритроцитарных агрегатов, геморрагии и участков ишемии, что улучшает течение нейропатии, ретинопатии и нефропатии [Бокарев И.Н. и др., 1993].

Заслуживают внимания данные CAPRIE - одного из наиболее крупных исследований по вторичной профилактике сосудистых расстройств, которые продемонстрировали преимущества *Плавикса (клопидогреля)* перед аспирином в снижении риска атеротромботических осложнений у пациентов с перенесенными ТИА и ишемическими инсультами. Результаты этого исследования свидетельствуют о более совершенном профилактическом воздействии Плавикса по сравнению с аспирином у пациентов с высоким риском сосудистых осложнений и особенно больных СД [CAPRIE, 1996]. У больных СД Плавикс предотвращал 38 случаев осложнений на 1 000 леченых больных в год, в то время как у больных без СД — лишь 21 случай. Результаты этого исследования позволяют рекомендовать Плавикс в дозе 75 мг в сутки в лечении больных СД, которые перенесли ТИА или МИ, что нашло отражение в международных и национальных рекомендациях по лечению и профилактике инсультов.

Среди других препаратов, обладающих менее выраженными антиагрегантными свойствами, следует упомянуть курантил, никотиновую кислоту, компламин. Все они оказывают преимущественно периферическое сосудорасширяющее действие, поэтому наиболее эффективны при дистальных формах нейропатии.

7.1.3. СОСУДОРАСШИРЯЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Лечение диабетической нейропатии антиагрегантами возможно дополнять сосудорасширяющими средствами. Каждый из перечисленных ниже препаратов имеет особенности фармакокинетики у больных сахарным диабетом. Поэтому мы приводим как общие положения относительно этих лекарственных веществ, так и наши соображения по тактике лечения больных диабетом.

Кавинтон (винпоцетин) — препарат, избирательно увеличивающий кровоснабжение мозга за счет повышения скорости кровотока во внутримозговых магистральных артериях и сосудах коры, повышения усвоения кислорода тканью мозга и стимуляции аэробного гликолиза. Наибольший эффект кавинтон оказывает в системе внутренних сонных артерий. Препарат показан больным ИНЗСД для лечения и профилактики имеющихся цереброваскулярных расстройств. Мы рекомендуем прием кавинтона больным при наличии очаговой микросимптоматики: анизорефлексии, центральных парезов черепных нервов, проводниковых чувствительных выпадений. Для

курсового лечения кавинтон назначают по 5—10 мг внутрь трижды в день сроком от 3 нед до 1,5 мес. Он противопоказан больным с выраженными проявлениями кардиальной формы автономной нейропатии, поскольку может вызвать снижение системного артериального давления, брадикардию, нарушения сердечного ритма, ухудшение коронарного кровотока. Все эти негативные явления возникают обычно лишь при внутривенном введении препарата. Кавинтон почти не оказывает воздействия на периферический кровоток, поэтому при ангиопатии сосудов конечностей его назначение нецелесообразно.

Стугерон (циннаризин) — препарат из группы блокаторов медленных кальциевых каналов. Обладает отчетливым спазмолитическим действием на гладкие мышцы артерий мозга, преимущественно вертебрально-базилярной системы. Учитывая седативное и вегетотропное действие, его следует рекомендовать больным ИНЗСД при наличии окклюзирующих атеросклеротических процессов и сопутствующей им дисциркуляции в системе позвоночных артерий, проявляющейся головокружением, тошнотой, кохлеовестибулярными нарушениями, астеноневротическими расстройствами в дозе 25 мг трижды в день в течение 1,5—2 мес. Поражение слухового нерва у больных сахарным диабетом, наблюдающееся почти постоянно, имеет сложный генез, важной составляющей которого является сосудистая недостаточность в артериях лабиринта и внутреннего слухового прохода. Сосудистые препараты других групп почти не оказывают действия на эти артерии. Для всех лекарственных средств из группы антагонистов кальция характерна отчетливая зависимость эффекта терапии от длительности курса лечения. Они противопоказаны при ожирении, поскольку повышают аппетит, при наличии симптомов паркинсонизма (утяжеляют симптоматику).

В случае выраженных координаторных расстройств, особенно при головокружении, тошноте, хороший эффект оказывает назначение **торекана**. Это бензодиазепиновый препарат, оказывающий избирательное действие на вестибулярные центры ствола мозга и тем самым снимающий субъективные проявления кохлеовестибулярных расстройств. Назначают коротким курсом длительностью 1—2 нед по 6,5 мг трижды в день, причем первый прием целесообразно проводить утром натощак, не поднимаясь с постели. При наличии рвоты препарат вводят парентерально или в виде ректальных свечей 1—2 раза в сутки в той же дозе.

Сермион (ницерголин) тормозит негативное влияние избыточной активности катехоламинов на адренергические рецепторы. Воздействует как на системную, так и на региональную гемодинамику. Показаниями для назначения больным сахарным диабетом являются нарушения периферического кровообращения, угроза развития диабетической

стопы, сочетающиеся с цереброваскулярными расстройствами. Режим дозирования различен. При наличии артериальной гипертензии доза может составить 30 мг трижды в день, при нормотензии — 10 мг трижды в день, а доза 5 мг 2—3 раза в день обычно хорошо переносится и больными с гипотензией. Побочные действия — снижение системного артериального давления, брадикардия, редукция минутного объема кровообращения, возникают преимущественно при парентеральном введении препарата.

Вазобрал — комбинированный препарат дигидроэргокриптина А (дигидрированное производное спорыньи) и триметилксантина (кофеин). Вазобрал блокирует α-1- и α-2-адренорецепторы гладкомышечных клеток кровеносных сосудов, тромбоцитов, оказывает стимулирующее влияние на дофаминергические и серотонинергические рецепторы центральной нервной системы. Проявляя свойства адреноблокатора, вазобрал предупреждает сосудосуживающий эффект норадреналина и других эндогенных аминов, препятствует повышенной агрегации тромбоцитов и эритроцитов, снижает проницаемость сосудистой стенки, увеличивает число функционирующих капилляров. Вазобрал улучшает микроциркуляцию и тканевый кровоток, положительно влияет на мозговое кровообращение. Этот препарат особенно показан пожилым больным сахарным диабетом. Его назначают по 2—4 мл внутрь дважды в день перед едой повторными курсами по 2—3 нед, чередуя с двухнедельными перерывами. Учитывая его мягкое гипотензивное действие, вазобрал можно назначать больным с транзиторной артериальной гипертензией в тех случаях, когда лечение активными препаратами не требуется.

Танакан — экстракт листьев дерева *Ginkgo biloba*. Танакан, как и многие другие препараты из лекарственного сырья, практически не имеет побочных действий и хорошо переносится пациентами, что особенно важно для больных сахарным диабетом. Однако эффект от лечения становится заметен лишь при длительном применении — не менее 1,5—2 мес; таким образом, это не препарат скорой помощи. Танакан оказывает воздействие на основные механизмы патогенеза диабетической нейропатии: препятствует возникновению артериального спазма, оказывает сосудорасширяющее действие на мелкие артерии и сосудосуживающее — на вены, уменьшает повышенную проницаемость капилляров, стабилизирует гематоэнцефалический барьер, вследствие чего оказывает выраженное противоотечное действие, снижает агрегацию тромбоцитов, препятствует образованию свободных радикалов и перекисному окислению липидов мембран нейронов. Назначают по 1 таблетке трижды в день во время еды.

Особого упоминания заслуживает **инстенон** — комбинированный препарат, в состав которого входят три компонента: *гексобендин*, повышающий утилизацию глюкозы

и кислорода вследствие активации анаэробного гликолиза и пентозных циклов в условиях гипоксии; *этамиван*, оказывающий адаптационное воздействие на ретикулярную формацию ствола мозга; *этофиллин*, способствующий увеличению перфузионного давления в сосудах краевой зоны ишемии мозга. Комплексный состав препарата позволяет уменьшить объем медикаментозной терапии, поскольку вместо двух (сосудорасширяющий препарат + ноотроп-ный метаболит) больной принимает одно лекарственное средство. Инстенон назначают по 1 драже 2—3 раза в сутки в течение 3—4 нед. Одна из наиболее частых жалоб у больных диабетической энцефалопатией — общая слабость, проявляющаяся снижением умственной и физической работоспособности. Лечение инстеноном позволяет быстро купировать проявления астении, добиться улучшения самочувствия. Как правило, больные отмечают положительный эффект от лечения к 10—14-му дню от начала приема препарата. Уменьшаются головные боли, головокружения, регрессирует степень астении и апатико-абулических расстройств, улучшаются память, внимание, повышается умственная работоспособность, что особенно важно для лиц интеллектуального труда. Курс лечения — 1,5—2 мес, проводят дважды в год. В терапевтической дозировке инстенон может вызывать тахикардию, не применяется при внутричерепной гипертензии, судорожных припадках в анамнезе.

7.1.4. ГИПОТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Существенное значение в предупреждении прогрессирования поздних осложнений диабета придается лечению артериальной гипертензии, что заставляет нас выделить вопросы подбора гипотензивной терапии у больных сахарным диабетом в отдельный раздел.

Выбор оптимально эффективного гипотензивного препарата является непростой задачей. Первая проблема, которую необходимо решить врачу, — достижение нормальных цифр АД. Гипотензивные препараты, применяемые для коррекции АД у больных СД должны соответствовать ряду требований:

1. Пролонгированное действие, обеспечивающее равномерный терапевтический эффект в течение суток и нормализующее суточную вариабельность АД, свойственную СД;
2. Позитивное воздействие на патологически измененные органы – мишени (уменьшение гипертрофии левого желудочка),
3. Положительное общее метаболическое действие.

Нормализации артериального давления достигают корректирующими воздействиями на факторы, определяющие артериальное давление. Пути достижения

гипотензивных эффектов:

- Прямое или опосредованное воздействие на периферическое сопротивление — снижение тонуса гладкой мускулатуры артерий, артериол, прекапилляров, венул (при сахарном диабете повышен, в первую очередь, вследствие дисфункции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы).

- Воздействие на физическое состояние крови (вязкость, адгезивность, ламинарность потока и др.), меняющееся в условиях гипергликемии, что приводит к снижению периферического сопротивления сосудов.

- Снижение активизирующего влияния на сердце симпатической нервной системы как проявления автономной нейропатии, вследствие чего уменьшаются частота, сила сердечных сокращений и сердечный выброс.

- Расширение венозного русла, приводящее к уменьшению венозного возврата крови к сердцу и сопровождающееся снижением сердечного выброса.

- Снижение объема циркулирующей крови за счет жидкостной составляющей, что приводит к снижению сердечного выброса. У больных сахарным диабетом подобное воздействие нежелательно, так как вызывает возрастание вязкости крови и уменьшение мозгового и периферического кровотока.

Различные гипотензивные средства снижают артериальное давление, воздействуя на одно или несколько из этих звеньев. Современные препараты оказывают, как правило, комплексное влияние, вызывая достаточно длительное, мягкое и физиологичное снижение показателей артериального давления. Препараты предыдущих поколений отличались от современных более узкой направленностью (воздействие лишь на один из перечисленных механизмов), нефизиологичным действием (резкое снижение артериального давления с развитием разнообразных осложнений), низкой и краткосрочной эффективностью. Тем не менее до настоящего времени врачи продолжают использовать такие средства, как раунатин, магнезия, папазол, аминазин, пентамин, регитин, обрекая пациентов на прогрессирование артериальной гипертензии и развитие ее осложнений. Не следует забывать, что если лечение проводится без учета фактора взаимодействия различных механизмов в динамике поддержания гипертензии, то одни избирательно выключенные звенья патогенеза могут высвободить другие неучтенные факторы. В результате этого артериальное давление вновь повышается, а эффект неадекватной терапии нивелируется.

Так, например, при гипотензивной терапии вазодилататорами первоначально артериальное давление снижается за счет расширения периферического микроциркуляторного русла, однако очень скоро компенсаторно увеличивается объем плазмы за счет активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Соответственно увеличению объема

плазмы увеличивается и сердечный выброс, артериальное давление вновь повышается. Этот механизм, приводящий, в конечном счете, к восстановлению первоначального повышения давления при применении гипотензивных средств, расширяющих сосуды, может быть устранен дополнительным назначением диуретиков. Другой механизм восстановления давления при его лекарственном снижении заключается в активации барорецепторных рефлексов: снижение артериального давления активизирует симпатическую систему, вызывая увеличение периферического сопротивления, учащение и усиление работы сердца. Все перечисленное показывает, что выбор гипотензивного препарата не должен быть формальным — он требует учета многих факторов, в том числе фармакокинетики лекарственного средства и особенностей его воздействия на конкретного больного.

Прежде чем перейти к изложению принципов лекарственной терапии артериальной гипертензии, следует вспомнить о нелекарственных методах ее коррекции, используя которые, иногда (особенно на ранних стадиях заболевания) можно добиться стойкого снижения показателей артериального давления. Использование нелекарственных методов коррекции артериального давления особенно важно для больных сахарным диабетом, поскольку позволяет сократить объем медикаментозной терапии и избежать многочисленных нежелательных побочных действий гипотензивных препаратов.

Основными принципами нелекарственной терапии являются:

- снижение избыточной массы тела до 115 % от идеальной и ниже;
- 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 1977 г. Объединенный национальный комитет по выявлению, оценке и лечению повышенных цифр АД (США) рекомендовал использовать тиазидные диуретики на первой стадии лечения артериальной гипертензии. Позже к числу средств первого ряда, помимо диуретиков, были отнесены β -адреноблокаторы. Именно препараты этих двух классов в дальнейшем стали предметом исследований, которые продемонстрировали благоприятное влияние антигипертензивной терапии на риск осложнений и смертность больных. Появление новых классов гипотензивных средств, обладающих выраженными со-

судорасширяющими свойствами, нашло отражение в рекомендациях по лечению гипертензии. В середине 80-х годов в список средств первого ряда было предложено включить ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты кальция. В настоящее время средствами первого ряда лечения артериальной гипертензии считают:

- ингибиторы АПФ,
- β -адреноблокаторы,
- антагонисты кальция,
- диуретики.

Сразу же подчеркнем, что из приведенного списка у больных сахарным диабетом препаратами выбора являются антагонисты кальция и ингибиторы АПФ.

Целью гипотензивной терапии является снижение показателей артериального давления у всех больных моложе 65 лет до нормы, т.е. ниже 140/90 мм рт. ст., или до возможно близкого к этому показателю уровня, хорошо переносимого больным.

Исследования показали, что перечисленные выше препараты в сопоставимых дозах оказывают приблизительно одинаковое гипотензивное действие: диуретик хлорталидон (15 мг/сут), β -адреноблокатор ацетобуталол (400 мг/сут), антагонист кальция амлодипин (5 мг/сут), ингибитор АПФ эналаприл (5 мг/сут) и α -адреноблокатор доксазозин (2 мг/сут). Все эти препараты достоверно не отличаются по силе гипотензивного воздействия. Успех в лечении артериальной гипертензии во многом зависит от правильного выбора препарата.

Для назначения каждого из препаратов первого ряда имеются особые показания:

- **для ингибиторов АПФ:** молодой возраст больного (препараты этой группы менее других влияют на половую функцию), наличие сердечной недостаточности, поражение почек (интерстициальное, диабетическое);
- **для β -адреноблокаторов:** молодой возраст, гиперкинетический тип гемодинамики, наличие стенокардии, инфаркта миокарда в анамнезе, дрожательный гиперкинез, цефалгический синдром в неврологическом статусе;
- **для антагонистов кальция:** пожилой возраст, наличие стенокардии, пароксизмальной тахикардии, цефалгического синдрома;
- **для диуретиков:** пожилой возраст, ожирение, сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность.

Типичными врачебными ошибками на начальном этапе гипотензивной терапии у больных сахарным диабетом являются:

- игнорирование методов нелекарственной терапии;

- применение малоэффективных средств (раунатин, папазол и др.);
- выбор для монотерапии препарата, оказывающего у больных сахарным диабетом выраженные побочные действия;
- применение препаратов центрального действия (клофелин, дающий при диабете высокую частоту ортостатической гипотензии);
- неоправданно быстрая смена гипотензивных средств, поскольку большинство современных препаратов полностью проявляют свое действие не ранее, чем через 2—4 недели от начала приема;
- применение комбинированных препаратов на первом этапе лечения артериальной гипертензии;
- недооценка роли сахарного диабета в патогенезе артериальной гипертензии;
- недооценка взаимодействия назначаемых препаратов с инсулином, пероральными гипогликемизирующими и другими лекарственными средствами.

Стандартная поэтапная тактика лечения артериальной гипертензии включает ряд пунктов. У больных сахарным диабетом она заметно не отличается:

1. — немедикаментозное лечение,
2. — при неэффективности — один из препаратов первого ряда,
3. — при неэффективности — увеличение дозы первого или введение второго препарата,
4. — при неэффективности — замена второго или введение третьего препарата,
5. — при неэффективности — дополнительное обследование с целью выяснения факторов, поддерживающих артериальную гипертензию у данного больного.

Следует подчеркнуть, что необдуманное увеличение дозы или перечня гипотензивных средств далеко не всегда приводит к стабилизации показателей артериального давления.

Назначая гипотензивную терапию больному сахарным диабетом, необходимо четко представлять преимущества и недостатки, отрицательные побочные действия раз личных групп препаратов на течение этого заболевания (табл.37).

Таблица 37. Возможные положительные и неблагоприятные эффекты гипотензивных препаратов у больных СД [A.R. Chrisistieb (1990)]

Класс лекарственных препаратов	Возможные неблагоприятные эффекты	Дополнительные положительные эффекты
Кардиоселективные β-адреноблокаторы	Смазанные симптомы гипогликемии, импотенция	Эффективны при ИБС

	гипертриглицеридемия, снижение уровня холестерина ЛПВП, сердечная недостаточность, снижение почечной экскреции (за исключением метопролола); те же, что у некардиоселективных при высоких дозах.	
Неардиоселективные β -адреноблокаторы	Те же что у кардиоселективных + замедленный выход из гипогликемии, нарушение контроля гликемии (ИНЗСД), гиперосмолярная кома, гипертензия у больных с гипергликемией, увеличение проявлений поражения периферических сосудов, гиперкалиемия	Эффективны при ИБС
Комбинированные α - и β -адреноблокаторы	Те же, что у некардиоселективных блокаторов	Не обнаружены
Периферические ингибиторы адреналина	Ортостатическая гипотензия, импотенция, задержка натрия	Не обнаружены
Центральные ингибиторы адреналина	Ортостатическая гипотензия, импотенция, задержка натрия	Не обнаружены
Ингибиторы α -адренергических рецепторов	Ортостатическая гипотония, задержка натрия	Редко вызывают импотенцию, не оказывают побочных эффектов на уровень глюкозы и липидов
Ингибиторы АПФ	Тяжелая гиперкалиемия (гипоальдостеронизм), способствуют ухудшению функции почек при почечной недостаточности	Редко вызывают импотенцию, не оказывают побочных эффектов на уровень глюкозы и липидов, уменьшают отрицательные метаболические эффекты диуретиков, редко вызывают ортостатическую гипотензию, понижают уровень альбуминурии, могут уменьшить нарушение функции почек.
Блокаторы кальциевых каналов	Ортостатическая гипотензия (иногда), нарушение толерантности к глюкозе (?)	Редко вызывают импотенцию, не оказывают побочных эффектов на уровень глюкозы и липидов
Вазодилататоры	Усиливают проявления ИБС, ретенция натрия	Редко вызывают ортостатическую гипотензию, редко -

		импотенцию, не оказывают побочных эффектов на уровень глюкозы и липидов
Тиазидовые диуретики	Повышают уровень глюкозы (ИНЗСД), импотенция, гиперхолестеринемия, не эффективны при почечной недостаточности, могут усиливать ее проявления.	Уменьшают задержку натрия при совместном применении с препаратами, задерживающими натрий
Петлевые диуретики	То же, что тиазиды (за исключением относящегося к почечной недостаточности)	Эффективны при почечной недостаточности, импотенция – редко.
Калийсберегающие диуретики	Тяжелая гиперкалиемия (почечная недостаточность и гипоальдостеронизм), импотенция	Не обнаружены

Из таблицы видно, что у больных сахарным диабетом для лечения артериальной гипертензии предпочтение отдается ингибиторам АПФ, блокаторам кальциевых каналов, в то время как использование α -адреноблокаторов ограничено, а от назначения β -адреноблокаторов, обладающих способностью увеличивать инсулинорезистентность, а следовательно, повышать риск развития (прогрессирования) сахарного диабета, увеличивать продолжительность гипогликемии и маскировать ее симптомы (в частности, тахикардию) необходимо отказаться. Ниже представлена краткая характеристика наиболее распространенных средств рациональной терапии артериальной гипертензии у больных диабетом.

7.1.4.1. ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что к препаратам первого ряда для лечения артериальной гипертензии и профилактики сердечно-сосудистых поражений у больных СД относятся ингибиторы АПФ.

Так по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования HOPE [Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, 2000], которое включало 9297 больных мужчин и женщин с подтвержденным атеросклерозом (коронарная болезнь сердца, поражение периферических артерий, инсульт) или сахарным диабетом (40% всех больных) и по крайней мере еще одним фактором риска (артериальная гипертония, курение сигарет, микроальбуминурия или дислипидемия) из 267 центров со средней длительностью наблюдения 4,5 года, прием ингибиторов АПФ приводит к уменьшению всех случаев сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД на 25%, инфаркта миокарда на 22%, инсульта – на 33%, сердечно-сосудистой смертности – на 37%, общей смертности – на 24%. Представляет интерес тот факт, что снижение АД в группе рамиприла было

сравнительно небольшим (систолическое АД - 3,3 мм рт. ст.), поэтому результаты лечения нельзя объяснить только антигипертензивным действием препарата [Sleight P. et al, 2001].

Результаты исследования PROGRESS, включавшего 6105 больных, свидетельствуют: прием ингибиторов АПФ периндоприла и индопамида привело к снижению частоты развития повторного инсульта на 28%, в том числе ишемического – на 24%, геморрагического – на 50%. [PROGRESS Collaborative Group, 2001]. Аналогичные результаты для периндоприла (престариума) продемонстрированы исследованиями, которые продемонстрировали пользу применения ингибиторов АПФ у больных коронарным атеросклерозом, входящих в группы высокого риска, к которым относятся прежде всего больные СД:

EUROPA [The EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease, 2003], в которе было включено 12 218 больных (6110 больных получающих периндоприл 8 мг и 6108 больных группы плацебо), длительность наблюдения и лечения составила 4,2 года.

Механизм действия. В физиологических условиях в ответ на снижение почечного кровотока в юктагломерулярном аппарате почек образуется протеолитический фермент ренин, основное биологическое действие которого заключается в превращении одного из белков плазмы ангиотензиногена в ангиотензин-I, который под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (главным образом в легких) трансформируется в ангиотензин-II.

Ангиотензин-II оказывает сильное сосудосуживающее действие, повышает периферическое сосудистое сопротивление, вызывает быстрый и длительный подъем артериального давления за счет стимуляции секреции альдо-стерона и антидиуретического гормона, которые способствуют повышению объема плазмы, задерживая натрий и воду в сосудистом русле. Гипертензивному эффекту способствует также его способность высвободить адреналин из периферических и центральных синапсов. Биологические вещества, именуемые ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокируют превращение ангиотензина-I в ангиотензин-II, тем самым оказывая гипотензивный эффект. Они снижают тонус периферических сосудов, но при этом мало влияют на сердечный выброс, частоту сердечных сокращений и скорость выведения воды почками. Механизм действия этих средств включает:

- уменьшение секреции альдостерона, а следовательно, повышение выделения натрия с мочой;
- повышение секреции брадикинина и простагландинов, обладающих вазодилатирующим действием;

- расширение тонуса почечных сосудов, что также усиливает натрийурез.

Первым представителем группы АПФ был капотен (каптоприл), созданный в 1977 г. В 1980 г. синтезированы препараты второго ряда: эналаприл, лизиноприл, ренитаприл, которые отличаются заменой в молекуле SH-группы на карбоксильную. Наконец, представителями третьего класса ингибиторов АПФ стали фосфорсодержащие вещества (фозиноприл). Для клинициста важно разделение ингибиторов АПФ по длительности их действия.

Короткодействующие (до 24 ч) — капотен, всасывается из кишечника через 15 мин, пик концентрации достигается через 1 ч, режим дозирования — 2—3 раза в день.

Длительного действия (свыше 24 ч) — эналаприл, лизиноприл, пиковая концентрация в плазме достигается через 4 ч, достаточен однократный прием в сутки.

Биодоступность этих препаратов высока. Первый прием капотена в дозе 50 мг приводит к снижению артериального давления на 20—30 мм рт.ст. через 1,5 ч, при этом частота пульса остается неизменной, отмечаются уменьшение тонуса сосудов, падение уровня ангиотензина-П и альдостерона в плазме с одновременным повышением активности ренина. Эффект сохраняется до 6 ч. Через 4 нед лечения давление снижается по сравнению с исходным на 20 %. В отличие от капотена гипотензивный эффект после приема начальной дозы эналаприла (10 мг) и лизиноприла развивается медленно и постепенно, но сохраняется 24 ч. Характерным эффектом ингибиторов АПФ является преимущественное снижение диастолического давления. Их преимущество состоит не столько в гипотензивной активности, но и в уникальной способности протективного воздействия на миокард, стенки сосудов мозга и почек.

Препараты этой группы не вызывают рикошетных подъемов АД, ортостатических реакций, развития лекарственной устойчивости. Они улучшают гемодинамику почек, мозга, миокарда, уменьшают гипертрофию миокарда левого желудочка, замедляют прогрессирование атеросклероза аорты и ее крупных ветвей, не задерживают воду и натрий, при их применении возрастает коронарный кровоток. Ингибиторы АПФ почти не вызывают тахикардии, нарушений углеводного и липидного обмена, поэтому могут назначаться широкому кругу больных со стенокардией, ожирением, гипоксией мозга, левожелудочковой недостаточностью, с бронхолегочной патологией, заболеваниями периферических сосудов. Длительный прием ингибиторов АПФ улучшает функцию почек, при реноваскулярной гипертензии они достаточно эффективны в сочетании с диуретиками.

Ингибиторы АПФ противопоказаны беременным женщинам, поскольку могут оказывать воздействие на плод. При их сочетании с диуретиками и блокаторами кальция

проявляется синергизм действия, что может приводить к чрезмерной гипотензии. Следует проявлять осторожность при добавлении ингибиторов АПФ к α -1-адреноблокаторам, а также к α -2-адреностимуляторам центрального действия.

Основные побочные эффекты: отек лица, слизистых оболочек, языка, глотки, гортани, конечностей, в некоторых случаях — кашель, першение в горле, снижение вкусовых ощущений. Возможно появление нейтропении, гиперкалиемии, артериальной гипотензии, нарушения функций почек. Примерно 30 % больных в период значительного снижения АД ощущают головокружение, слабость, ухудшение зрения. Более устойчивая гипотензия может привести к задержке натрия и воды, что особенно опасно у больных с реноваскулярной гипертензией при двустороннем сужении почечных артерий. В таких случаях каптоген предпочтительнее эналаприла. Гиперкалиемия, торможение экскреции ионов магния с мочой, вызываемое ингибиторами АПФ, не позволяют применять их совместно с верошпироном. Несмотря на положительные свойства ингибиторов АПФ, им не следует придавать первостепенное значение при лечении всех форм артериальной гипертензии. Монотерапия ингибиторами АПФ дает хорошие результаты у 50 % больных с легкой и средней степенью тяжести заболевания с диастолическим давлением 90—110 мм рт.ст., однако этот показатель хуже, чем при их лечении β -адреноблокаторами, кальциевыми блокаторами или диуретиками. Меньшей чувствительностью к ингибиторам АПФ отличаются пациенты с низким содержанием ренина в плазме и пожилые. Поэтому больным с III стадией заболевания, с тяжело протекающей артериальной гипертензией следует рекомендовать сочетание ингибиторов АПФ с диуретиком, блокатором кальция или β -адреноблокатором. рекомендовать сочетание ингибиторов АПФ с диуретиком, блокатором кальция или β -адреноблокатором. Особенно эффективна их комбинация с диуретиком, позволяющая нормализовать давление у больных с тяжелым течением гипертензии. Однако не следует забывать, что различные комбинации ингибиторов АПФ с другими препаратами могут приводить к серьезным побочным реакциям.

Характеристика основных препаратов приведена в табл. 38.

Таблица 38. Средние и максимальные суточные дозы ингибиторов АПФ, используемых при лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом

Действующее вещество	Лекарственный препарат	Средняя суточная доза, мг	Кратность приема, раз	Максимальная суточная доза, мг
Каптоприл	Алкадил Ангиоприл Ацетен Капотен Тензиомин	25-75	2-3	150
Эналаприл	Энап Ренитек	5-20	1-2	80

	Вазотек			
Рамиприл	Тритаце	2,5-10	1-2	20
Лизиноприл	Привинил Синоприл	10-40	1-2	80
Квинаприл	Аккупро	5-20	1-2	40
Беназеприл	Лотензин	10-20	1-2	40
Цилазаприл	Инхибейс	0,5 – 2,5	1-2	5
Периндоприл	Престариум	2-4	1	8

При наличии у больного диабетической нефропатии со снижением выделительной функции почек терапию начинают с половины дозы. Следует учитывать, что ингибиторы АПФ могут усиливать гипогликемизирующее действие пероральных сахароснижающих препаратов.

Препараты, содержащие блокатор АПФ и диуретик

Энап Х— комбинированный препарат пролонгированного действия. Одна таблетка содержит эналаприла 10 мг и гидрохлортиазида 25 мг. Средняя доза — 1 таблетка/сут.

Ко-Ренитек содержит 10 мг эналаприла и 25 мг гидрохлортиазида. Средняя доза — 1—2 таблетки/сут.

В соответствии с заключением экспертов Европейского общества кардиологов по применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при сердечно-сосудистых заболеваниях ингибиторы АПФ можно рассматривать в качестве средств первой линии у больных сердечной недостаточностью, систолической дисфункцией левого желудочка, сахарным диабетом, с перенесенным инфарктом миокарда или инсультом, а также у пациентов группы высокого риска коронарной болезни сердца, так как эффективность препаратов этой группы в указанных выборках была подтверждена в специальных исследованиях самого высокого уровня доказательности, относящихся к классу I и уповню A [Wood D et al., 1998, Chobanian AV et al., 2003].

7.1.4.2. АНТАГОНИСТЫ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ

Механизм действия. Ионы кальция играют важную роль в регуляции жизнедеятельности. Трансмембранный транспорт ионов кальция проходит через специальные ио-носелективные каналы. Их называют «кальциевыми», или «медленными», каналами (в отличие от «быстрых» каналов, через которые транспортируются другие ионы). Выделяют различные типы кальциевых каналов (L, T, N, P), обладающих разными биофизическими свойствами. Полагают, что каждый тип содержит дискретные рецепторы для разных групп антагонистов кальция, с чем в определенной степени связаны особенности их действия на физиологические процессы.

Блокаторы кальциевых каналов применяют в качестве фармакологических средств с конца 60-х годов (в настоящее время принято название «антагонисты ионов кальция»).

Для поддержания нормального или умеренно повышенного тонуса сосудов необходимо достаточное поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов. Блокирование транспорта кальция вызывает расслабление сосудистой стенки. Поэтому в основе гипотензивного действия антагонистов кальция лежит уменьшение периферического сосудистого сопротивления.

Препараты этой группы хорошо переносятся больными и рекомендуются как средство первого выбора при легкой и умеренно выраженной артериальной гипертензии. Наибольшей популярностью при этом пользуется нифедипин (коринфар), хотя верапамил и дилтиазем не уступают ему по гипотензивной активности. Неоспоримыми преимуществами антагонистов кальция является их способность практически не воздействовать на нормальное АД (что важно при лечении лабильной гипертензии), не вызывать существенных изменений концентрации глюкозы, липидов и мочевой кислоты в крови, благоприятно влиять на почечный кровоток, оказывать вазопро тективное действие, уменьшать гипертрофию левого желудочка, предупреждать развитие и прогрессирование атеросклероза, уменьшать вязкость крови. Появление антагонистов кальция второго поколения в 80-х годах позволило в определенной мере решить проблему побочных эффектов, связанных с быстрой вазодилатацией (головная боль, приливы, тахикардия). В последние годы все большее распространение для лечения гипертензии получают пролонгированные формы препаратов. Основная характеристика распространенных антагонистов кальция приведена в табл. 39.

Таблица 39. Средние и максимальные суточные дозы антагонистов кальция, используемых при лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом

Действующее вещество	Лекарственный препарат	Средняя суточная доза, мг	Кратность приема, раз	Максимальная суточная доза, мг
Верапамил	Изопртин Феноптин Каверил	120-240	3	480
Нифедипин	Кордафен Адалат Коринфар Кордипин Кордафлекс	10-40	3-4	120
Нитрендипин	Байпресс	10-40	1-2	80
Никардипин	Лизанирк Нердипин	40-80	2-3	120
Нимодипин	Нимотоп*	90-180	3-4	240
Амлодипин	Норваск	5-10	1	10

Дилтиазем	Тиакем Кардил Дилтазем Блокалцин	90-180	3	360
-----------	---	--------	---	-----

* Медленная внутривенная инфузия используется для предупреждения церебрального вазоспазма при геморрагическом инсульте

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 сахарным диабетом, безопасной альтернативой для которых является применение антагонистов кальция. Незаменима эта группа препаратов при сочетании гипертензии, диабета и бронхиальной астмы.

Но не во всех случаях антагонисты кальция оказываются оптимальными антигипертензивными средствами. Например, дилтиазем и верапамил замедляют атриовентрикулярную проводимость, уменьшая частоту и силу сердечных сокращений, что нежелательно у больных с сердечной недостаточностью. Нифедипин в этих случаях уступает по эффективности ингибиторам АПФ. В последние годы появились сообщения о внезапной смерти у больных с кардиальной патологией, получавших нифедипин в дозах выше 40 мг/сут.

7.1.4.3. ДИУРЕТИКИ

Диуретики — одна из наиболее широко распространенных групп фармакологических средств, используемых для лечения артериальной гипертензии как в качестве монотерапии, так и в комбинациях с другими препаратами. Их применение патогенетически обосновано практически при всех формах артериальной гипертензии. Однако назначение мочегонных средств больным диабетом должно быть ограниченным, поскольку нередко побочные эффекты от их применения в условиях гипергликемии, инсули-нодефицита, хронической недостаточности центральной и периферической гемодинамики могут значительно превышать позитивное влияние, а в некоторых случаях даже потенцировать патологические процессы, приводящие к острой декомпенсации метаболизма. Ниже перечислены некоторые из них:

- уменьшение объема циркулирующей плазмы может привести к снижению сердечного выброса и нарушить гемодинамику мозга, особенно у пожилых больных;
- увеличение вязкости крови может ухудшить гемодинамику мозга;
- 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;
- все диуретики, за исключением тиениловой кислоты, способствуют задержке в организме мочевой кислоты, при их регулярном приеме больными с гиперурикемией у 5—10 % из них развивается подагра;
- 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.

7.1.5. КОРРЕКЦИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ

Коррекция дислипидемии является важным направлением лечения и играет существенную роль в формировании и уменьшении прогрессирования сосудистых поражений у больных СД. Необходимо поддерживать уровень холестерина липопротеидов низкой плотности на уровне $\leq 2,6$ ммоль/л, холестерина липопротеидов высокой плотности $\leq 1,2$ ммоль/л, триглицеридов $\leq 1,7$ ммоль/л. Недавно закончившиеся 5 крупных исследований, оценивающие эффективность терапии статинами, подтвердили включение больных диабетом в категорию высокого риска и пользу снижающей холестерин терапии у этих больных.

Результаты исследований 4S [Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group, 1994], LIPID [VacMahon S., et al., 1998], HPS [Heart Protection Study Collaborative Group., 2002] и других продемонстрировали нейропротективные эффекты статинов и снижение риска развития инсульта от 19% до 51% .

Следует подчеркнуть, что наиболее строгие доказательства эффективности статинов получены при применении симвастатина. Результаты исследования HPS в подгруппе пациентов с СД подтвердили высокую гиполипидемическую эффективность симвастатина и снижение риска развития микро- и макроваскулярных осложнений, и в итоге снижение риска тяжелых сосудистых осложнений на 33% [Heart Protection Study

Collaborative Group, 2002 ,2003]. Сведения по другим препаратам этой группы основаны на анализе данных в отношении существенно меньшего числа больных.

Недавно закончившееся исследование CARDS показало продемонстрировало снижение риска мозгового инсульта с 2,46 до 1,54 у больных СД, принимающих аторвастатин. Результатами представленных исследований показана целесообразность коррекции дислипидемии и профилактики развития церебро-васкулярных расстройств на субклинической стадии атеросклеротического поражения артериального русла.

7.2. МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Необходимой составляющей лечения диабетической нейропатии является метаболическая терапия. Препараты, нормализующие обмен веществ нервной системы, назначают больным СД повторными курсами в среднем дважды в год с целью профилактики, а также в ситуации обострения ДН.

В последние годы назначение препаратов *альфа-липоевой кислоты – тиоктовой (АЛК)* заняло ведущее место в метаболической терапии диабетической нейропатии. АЛК участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот, являясь кофактором фермента пируватдегидрогеназы. Механизмы воздействия этого вещества на метаболизм у больных сахарным диабетом многообразны. Так, D.E.Estrada и соавт. (1996) обнаружили, что R-изомер липоевой кислоты увеличивает захват глюкозы на периферии. Его совместное с инсулином действие приводит к перемещению в мембрану клетки глюкозотранспортирующих протеинов GLUT-1, GLUT-3 и GLUT-4, уменьшая их содержание во внутриклеточных микросомах. Отмечено, что парентеральное введение тиоктовой кислоты больным ИНЗСД стимулирует инсулин-зависимое поглощение глюкозы, неоксидативное использование глюкозы и ее окисление [Jacob S. et al., 1996]. В.Barbiroli и соавт. (1996) отмечают, что лечение тиоктовой кислотой больных диабетической нейропатией приводит к улучшению энергетического метаболизма мышечной ткани, увеличению продукции АТФ и трансмембранного транспорта ионов вследствие активации митохондриальных окислительных процессов.

Липоевая кислота выполняет важную роль в метаболизме клетки, являясь компонентом системы дегидрогеназ альфа-кетокислот: SH-группы в ее восстановленной форме предохраняют ацильные группы от окисления. Роль системы липоевая кислота/дигидролипоевая кислота (ЛА/ДГЛА) в предупреждении свободнорадикального окисления установлена при сахарном диабете, при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, при воздействии радиации. Антиоксидантный эффект ЛА/ДГЛА обнаружен в отношении инактивации гипохлорита ($ClO\sim$), $C>2\sim$, гидроксильного радикала ($OH\sim$).

Отмечено воздействие липоевой кислоты на перекисное окисление липидов, ее защитное действие в отношении перекисного окисления в митохондриях и микросомах. Липоевая кислота в клетке взаимодействует и с другими антиоксидантами — глутатионом, альфа-токоферолом [Halliwell B., 1996].

Многочисленные контролируемые клинические исследования показали, что АЛК - наиболее эффективный и безопасный препарат, уменьшающий как позитивную (парестезии, боль) так негативную (гипестезия, гипо- и арефлексия, слабость) невропатическую симптоматику при ДПНП

Эффективность АЛК у больных ДПНП была доказана целой серией исследований с использованием препарата Тиоктацид. Именно этому препарату современная медицина обязана своими возможностями для лечения ДПНП. В рамках требований доказательной медицины впервые эффективность внутривенного введения Тиоктацида была подтверждена в исследованиях «ALADIN» («Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy») и «ALADIN III» [Ziegler D. et al., 1995, 1999], проведенные под руководством известного немецкого исследователя и клинициста Циглера.

В первом участвовало 328, во втором 341 амбулаторных пациентов с СД 2 типа. Была проведена оценка эффективности и безопасности Тиоктацида, применяемого в течение 3 недель в форме внутривенных инфузий (всего 14 вливаний) в дозе 100 мг, 600 мг или 1200 мг в сравнении с плацебо. В результате была доказана эффективность и безопасность лечения ДПНП внутривенным введением Тиоктацида, показано, что лечение Тиоктацидом имеет дозозависимую эффективность в отношении позитивной невропатической симптоматики, причём доза 600 мг является оптимальной, поскольку доза 1200 мг не увеличивает эффективность лечения; длительность лечения должна составлять не менее 3 недель.

В дальнейшем в исследовании «NATHAN II Study» (Neurological Assessment of Thioctic Acid II), проведенном с участием 33 диабетологических центров США, Канады и Европы [Ziegler D. et al., 2004] и исследовании «SYDNEY» [Аметов А.С., и соавт., 2004] в России эффективность инфузионной терапии тиоктацидом в дозе 600 мг в течение 3 недель (14 вливаний) при ДПНП была подтверждена.

Стандартный метод и сроки введения Тиоктацида в 4 исследованиях («ALADIN», «ALADIN III», «SYDNEY», «NATHAN II») позволили провести мета-анализ полученных в них результатов, сравнив данные 716 больных ДПНП, получавших АЛК, и 542 больных, получавших плацебо [Ziegler D., 1999]. Результаты мета-анализа свидетельствуют, что внутривенное введение Тиоктацида в течение 3 недель (14 инфузий) при ДПНП безопасно и приводит к значительному улучшению в отношении позитивной невропатической

симптоматики и неврологического дефицита. Снижение симптомов ДН по данным шкалы TSS более чем на 50% отмечено у 52,7% больных, получавших АЛК, и у 36,7% больных в группе плацебо ($p < 0,05$). Наблюдение в течение полугода за больными, получившими полный курс инфузий Тиоктацида в течение трёх недель в рамках исследования «SYDNEY», показало, что в течение месяца происходит дальнейшее уменьшение позитивной невропатической симптоматики (боль, жжение, онемение, парестезии). По данным D.Ziegler (2003) в течение 6 месяцев после лечения достоверно сохраняется меньшая выраженность симптоматики по сравнению с фоновыми значениями до начала введения Тиоктацида. [Ziegler D., 2003].

Существенные преимущества при использовании для лечения ДПНП имеет таблетированный препарат Thioctacid®HR (High Release, рус.: Тиоктацид БВ - «быстрое высвобождение»). Новые свойства Тиоктацида БВ были получены за счёт изменения покрытия и некоторых вспомогательных компонентов активной части таблетки. Исследования, проведенные в разных странах и международное исследование показали, что максимальная концентрация препарата в плазме достигается быстрее при приёме Thioctacid®HR по сравнению с другими таблетированными препаратами тиоктовой кислоты [FuI A., 2000]. В исследовании «ISLAND» (Irbesartan and Lipoic Acid in Endotelial Dysfunction) приём таблеток Тиоктацида БВ в дозе 300 мг в качестве монотерапии у больных с метаболическим синдромом в течение 4 недель приводил к увеличению эндотелий-зависимой вазодилатации брахиальной артерии, что сопровождалась уменьшением содержания в плазме интерлейкина-6 и активатора плазминогена-1. Таким образом, показано действие Тиоктацида БВ на эндотелиальную дисфункцию, реализующееся через противовоспалительные и антитромботические механизмы [Sola S. et al., 2005].

Был проведен ряд исследований (ORPIL, SYDNEY-2, DEKAN) с целью изучения возможности применения таблетированных форм тиоктовой кислоты для достижения длительного и эффективного контроля ДПНП у больных СД 2. Исходя из данных о том, что концентрация АЛК в плазме при пероральном приёме дозы 1800 мг соответствует концентрации АЛК в плазме при внутривенном введении дозы 600 мг в Oral Pilot («ORPIL») Study изучали эффективность приёма таблеток Тиоктацида БВ в течение 3 недель в дозе 1800 мг в сутки [Ziegler D., Reljanovic M., et al. 1999]. Выраженность признаков ДПНП достоверно уменьшалась в группе больных, принимающих Тиоктацида БВ по сравнению с группой плацебо. Основной недостаток этой работы - небольшое число обследованных больных.

В мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании «SYDNEY 2» с участием 181 пациента из России и Израиля, которые получали Тиоктацид БВ один раз в день в дозах 600, 1200 или 1800 мг в течение 5 недель [Ziegler D., Ametov A et al., 2006]. Полученные данные свидетельствуют, что позитивная невропатическая симптоматика достоверно уменьшается и доза 600 мг препарата в день является оптимальной с точки зрения соотношения риск/улучшение.

Целесообразность длительного приёма таблеток Тиоктацида с целью лечения и замедления прогрессирования ДПНП изучалась в исследовании «ALADIN II» [Ziegler D., 2004]. В течение 2 лет две группы больных СД получали таблетки Тиоктацида в дозах 1200 и 600 мг в день в сравнении с плацебо. Достоверное улучшение чувствительности по сравнению с группой контроля отмечено в обеих группах больных, получавших тиоктацид, а улучшение двигательных функций только в группе, получающей 1200 мг.

В исследовании «DEKAN» (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) была продемонстрирована эффективность лечения таблетками Тиоктацида БВ в дозе 800 мг в день при кардиальной автономной нейропатии, которая оценивалась по улучшению показателей вариабельности сердечного ритма [Ziegler D., Reljanovic M. et al., 1999].

В большинстве представленных исследований показано, что побочные эффекты Тиоктацида обычно не являются тяжёлыми и их частота дозозависима. При внутривенном введении Тиоктацида в исследовании «ALADIN» побочные эффекты (головная боль, тошнота, рвота) чаще отмечались при дозировке 1200 мг (32,6 %), чем при дозировке 600 мг (19,8 %) и введении плацебо (20,7 %). При приёме таблеток Тиоктацида БВ побочные явления в форме тошноты (наиболее часто), диареи и головокружения отмечены при приеме дозы 600 мг – в 13 % случаев, дозы 1200 мг – в 21 % случаев и при дозы 1800 мг – в 48 % случаев.

В клинической практике используются несколько препаратов АЛК, наиболее распространены *тиоктацид, эспа-липон, берлитион*, имеющие аналогичный состав и режим дозирования. Из отечественных препаратов используется таблетированная форма АЛК – *тиолента*.

При тяжелых формах нейропатии назначают по 300—600 мг АЛК (12—24 мл) внутривенно капельно в течение 2—4 нед, с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе не менее 600 мг/сут. При относительно легких формах заболевания препарат назначают перорально по 200 мг трижды в сутки на срок не менее 4 нед. Для профилактики диабетической нейропатии проводят одномесечные курсы лечения дважды в год. Э.П.Касаткина и соавт. (1999) подчеркивают необходимость назначения

препаратов АЛК детям и подросткам с ИЗСД как с лечебной, так и с профилактической целями.

В комплексной терапии диабетической нейропатии наряду с перечисленными препаратами используют *витамины А, С, Е*, обладающие антигипоксантным действием, при этом особое внимание уделяют α -токоферолу.

В настоящее время существуют две стратегические возможности реально воздействовать на метаболические нарушения при ДПН: уменьшение выраженности оксидативного стресса с помощью антиоксидантов (АЛК) и уменьшение концентрации промежуточных продуктов гексоаминового пути утилизации глюкозы через активацию фермента транскетолазы, которая направляет их в пентозно-эритрозный шунт. Активность фермента транскетолазы, который является конституциональным и у человека не имеет полиморфизма, зависит только от содержания в организме тиамин.

В 2003 году впервые была доказана способность тиамин через активацию транскетолазы (в 2,5 раза) уменьшать выраженность метаболических нарушений и предотвращать сосудистое поражение сетчатки, вызванных гипергликемией [Hammes H. P. et al 2003].

Сравнительные исследования биодоступности бенфотиамин – биологически активной жирорастворимой формы тиамин и водорастворимых тиамин показали, что бенфотиамин обеспечивает наибольшую концентрацию препарата в плазме, эритроцитах, спинномозговой жидкости и более длительно сохраняется в организме. Бенфотиамин оказывает более мощное влияние на метаболические процессы в клетках за счет превращения в физиологически активное соединение тиамин дифосфат. Возможность бенфотиамин проникать внутрь клетки превышает таковую у водорастворимых тиамин, что обеспечивает более высокий внутриклеточный уровень тиамин дифосфата [И. А. Строков и соавт., 2008].

В результате двойного слепого плацебо-контролируемого исследования активности бенфотиамин в комбинации с витаминами В₁ и В₁₂ было показано достоверное по сравнению с плацебо уменьшение болей и парестезий, а так же улучшение вибрационной чувствительности у 20 больных с ДПНП [Ledermann H., Widey K. D., 1989]. Эти результаты в дальнейшем подтверждены в другом исследовании у 40 больных с ДПНП [Haupt E., 1995].

Бенфотиамин принимают по 25—50 мг 2—4 раза в сутки, курсом 3—4 нед. Комбинация витаминов группы В (бенфотиамин, В₆ и В₁₂) представлена в препарате *мильгамма*, который назначают по 2 мл 2—3 раза в неделю, на курс 10—15 инъекций с последующим переходом к приему таблетированной формы препарата.

Нейро-тропным действием обладают так же **B6, B12**. В последние годы появились новые формы, включающие комплекс B1, B6 и B12 и отличающиеся высокой эффективностью, в частности *Мильгамма*.

О высокой эффективности препарата для перорального введения *мильгаммы-100* (100 мг бенфотиамина + 100 мг пиридоксина гидрохлорида) в лечении диабетической нейропатии свидетельствует исследование М.И.Балаболкина (1997). Автор указывает, что курс лечения в течение 6 нед (1 таблетка трижды в день) приводит к улучшению самочувствия больных, уменьшению интенсивности или исчезновению болей и парестезии в нижних конечностях, повышению вибрационной чувствительности, улучшению качества жизни больных.

Р.А.Садеков и соавт. (1998) отмечают, что *мильгамма-100* оказывает благоприятное воздействие на состояние периферической нервной системы у больных ИНЗСД. Эффект отмечается после 3 нед приема и усиливается при продолжении лечения до 6 нед. Авторы рекомендуют более длительное применение препарата — до 2—4 мес. О.В.Удовиченко и Т.Г.Курцева (1999) подчеркивают, что препарат не только благотворно воздействует на состояние чувствительной сферы у больных диабетом, но и влияет на заживление нейропатических трофических язв. Наши наблюдения также свидетельствуют о его высокой эффективности, однако в случаях выраженной клинической картины нейропатии мы рекомендуем начинать терапию с парентерального введения в течение 2—3 нед с последующим переходом на пероральный прием *мильгаммы*.

В лечении ДН Используется так же комбинированный препарат, включающий все витамины группы В в необходимой лечебной дозировке – *Нейромультивит*.

В ряду препаратов нейрометаболического действия особое место занимают *лекарственные препараты с ноотропным действием*. Их влияние сказывается в первую очередь на состоянии нейронов ЦНС, при этом нормализация процессов обмена веществ приводит к улучшению аксонального транспорта, активизирует процессы ремиелинизации и реиннервации.

Среди этой группы средств для лечения ДН представляе интерес препарат *Актовегин*, обладающий доказанной эффективностью при лечении как центральной так и периферической форм ДН.

Актовегин относится к препаратам, активизирующим обмен веществ в тканях путем увеличения транспорта и накопления глюкозы и кислорода. Вторичным эффектом является усиление кровоснабжения. Эти процессы приводят к ускорению метаболизма АТФ и повышению энергетических ресурсов клетки, улучшению трофики и стимулируют

процессы регенерации. Именно эти свойства составляют основу широкого применения препарата в нейродиабетологии.

По происхождению Актовегин многокомпонентный высокоочищенный гемодиализат, получаемый из крови телят методом ультрафильтрации, в процессе которой в конечном продукте сохраняются только низкомолекулярные соединения, исключаящие развитие прионных болезней, а так же максимально устраняются антигенные и пирогенные белковые компоненты.

В состав актовегина входят вещества, естественно содержащиеся в организме человека: аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, промежуточные продукты углеводного и жирового обмена, антиоксидантные ферменты, электролиты, микроэлементы, разносторонне влияющие на обменные процессы.

В экспериментах было показано позитивное моделирующее воздействие актовегина на основные процессы метаболизма, вовлеченные в патогенез ДН и метаболического синдрома [Сыч Ю.П., Зилов А.В., 2004 и др.]:

- *Влияние на обмен глюкозы* осуществляется путем улучшения переноса глюкозы внутрь клетки посредством инсулиноподобного действия одного из компонентов препарата – инозитолфосфолигосахарида и активации транспортеров глюкозы. Обнаружено, что после внутривенного введения препарата захват глюкозы клетками активизируется уже в первые минуты, достигая пика в течение 2 часов [Jacob S. Et al., 1996].

- *Антиоксидантный эффект* обеспечивается наличием в составе препарата супероксиддисмутазы, что подтверждено методом атомно-эмиссионной спектроскопии, а также ионов магния, повышающих активность глутатионсинтетазы, которая осуществляет перевод глутатиона в глутамин [Нордвик Б. , 2002].

- *Антигипоксантное действие* связано со способностью увеличивать поглощение тканями кислорода, что повышает устойчивость клеток к гипоксемии. В результате нормализации поступления кислорода и глюкозы в ткани возрастает образование макроэргических фосфатов (АТФ, АДФ) и уменьшается энергетический клеточный дисбаланс. Увеличение поглощения кислорода сосудистой стенкой приводит к снижению периферического сосудистого сопротивления, за счет чего улучшается кровообращение тканей.

Клиническое применение Актовегина при периферических формах ДН изначально базировалось на результатах позитивной клинической практики, особенно у больных с «диабетической стопой». Следует отметить, что при этой патологии на протяжении многих лет препарат занимал лидирующие позиции в метаболической терапии. Однако не

смотря на широкое внедрение в практическую нейродиабетологию двух последних десятилетий новых средств с высокой нейрометаболической, нейропротективной и антиоксидантной активностью (препараты бенфотиамина и тиоктовой кислоты) Актовегин не утратил своей актуальности и продолжает широко применяться в комплексной терапии периферических форм ДН.

Сочетая в себе свойства нейрометаболика, ангиопоксанта и достаточно активного сосудистого препарата, Актовегин при необходимости и в определенных клинических ситуациях позволяет ограничить медикаментозную нагрузку и уменьшить количество принимаемых препаратов.

Отмечено достоверное позитивное влияние актовегина не только на симптомы двигательных и сенсорных расстройств, но и отчетливое противоболевое действие [Jansen W, Beck E., 2005]. Было отмечено, что применение Актовегина в комплексе с нестероидными противовоспалительными препаратами, существенно улучшает результативность лечения, возрастают скорость наступления и устойчивость достигнутого противоболевого эффекта [Шмырев В.И., Боброва Т.А. , 2002].

Эффективность Актовегина при ДН доказана в ходе мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором приняли участие 567 больных СД 2 типа с ДПНП из 26 центров России, Украины и Казахстана (2009 год). Результаты исследования показали, что лечение актовегином в течение 160 дней: сначала в виде ежедневных внутривенных инфузий 2000 мг/день в течение 20 дней, затем - в дозе 1800мг/день (3 таблетки 3 раза в день) 140 дней привело к достоверному регрессу ($p < 0,0001$) основных симптомов диабетической полиневропатии (боль, жжение, парестезии, онемение), которые были оценены количественно с помощью шкалы TSS. Отмечена хорошая переносимость актовегина и отсутствие значимых побочных эффектов терапии.

Гаммалон (γ-аминомасляная кислота, ГАМК К, амина-лон) — первый препарат из группы ноотропов, получивший широкое практическое применение в практике. ГАМК является естественным метаболитом мозговой ткани, часть которого, вступая через так называемый ГАМК-шунт в цикле Кребса, участвует в обеспечении энергетической потребности нервных клеток. Другая его часть выступает в качестве тормозного медиатора в ГАМК-ергических нейронах головного мозга. Препарат восстанавливает метаболические процессы, способствует утилизации глюкозы и нормализации нейродинамики головного мозга. Основные эффекты терапии ГАМК — повышение продуктивности мышления, улучшение памяти, мягкое психостимулирующее действие. ГАМК благоприятно влияет на восстановление нарушенных функций после

перенесенного инсульта. Гаммалон хорошо переносится больными как ИЗСД, так ИНЗСД. Показаниями к назначению являются когнитивные расстройства и очаговые неврологические расстройства. Режим дозирования препарата: по 4—5 драже (1 — 1,25 г) трижды в сутки до еды курсом 1—3 мес. Основным побочный эффект — диспепсические расстройства — исчезает после отмены препарата или снижения его дозы. В начале лечения следует контролировать показатели АД.

Ноотропил (пирацетам) нормализует нейродинамику коры головного мозга, улучшает метаболизм, благотворно действует на микроциркуляцию, при этом не вызывая сосудорасширяющего эффекта. Ноотропил обладает нейро-протективным действием в условиях гипоксии, улучшает местный захват кислорода и глюкозы нервной тканью. При острых расстройствах метаболизма, сопровождающихся изменением уровня сознания, при острых нарушениях мозгового кровообращения препарат назначают в дозе 0,4—1,2 г 2—4 раза в сутки парентерально (максимально 12 г/сут) курсом 3—8 нед. В случае преобладания в клинической картине нейропатии симптомов диабетической энцефалопатии препарат назначают перорально по 0,4—0,8 г дважды в день, утром и днем. При применении ноотропила внутрь возможно появление диспепсических явлений.

Глицин — препарат, основным действующим веществом которого является аминокислота глицин, обладающая многокомпонентным противоишемическим действием. Взаимодействуя с глицинергическими и ГАМК-ергическими рецепторами спинного и головного мозга, глицин активизирует естественную тормозную нейротрансмиссию, связывает эндогенные токсичные соединения (альдегиды, кетоны и др.), образующиеся в большом количестве в каскадных реакциях, запускаемых острой ишемией мозга. Гипотетическим механизмом противоишемического действия глицина является инактивация N-ме-тил-О-аспартат-рецепторов (NMDA) вследствие взаимодействия с их глициновыми локусами, что позволяет в условиях острой ишемии мозга существенно ограничить активность возбуждающих аминацидергических медиаторов (глутамата, аспартата) и предотвратить «шоковое» раскрытие кальциевых каналов. Положительное действие глицина при его сублингвальном приеме в суточной дозе 1—2 г проявляется с первых его приемов «пробуждающим» эффектом, достоверным ускорением регресса неврологических расстройств, что особенно важно при состояниях, сопровождающихся утратой сознания. При курсовом приеме глицина в течение 4—8 нед отмечают регресс очагового неврологического дефицита и консолидация когнитивных функций. Умеренное седативное действие препарата позволяет обойтись без дополнительного назначения седативных и снотворных средств, способствует коррекции неврозоподобных нарушений у больных диабетической энцефалопатией.

Пиридитол (энцефабол, пиритинол) — ноотроп, по химическому строению являющийся удвоенной молекулой витамина B₆. Препарат улучшает метаболические процессы в мозговой ткани, повышая усвоение глюкозы и обмен нуклеиновых кислот, стабилизирует клеточные мембраны вследствие подавления активности лизосомальных ферментов и предотвращения образования свободных радикалов, улучшает реологические свойства крови в результате повышения пластичности эритроцитов. Основные эффекты терапии пиридитолом — повышение умственной работоспособности, улучшение памяти и внимания, отчетливое снижение выраженности головной боли сосудистого характера. Наряду с общими для других ноотропных препаратов показаниями у больных сахарным диабетом следует подчеркнуть высокую эффективность пиридитола при хронических цефалгических проявлениях. Режим дозирования: по 100—200 мг трижды в день, курсом 2—3 мес. Препарат, как правило, хорошо переносится больными. Противопоказан при эпилепсии.

Пикамилон по химической структуре представляет из себя сочетание молекулы ГАМК и никотиновой кислоты; улучшает кровоснабжение и функциональное состояние головного мозга. В процессе лечения отмечаются восстановление физической и умственной трудоспособности, уменьшение головной боли, головокружения, консолидация памяти, нормализация сна. В лечении острых состояний обычно не используется, но назначается как вспомогательный нейрометаболик для купирования расстройств, обусловленных диабетической энцефалопатией, в том числе для трудовой реабилитации лиц умственного труда. Назначают по 20—50 мг 2—3 раза в сутки, курс лечения 1—2 мес. Препарат хорошо переносится больными.

Церебролизин — средство метаболической защиты мозга, наиболее широко используемое в России. Действующее вещество — водный раствор гидролизата мозга молодых свиней, активная фракция представлена пептидами с молекулярным весом не более 10 тыс. дальтон. Препарат, хорошо проникая через гематоэнцефалический барьер, осуществляет метаболическую регуляцию, оказывает ней-ропротективное действие. Церебролизин обладает нейротрофической активностью, повышает эффективность аэробного метаболизма мозга, улучшает внутриклеточный синтез белка, защищает нейроны от развития лактатацидоза, предотвращает перекисное окисление липидов, снижает нейротоксическое действие глутамата. Основные эффекты терапии улучшение когнитивных функций, памяти и внимания, легкое тимолептическое действие. При внутривенном введении Церебролизин оказывает существенно больший эффект, чем при внутримышечном. В остром и раннем восстановительном периодах инсульта препарат

назначают по 5—10 мл внутривенно струйно или капельно до 60 мл/сут (в зависимости от тяжести состояния), курс лечения 2—4 нед.

Перечислим ряд лекарственных средств с общим метаболическим действием.

Солкосерил — продукт, полученный из телячьей крови, содержащий факторы, улучшающие тканевый обмен и активизирующие процессы регенерации. Основные показания к назначению у больных диабетом — облитерирующие поражения сосудов, диабетическая микро- и макро-ангиопатия. Предпочтительно внутривенное капельное введение препарата на физиологическом растворе, начиная с 2 мл, повышая дозу с каждым введением на 2 мл до 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 мл, с последующим аналогичным снижением дозы. Противопоказаниями к применению являются индивидуальная непереносимость и реакции гиперчувствительности. До появления в клинической практике вазопростана солкосерил и актовегин являлись основными препаратами для лечения диабетической стопы, однако и в настоящее время они широко используются в комплексной терапии.

Когитум содержит естественный энергетический метаболит мозговой ткани — ацетиламиноянтарную кислоту, активно проникающую через гематоэнцефалический барьер и повышающую выработку макроэргических фосфатов. Применяют при астении, абулии, субдепрессии, нарушениях памяти, внимания и снижении умственной работоспособности, обусловленных сосудистой патологией мозга при диабете, а также в восстановительном периоде инсульта. Препарат выпускается в виде раствора в ампулах только для приема внутрь. Назначают по 2—3 ампулы в день в течение 10—20 сут. Препарат хорошо переносится и практически не имеет противопоказаний.

ЦитоМак — действующее вещество выделено из сердца лошади; содержит цитохром С, который является катализатором клеточного дыхания, стимулирует окислительные реакции, активизирует обменные процессы в тканях, уменьшает гипоксию при различных патологических состояниях. Показания к назначению — периферические двигательные дефекты: мышечная слабость, дистальные и проксимальные атрофии мышц конечностей. Особенно эффективен у детей и подростков с ИЗСД. ЦитоМак назначают по 15 мг (1 ампула) внутривенно 1—2 раза в сутки. Эффект появляется через несколько минут и длится несколько часов. Единственным противопоказанием к применению препарата может стать повышенная чувствительность к лошадиной сыворотке.

Антиоксидантным средством, которое может применяться для лечения ДН, является **эхинохром**, недавно зарегистрированный в России (РУ № 99/91/2). Применяется в дозе 0,1—0,5 г (1 ампула) внутривенно 1—2 раза в день.

*Инозие-*F** — основное действующее вещество — инозиновые кислоты, являющиеся, как и АТФ, макроэргическими фосфатами, но обладающие способностью проникать через клеточные оболочки. Попадая в клетку, ино-зие-*F* принимает непосредственное участие в обмене глюкозы и способствует активизации метаболизма в условиях гипоксии и отсутствия АТФ; нормализует тканевое дыхание. Средняя суточная доза для приема внутрь — 1200— 2400 мг (6—12 таблеток) в 3 приема или внутривенно капельно — 400 мг 1—2 раза в сутки. Показан для лечения преимущественно двигательных выпадений, но может применяться и при чувствительных нарушениях.

7.3. ДРУГИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Активация ферментов альдозоредуктазы и протеинкиназы-*C* - два ключевых из известных в настоящее время звеньев патогенеза ДН. В этой связи ведется поиск возможных способов контроля их активности в качестве методов патогенетической терапии.

Ингибиторы альдозоредуктазы. Первые клинические исследования по оценке эффективности этой группы препаратов стали проводиться 25 лет назад. Однако на сегодняшний день единственный из этой группы препарат **Эпалрестат** разрешен для клинического применения только в Японии. Большинство клинических испытаний по ряду причин не подтвердили значимого эффекта в отношении улучшения или профилактики развития диабетической нейропатии. Многие из предложенных субстанций обладали высокой гепатотоксичностью, что ограничивало их длительное применение в клинической практике.

*Ингибиторы протеинкиназы-*C*.* Внутриклеточная гипергликемия повышает уровень диацилглицерола, который в свою очередь активирует образование протеинкиназы-*C*, что приводит к нарушению экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота и сосудистого эндотелиального фактора роста. Данные предварительных исследований по применению ингибитора изоформы протеинкиназы-*C*- β показали его положительное влияние на функциональное состояние периферической нервной системы. Многоцентровые исследования по препарату будут завершены к 2006 г.

7.4. ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

Фармакотерапия болевых форм ДН предусматривает два основных направления: восстановление функции поврежденных нервов (патогенетическая терапия) и адекватное лечение болевого синдрома (симптоматическая терапия). Важным условием эффективности противоболевой терапии при ДН является полноценная компенсация

гликемии. Следует так же помнить, что обезболивающие средства дают лишь кратковременный эффект без активной метаболической и сосудистой терапии, которые во многом определяют прогноз лечения ДН [И.А.Строков, Баринов А.Н., 2001]. Современные подходы к терапии нейропатической боли предусматривают комплексное применение лекарственных препаратов различных групп, оказывающих влияние на различные звенья ее патогенеза: антидепрессанты, антиконвульсанты, опиоиды и местные анестетики. Широко практикующееся во всем мире применение ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств, используемых у 60% больных с нейропатической болью, не оправдывает ожиданий, и, к тому же, не безопасно при длительном применении, вызывая осложнения со стороны крови и желудочно-кишечного тракта. Обязательной составляющей лечения нейропатической боли являются антидепрессанты, спектр действия которых включает собственную противоболевую активность. Наибольшую эффективность среди препаратов группы трициклических антидепрессантов проявляет amitriptyline при его применении в дозах от 25 до 150 мг/сут. Однако использование препаратов этой группы в настоящее время ограничено большим количеством побочных эффектов, развивающихся вследствие блокады постсинаптических м-холинергических, альфа-1-адренергических, гистаминовых рецепторов. Также трициклические антидепрессанты, метаболизируясь ферментами печеночных оксигеназ P450, оказывают значительное влияние на обмен совместно применяемых препаратов, которые метаболизируются этими же ферментами. Особенно нежелательно применение этой группы препаратов у больных пожилого возраста с ИБС, аритмией, нарушениями внутрижелудочковой проводимости, глаукомой, АГ, задержкой мочи, вегетативной недостаточностью – проблемами, весьма часто сопутствующими диабету.

Поэтому все большее распространение получают селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) – пароксетин, сертралин, циталопрам, которые имеют ряд неоспоримых преимуществ: хорошая переносимость, отсутствие лекарственных взаимодействий, хотя следует отметить, что противоболевой потенциал этих препаратов уступает amitriptyline. Для лечения нейропатической боли, вызванной ДН, официальную регистрацию по результатам двух крупных двойных слепых плацебо контролируемых исследований (1 степень доказательности) получил ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина – дулоксетин (Симбалта). Препарат рекомендуется использовать в суточной дозе 60 мг один раз в день, назначаемой независимо от приемов пищи. В процессе лечения необходим контроль артериального

давления. Следует учитывать возможность взаимодействия с препаратами, метаболизируемыми цитохромом P450.

Эффективность антиэпилептических препаратов для лечения боли известно давно. Наиболее широкое распространение получил карбамазепин в лечении невралгических болей. Однако широкое применение в лечении нейропатической боли эта группа препаратов получила вместе с появлением в 90-х годах прошлого столетия новой генерации антиэпилептических препаратов, среди которых заслуживает особого внимания препарат с доказанной эффективностью при лечении нейропатической боли у больных ДН – Лирика (прегабалин).

При ДПНП эффективность прегабалина в лечении нейропатической боли была продемонстрирована в ходе 6 масштабных двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследований (9000 больных) длительностью до 13 недель. Дозировка прегабалина была гибкой или фиксированной от 75 до 600 мг/день. Во всех исследованиях и во всех дозах прегабалин показал свою высокую эффективность по сравнению с плацебо, значительно, до 60% и более, не только уменьшая интенсивность боли, но и восстанавливая нарушенный сон и качество жизни. Эффект лечения отмечался уже к концу 2-3-го дня терапии и продолжался до конца исследований, а количество респондеров со снижением интенсивности боли 50% и более составило около 65%. Часть из описанных выше исследований имела продолжение в открытой фазе, во время которой средняя длительность приема препарата Лирика составила 15 месяцев, максимальная – 3,5 года. Эти данные позволяют говорить о препарате Лирика как об эффективном и безопасном средстве для длительной терапии нейропатической боли при ДН [Lesser H., et al., 2004; Ritcher R.W. et al., 2005; Rosenstock J. et al., 2004].

В Германии описан обширный опыт постмаркетингового применения препарата Лирика с участием 10300 пациентов, в том числе 5091 пациент с диабетической полиневропатией. Достоверное снижение интенсивности боли отмечалось уже на 1-ой неделе терапии. К 6-ой неделе лечения препаратом Лирика, интенсивность боли снизилась в среднем на 62%, при этом у пациентов улучшались сон и настроение [Brasser M. et al., 2006].

Лирика хорошо переносится. Наиболее частыми побочными эффектами являются головокружение и сонливость. Как показывают данные клинических исследований, головокружение и сонливость на фоне приема прегабалина имеют транзиторный характер, возникая через 1-2 дня приема и прекращаясь на 2-4 неделе терапии. К другим, более редким, побочным эффектам относятся раздражительность, диплопия, сухость во рту, утомляемость, отеки.

Опубликованы рекомендации Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) по терапии состояний, сопровождающихся нейропатической болью [Attal N. et al., 2006], построенные на базе анализа всех клинических исследований по нейропатической боли, зарегистрированных в базе данных доказательных клинических исследований - Кокрановской библиотеке с 1966 года. Группой европейских экспертов EFNS были отобраны только исследования с высоким уровнем доказательности. *При болевых полиневропатиях в качестве препаратов первого ряда терапии ими были рекомендованы: прегабалин, габапентин, трициклические антидепрессанты, в качестве второй линии – ламотриджин, опиоиды, СИОЗСН, трамадол.*

В настоящее время в России зарегистрировано три препарата для лечения нейропатической боли – **карбамазепин (Финлепсин)**, для лечения болей при ДН, **прегабалин (Лирика)** и **габапентин (Нейронтин, Тебантин)** для лечения всех видов нейропатической боли у взрослых. Противоболевая эффективность АЭП определяется их способностью блокировать потенциалзависимые натриевые и кальциевые каналы в периферических нервах, опосредуя торможение высвобождения в синаптическую щель возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамат, субстанция Р) и тем самым блокировать передачу возбуждающих импульсов в нервной системе. Применение АЭП требует постепенного наращивания дозировок до клинически эффективных.

Стартовая доза карбамазепина составляет 100-200 мг/сут в 2 приема, наращивание дозы по 100-200 мг 1 раз в 3-5 дней до 600-1200 мг/сут, иногда выше. Во время лечения требуется тщательный контроль побочных эффектов, в том числе гепатотоксических (лабораторный контроль функции печени) и гематотоксических (общий анализ крови), а так же ЭКГ (противопоказан при АВ-блокадах). Габапентин дозируют начиная с 300 мг/сут с последующим увеличением дозы на 300 мг/сут до 1800-3600 мг/сут в течение 2 недель. Требуется коррекция дозы при нарушении функции почек. Стартовая доза прегабалина – 150 мг/сут., суточная находится в диапазоне 300-600 мг/сут, Препарат обладает высокой противоболевой эффективностью, которая развивается на 2-й, 3-й день от начала терапии, обладает высокой биодоступностью, низким потенциалом побочных эффектов, практически не имеет противопоказаний.

В дополнительной терапии нейропатической боли могут быть использованы опиоидные анальгетики. Вопрос о их применении следует рассматривать лишь после безуспешного лечения другими средствами терапии, что связано с высокой частотой потенциально опасных побочных эффектов при их применении, в том числе – формирования физической и психической зависимости. Препаратами выбора из средств

этой группы могут быть Трамадол в дозе до 400 мг/сут., Залдиар (комбинация 37,5 мг трамадола гидрохлорида и 325 мг парацетамола) 2-6 табл./сут.

7.4. ЛЕЧЕНИЕ ПРОЯВЛЕНИЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ

7.4.1. ЛЕЧЕНИЕ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕНЗИИ И ТАХИКАРДИИ

Повышение АД с помощью медикаментозных средств имеет ряд недостатков, в числе которых плохая переносимость и недостаточная эффективность. Поэтому основной целью лечения является исключение ятрогенных факторов, усугубляющих явления ортостаза. Прежде всего, речь идет о препаратах с сосудорасширяющим, гипотензивным и мочегонным действием, антидепрессантах и дофаминергических средствах.

Провоцирующим действием в отношении ортостатических расстройств обладают факторы, повышающие внутригрудное и внутрибрюшное давление (натуживание при запорах, подъем тяжестей, изометрические нагрузки), перегревание, алкоголь, малоподвижный образ жизни, постельный режим.

Средства немедикаментозной коррекции артериальной гипотензии включают:

- увеличение потребления поваренной соли до 4-10 грамм в сутки и жидкости до 2-3 литров в день (только в отсутствие сердечной недостаточности и отечного синдрома),
- ограничение высокоуглеводной пищи,
- частое и дробное питание,
- исключение запоров (регуляция питания),
- ношение эластичных чулков, высокоэластичное бинтование ног, иногда до уровня живота,
- сон с высоким изголовьем (стимуляция ренин – ангиотензиновой системы, увеличение выброса антидиуретического гормона, уменьшение выраженности ночной полиурии, увеличение объема крови),
- утренний кофе (уменьшает вазодилатацию брюшных сосудов), исключение приема кофе днем (вызывает тахикардию).

При недостаточной эффективности применяют лекарственную терапию. Основные лекарственные препараты для лечения ортостатической гипотензии и механизмы их действия и дозирование представлены в табл. 40.

Таблица 40. Препараты для лечения ортостатической гипотензии

Механизм действия	Препараты	Дозы	Наиболее значимые побочные эффекты
Увеличение объема плазмы	<i>Минералокортикоиды:</i> Флукортизон	0,1-0,4 мг 2-3 раза в неделю	Повышение массы тела, гипокалиемия, сердечная

	(кортинэф)	с постепенным наращиванием дозы от 0,05 мг	недостаточность, артериальная гипертензия, стероидный диабет, остеопроз, диспепсия, головные боли, повышение внутриглазного давления.
Вазо-констрикция	<i>Симпатомиметики:</i> Эфедрин Дигидроэрготамин	25-100 мг/сут 2,5 – 10 мг/сут	Артериальная гипертензия, брадикардия, гипергидроз, нарушение мочеиспускания, повышение внутриглазного давления, фасцикуляции мышц и нарушения сердечного ритма.
Уменьшение вазодилатации	<i>Ингибиторы синтеза простагландинов:</i> Индометацин Ибупрофен и др.	<i>Короткими курсами</i> 50-150 мг/сут 400-1200 мг/сут	Желудочные боли, язвы, кровотечения при длительном применении
Уменьшение ночной полиурии	<i>Антагонисты рецепторов вазопрессина</i> Адиуретин Десмопрессин	10-40 мкг интраназально перед сном	Артериальная гипертензия, особенно по утрам
Уменьшение вазодилатации, стимуляция симпатической активности	<i>Блокаторы β-адренорецепторов</i> Вискен (пиндолол) пропраналол	5-15 мг/сут 20-60 мг/сут	Снижение артериального давления, брадикардия, обострение бронхиальной астмы. Целесообразно использовать у больных с фоновой артериальной гипертензией
Уменьшение вазодилатации	<i>Блокаторы периферических дофаминовых рецепторов:</i> Мотилиум (домперидон)	10-30 мг/сут	

Использование медикаментозной терапии следует относить на последнее место, поскольку возможно развитие побочных эффектов в форме снижения эффективности сахароснижающих препаратов и развития стероидного диабета, повышения массы тела, формирования сердечной недостаточности, остеопороза и др.

При использовании симпатомиметиков для лечения ортостатических расстройств можно ожидать возникновения побочных эффектов терапии, связанных с симпатoadrenalовой активацией. Наибольшую опасность представляют внезапное повышение артериального давления, нарушение сердечного ритма, фибрилляция желудочков, спазм коронарных и периферических артерий, повышение внутриглазного давления.

В отдельных случаях, особенно при ночной полиурии, с целью повышения утреннего артериального давления может оказаться полезным назначение антидиуретического гормона перед сном.

Следует помнить, что любые средства, способные уменьшать проявления ортостатической гипотензии могут приводить к повышению АД, особенно в горизонтальном положении, что опасно появлением ночной АГ, требующей контроля и коррекции. При тяжелой, не поддающейся коррекции артериальной гипотензии, может производиться имплантация кардистимулятора. Для лечения *монотонной тахикардии* используют кардиоселективные β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, препараты калия и магния. В тяжелых случаях возможно использование кардистимулятора.

7.4.2. ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ МОЧЕИСПУСКАНИЯ

Расстройства мочеиспускания, возникающие в связи автономной нейропатией в урогенитальной системе проявляются в 3 формах:

- Нарушение опорожнения мочевого пузыря в связи с денервационной гипорефлексией детрузора и снижением или дисинегией тонуса сфинктеров (наиболее частый механизм при дезавтономизации пузыря);
- Нарушение наполнения мочевого пузыря за счет гиперрефлексии детрузора (гиперактивный мочевой пузырь) с нарушением его рефлекторной активности, частыми непроизвольными сокращениями, прерывающими фазу наполнения.
- Внезапное расслабление сфинктера при его частичной денервации (стессорное расслабление) при кашле, смехе, физической нагрузке, натуживании.

Выбор терапии нарушений мочеиспускания должен быть дифференцирован в зависимости от механизма имеющегося расстройства. Несоблюдение этого правила может приводить к усугублению имеющихся нарушений мочеиспускания. Предварительные исследования целесообразно производить совместно с урологом, поскольку необходимо исключение всех иных, кроме ДАН, причин расстройств мочеиспускания и дифференциации механизмов имеющихся расстройств.

При нарушениях опорожнения мочевого пузыря применяют:

Немедикаментозные методы:

- электостимуляция мочевого пузыря;
- механическое воздействие - надавливание на нижнюю часть живота при мочеиспускании (прием Креде);
- натуживание при мочеиспускании (прием Вальсальвы).

Медикаментозные методы:

- стимуляторы М-холинорецепторов (прозерин, америдин, ацеклидин и др.);
- неселективные (празозин) блокаторы α_1 -адренорецепторов;
- селективные блокаторы α_1 -адренорецепторов шейки мочевого пузыря (доксазазин, теразозин, тамсулозин и др.), уменьшающие вероятность развития системных побочных эффектов, среди которых наиболее опасна артериальная гипертензия;
- метаклопрамид (церукал);
- метилдофа.

При наличии в пузыре после мочеиспускания более 100 мл остаточной мочи, показана катетеризация. Длительная и частая катетеризация увеличивает риск вторичного инфицирования мочевых путей, требующий применения уросептиков и антибактериальных препаратов.

При нарушениях наполнения мочевого пузыря с гиперрефлексией детрузора используют:

- Антихолинэргические средства под строгим контролем объема остаточной мочи, который не должен превышать 100 мл.
- Блокаторы М-холинорецепторов. Избирательным воздействием на холинорецепторы детрузора и минимальными побочными системными эффектами обладает толтерадин (детрузитол), который применяют в дозе 1-2 мг 2 раза в день. Могут использоваться другие препараты: оксибутирин (цистин, новитропан) 2,5 – 5 мг 2-4 раза в день, гиосциамин 0,125 мг/сут под язык, тропиум 20 мг/сут.
- Спазмолитические средства,
 - Антагонисты кальция (нифедипин),
 - Антагонисты β -адренорецепторов,
 - β -блокаторы,
 - Миорелаксанты (баклофен).

При недостаточности внутреннего сфинктера пузыря используются:

- Трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин и др.),
- β -блокаторы (пропранолол),
- α -адреномиметики (эфедрин), в тяжелых случаях инъекции ботулотоксина.

7.4.3. ЛЕЧЕНИЕ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Несмотря на то, что развитие эректильной дисфункции ни в коей мере не угрожает жизни больных, ее коррекция выполняет важнейшую социальную задачу улучшения ка-

чества жизни пациентов, больных СД. Значительная частота развития эректильной дисфункции органической природы делает малоперспективным применение средств, используемых при психогенной импотенции: анксиолитиков (*ксанакс, транксен*), антидепрессантов в сочетании с массивными курсами препаратов метаболического ряда (*ноотропил, энцефабол, церебролизин, α -токоферол, аскорбиновая кислота*). Тем более недопустимо изолированное назначение с этой целью психо- и нейростимуляторов (*сиднокарб, препараты женьшеня и радиолы розовой, элеутерококк, пантокрин и пр.*), поскольку это может привести к дальнейшему истощению спинальных механизмов регуляции эрекции и эякуляции с развитием после небольшого периода обманчивого «улучшения» полной рефрактерности к медикаментозному лечению.

Традиционным в лекарственной терапии эректильной дисфункции является назначение препаратов α 2-адрено-блокирующего действия, содержащих алкалоид йохимбин. А. Morales и соавт. (1988) указывают, что у 21 % больных, получавших йохимбин, наступило полное восстановление эрекции. С этим можно согласиться с учетом того, что среди больных диабетом, страдающих эректильной дисфункцией, у 20 % она носит функциональный характер. У остальных 80 % больных с органической природой половых нарушений йохимбин малоэффективен. Следует отметить, что ни один из содержащих йохимбин препаратов не включен в «Регистр лекарственных средств России».

α -Адреноблокирующим действием обладает препарат *вазобрал* (его фармакологическая характеристика приведена выше). Для лечения эректильной дисфункции препарат используют в дозе 4—8—12 мл/сут в 2 приема натощак. Лечение проводят повторными курсами продолжительностью две недели с двухнедельным перерывом между ними. Следует помнить, что в таких дозировках вазобрал может вызвать или усилить проявления ортостатической гипотензии.

Распространенным средством для лечения эректильной дисфункции является *виагра* (силденафил). Его действие основано на блокировании фермента фосфодиэстеразы 5-го типа, разрушающего циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Препарат назначают в дозе 25—100 мг внутрь в зависимости от эффективности и индивидуальной переносимости однократно в течение суток, примерно за 1 ч до планируемой сексуальной активности.

При сексуальной стимуляции в кавернозных телах полового члена высвобождается эндотелиальный релаксирующий фактор NO, активирующий гуанилатциклазу, в результате уровень цГМФ возрастает. Это способствует расслаблению гладких мышц кавернозных тел и наполнению их кровью, что приводит к эрекции. Поэтому блокирование распада цГМФ силденафилом обеспечивает возрастание его концентрации и

облегчает эрекцию.

D.E.Price (1998), анализируя результаты 9 двойных слепых плацебоконтролируемых исследований более 600 мужчин с эректильной дисфункцией, страдающих ИЗСД и ИНЗСД (1:4), обнаружил значительное улучшение состояния половой функции у большинства больных, получавших виагру в дозе 25—100 мг в сутки в течение 6—26 нед. Побочное действие в виде головных болей, диспепсии, приливов были легкими или слабо выраженными, и лишь один пациент из-за них отказался от продолжения приема препарата.

M.S.Rendell (1998) проанализировал результаты плацебоконтролируемого лечения 268 мужчин, больных диабетом. Средний возраст группы составил 57 лет, у 81,3 % эректильная дисфункция была обусловлена ИНЗСД. Спустя 12 нед число больных, имевших хотя бы одну успешную попытку полового сношения, среди получавших силденафил была почти втрое выше, чем у принимавших плацебо (61 и 22 % соответственно).

Гормональной терапии тестостероном большинству больных сахарным диабетом не требуется, равно как и в популяции лиц с нарушением эрекции другого характера, поскольку гипогонадотропный или гипергонадотропный гонадизм или гиперпролактинемия являются причиной страдания лишь в единичных наблюдениях. Только в случае достоверного снижения уровня тестостерона в плазме крови в ранние утренние часы возможно назначение заместительной терапии, при этом дозирование и длительность лечения выбираются строго индивидуально.

Следует подчеркнуть, что у больных, не имеющих клинических и лабораторных признаков гипогонадизма, **назначение тестостерона** приводит к возрастанию либидо без какого-либо воздействия на эрекцию, подавление же по механизму обратной связи продукции эндогенных андрогенов **приводит к дальнейшему ухудшению эректильной функции**. Решая вопрос о назначении тестостерона, необходимо помнить о возможности его гепатотоксического действия и неблагоприятного влияния на обмен липидов.

Сравнительно новым и эффективным методом лечения эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом является вакуумно-констрикторная терапия. Несмотря на разнообразие используемых приборов, все они состоят из вакуумной камеры, в которую помещается половой член; насоса для создания отрицательного давления в камере и сдавливающего кольца, одеваемого на основание полового члена для поддержания эрекции (рис. 31, 32).

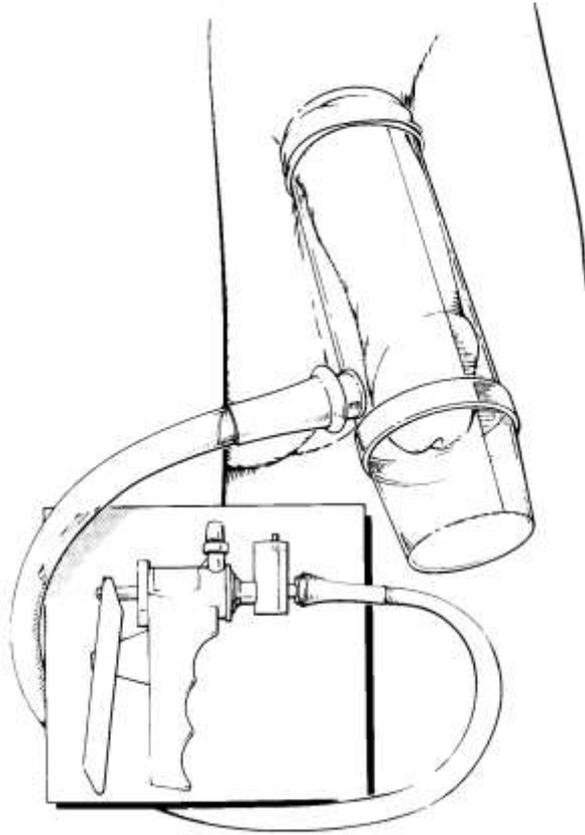


Рисунок 31. Прибор для вакуумно-констрикционной терапии эректильной дисфункции [Goldstein I., Saenz De Tejada., 1994]. Описание в тексте



Рисунок 32. Набор для вакуумно-констрикторной терапии эректильной дисфункции: прозрачный цилиндр, констрикционные кольца, насос

Создание отрицательного давления в камере приводит к заполнению кавернозных тел кровью и состоянию, сходному с эрекцией. От физиологической эрекции оно отличается тем, что под воздействием отрицательного давления происходит пассивное заполнение кровью интра- и экстракорпоральных сосудов полового члена только дистальнее места наложения кольца и без расслабления гладких мышц. Это может

привести к травматизации, перерастяжению, отеку и цианозу полового члена при длительном наложении констрикционного кольца, поэтому искусственную эрекцию не рекомендуется поддерживать более 30 мин.

С.Н.Нестеров (1998) отмечает, что применение вакуумно-констриктивной терапии оказывается эффективным приблизительно у половины использовавших ее больных; несколько чаще — при ИНЗСД. Причинами, приведшими к отказу от ее использования, послужили неэффективность, возникновение болей в области сдавливающего кольца, кровоизлияния, затруднение семяизвержения, неудобство использования вакуумно-эрекционного устройства.

Метод введения вазоактивных препаратов в пещеристые тела для лечения эректильной дисфункции получил распространение в последнее десятилетие. Задолго до этого имелись сообщения об использовании интракавернозного введения папаверина, фентоламина и других α -адреноблокаторов, но без достаточного эффекта. Лишь появление синтетических аналогов простагландина E1 — активного релаксанта гладкой мускулатуры — открыло новые возможности интракавернозной терапии. Механизм действия простагландина E1 заключается в выраженном снижении тонуса гладких мышц, максимальном наполнении кавернозных тел и включении веноокклюзионного механизма. Поэтому сохранность эластичности кавернозных тел и отсутствие нарушений веноокклюзии (выявляются при контрастной кавернозографии) являются решающими для эффективной терапии. Показаниями к назначению интракавернозной терапии являются психогенная или нейрогенная эректильная дисфункция.

Для интракавернозной терапии используют препарат *каверджект*, содержащий алпростадил — синтетический аналог простагландина E1. Препарат вводят интракавернозно в индивидуально подбираемой дозе, вызывающей достаточную эрекцию длительностью не более 60 мин. Эффективность лечения составляет более 80 % при дозировке, не превышающей 10—15 мг. Причинами отказа от интракавернозной терапии являются боли в половом члене, обусловленные местным раздражающим воздействием, возникновение гематом при неправильной технике введения, другие местные реакции. С.Н.Нестеров (1998) сообщает, что в процессе такой терапии в течение нескольких месяцев возможно снижение эффективной дозы препарата на 2,5—5 мг от первоначальной, а у ряда больных появляются произвольные эрекции. Автор объясняет это способностью введенного простагландина угнетать синтез фактора трансформации-B1 (TGF-B1) и коллагено-образование в кавернозной ткани, в результате чего увеличивается выработка эндотелиальных факторов релаксации и происходит восстановление поврежденного биохимического механизма эрекции.

При неэффективности вышеперечисленных методов лечения возможно проведение фаллопротезирования — хирургической коррекции, получившей развитие в последние 20 лет. Чаще к протезированию приходится прибегать у больных ИЗСД, учитывая молодой возраст и раннее развитие нарушения половой функции. Для этих целей используют гибкие или ригидные фаллопротезы (рис. 33).

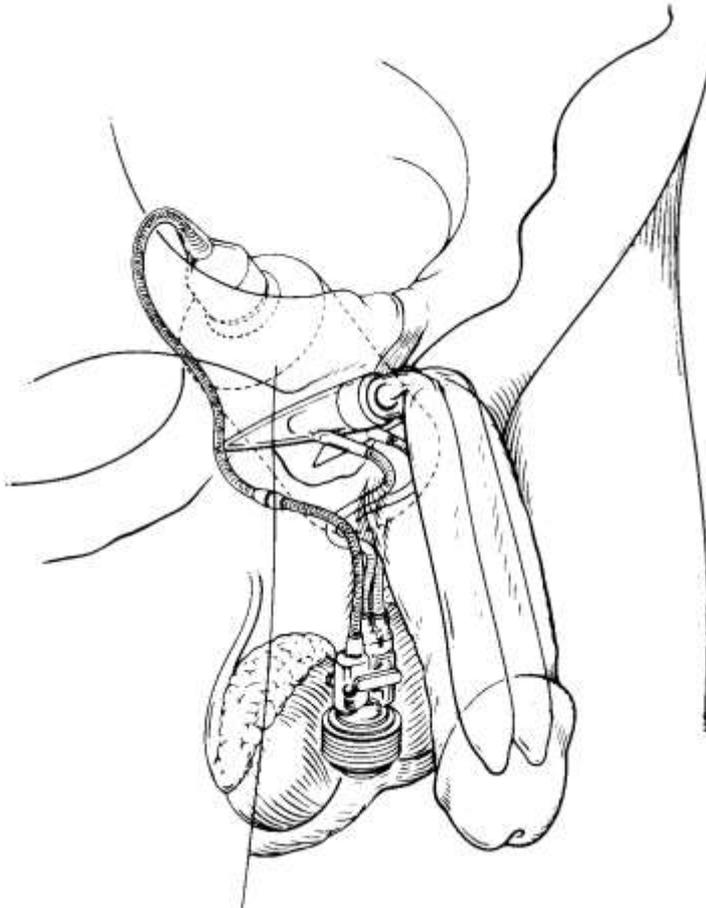


Рисунок 33. Гибкий фаллопротез [Goldstein I. и Saenz De Tejada I., 1994]. Его функционирование основано на принципах гидравлики. Состоит из резервуара, помещаемого за лонное сочленение, двух цилиндров, размещаемых в кавернозных телах, и помпы для наполнения (тумесценция) и опорожнения (детумесценция) протеза, располагающейся в мошонке

Больной О., 38 лет, страдает ИЗСД с 18 лет. Компенсация диабета инсулином 48 ЕД в сутки. С 30-летнего возраста, несмотря на сохранность либидо, возникла эректильная дисфункция. После продолжительной неэффективной консервативной терапии 3 года назад проведено фаллопротезирование ригидным протезом (рис. 34). В настоящее время продолжает половую жизнь с женой, имеет 1—2 половых акта в неделю обычной продолжительности, заканчивающихся оргазмом, но скудной эякуляцией. Жена больного удовлетворена качеством половой жизни.



Рисунок 34. Рентгенограмма костей таза больного О. 38 лет, страдающего ИЗСД, эректильной дисфункцией. В области лонного сочленения визуализируется тень ригидного фаллопротеза

Эффективность фаллопротезирования достигает 90— 100 %, несколько выше она у больных ИНЗСД. Основным послеоперационным осложнением является протезная инфекция, наблюдающаяся у 5 % больных [Goldstein I., Saenz De Tejada I., 1994].

7.4.3. ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ РАССТРОЙСТВ

В лечении запоров используются слабительные средства различных групп. Рекомендуется начинать терапию с мягкодействующих слабительных средств растительного происхождения и местнораздражающих средств (свечи с глицерином). Длительный прием слабительных средств, особенно активных, может усугубить кишечную дисфункцию, привести к развитию атонии кишечника или усугублению его гипомоторной функции, перерастяжению, иногда с повреждением слизистых оболочек, появлению анальных трещин и геморроидальных кровотечений. Поэтому следует в первую очередь обращать внимание на употребление пищи с достаточным количеством клетчатки, объем двигательной активности в течение суток.

При диарее используют антидиарейные средства: лоперамид, антихолинергические препараты, кодеина фосфат. Как правило, диарея возникает на фоне дисбактериоза кишечника, что обосновывает применение антибактериальных средств (доксциклин, метронидазол) и пробиотиков, средств для нормализации микрофлоры кишечника, которые в настоящее время считаются более эффективными и патогенетически оправданными, чем антибиотики для восстановления нормальной микрофлоры кишечника.

И при запорах, и при диарее, особенно сопровождающейся запорами, целесообразно использование прокинетических средств: домперидон (Мотилиум), метоклопрамид (Церукал), левосульпирид, тегасерод, антихолинэстеразные средства – прозерин, калимин. Выраженным прокинетическим действием обладают антибиотики группы макролидов (эритромицин). Все прокинетические средства рекомендуется применять за 30 минут до приема пищи.

При гастропарезе, равно как и при парезе кишечника назначение прокинетических средств является основным методом лечения наряду с диетическими мероприятиями, (дробный прием небольших порций пищи с высоким содержанием клетчатки и жидкости и ограничение жиров).

7.5. НЕЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Физические методы лечения диабетической нейропатии включают гипербарическую оксигенацию, магнитотерапию, электрофорез прозерина и сосудистых препаратов, диадинамические токи на область пограничного симпатического ствола, электростимуляцию паретичных мышц, иглотерапию, другие методы нелекарственной терапии.

7.5.1. ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ

Среди методов физического воздействия особого упоминания заслуживает гипербарическая оксигенация (ГБО).

Несмотря на неоднозначное в последние годы отношение к этому методу, мы наблюдали положительный терапевтический эффект оксигенобаротерапии у больных с различными проявлениями диабетической нейропатии как при ИЗСД, так и при ИНЗСД. При этом особенно отчетливые изменения неврологического статуса отмечены при дистальной полинейропатии, хронических цереброваскулярных расстройствах, у больных с диабетической стопой. Так, после курса ГБО достоверно уменьшались зоны гипестезии, снижался порог вибрационной чувствительности, регрессировали трофические нарушения, ускорялась эпителизация язв стопы. Обнаружено ноотропное воздействие гипербарического кислорода на состояние когнитивных функций, общий фон настроения и выраженность очаговой симптоматики.

Ниже перечислены основные лечебные эффекты, делающие метод баротерапии перспективным для лечения диабетической нейропатии [Лобов М.А., 1998]:

- Гипербарический кислород является одновременно как специфическим фактором, обеспечивающим функции кислородзависимых систем, так и неспецифическим рефлекторным раздражителем адаптационных структур.

- Существенная роль в реализации лечебного эффекта ГБО наряду с прямым действием принадлежит оптимизации нейрогуморальной регуляции систем жизнеобеспечения, основных показателей гомеостаза, биологических процессов на всех уровнях.

Процессы, лежащие в основе саногенетических механизмов ГБО:

- ликвидация или уменьшение всех видов гипоксии;
- активизация биоэнергетических, дезинтоксикационных и биосинтетических процессов;
- коррекция внешнего дыхания;
- оптимизация системной и регионарной гемодинамики, активизация коллатерального кровотока;
- физиологическая активация процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов и адекватная стимуляция антиоксидантной защиты, позволяющая поддерживать динамическое равновесие между ними;
- умеренная стимуляция глюкокортикоидной функции надпочечников;
- восстановление подавленной гипоксией чувствительности рецепторов клеточных мембран к биологически активным веществам, в том числе гормонам, нейромедиаторам;
- потенцирование действия фармакологических средств;
- противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты;
- противоотечный эффект;
- мембранопротективное действие;
- коррекция показателей гемокоагуляции и реологических свойств крови;
- восстановление различных видов обмена, в частности липидного и углеводного.

Применение ГБО у больных сахарным диабетом имеет обширный диапазон показаний:

- диабетическая нейропатия (полинейропатия, амиотрофическая нейропатия, радикулопатия, энцефалопатия, миелопатия, инсульт в остром и резидуальном периодах);
- состояние после перенесенной острой декомпенсации метаболизма;
- проявления автономной нейропатии;
- астенические состояния;
- неврозоподобные психосоматические расстройства.

Целесообразно использование спектра «мягких» стандартных (1,2—2,0 атм) режимов ГБО. Оптимальное лечебное давление гипербарического кислорода, формулу и

продолжительность курса терапии следует подбирать индивидуально и при необходимости изменять их в процессе лечения с учетом субъективного и объективного состояния больного (включая лабораторные исследования параметров основных звеньев гомеостаза), характера и тяжести патологии, динамики процесса.

Противопоказаниями к использованию любых физических методов лечения являются:

- опухоли и другие объемные образования, ограничивающие внутримозговое пространство и вызывающие блокаду ликворных путей;
- грубые поражения мозга травматического, сосудистого, воспалительного, токсического происхождения, сопровождающиеся глубокой комой, выраженной депрессией биоэлектрической активности мозга, нарушениями дыхания и кровообращения;
- общее тяжелое состояние больного, обусловленное соматической патологией (тяжелая декомпенсация метаболизма при диабете).

7.5.2. ИГЛОРЕФЛЕКСОТЕРАПИЯ

Одной из важных проблем терапии больных сахарным диабетом является лечение цистопатии, развитие которой обусловлено прогрессирующей автономной нейропатией. Использование традиционных лекарственных методов при этой патологии, как правило, малоэффективно. В литературе встречаются сообщения о позитивных результатах, полученных при иглорефлексотерапии. В частности, Ли Мин и Л.П.Иванова (1998) отмечают, что цистопатия по китайской классификации синдромов связана с нарушениями двух типов: недостаточностью ци и инь почек и недостаточностью ян и инь почек. В первом случае они предлагают использовать точки акупунктуры ци хай 6 CV, ли-цзюэ 7 LU, чжао-хай 49 B1, шуй-дао 28 ST, хуэй-ин 35 B1 и аурикулярные точки шэнь, лэй-фэнь-ми, фэй, пан-хуан. При втором типе нарушений — дополнительные корпоральные точки гуань-юань 1 TH, вэн-ян 53 B1, хуэй-ян 35 B1, чжун-ли, мин-мэн 4 GV и аурикулярные точки цзяо-гань, шэнь, ся-цю-нао, чуй-ти. Используя эту методику при лечении 15 больных СД, страдавших цистопатией, авторы отметили восстановление ощущения наполнения мочевого пузыря и позывов к мочеиспусканию, уменьшение количества остаточной мочи, улучшение самочувствия, и, что немаловажно, была достигнута оптимизация метаболического контроля.

7.5.3. ФОТОТЕРАПИЯ

В последние годы в результате прогресса физической науки и техники появились компактные высокоэнергетические источники монохроматического когерентного (лазеры)

и некогерентного света, что существенно расширило возможности фототерапии. Применение электромагнитного излучения видимого и ультрафиолетового спектров в неврологии основано на ряде биологических эффектов:

- общеукрепляющее,
- десенсибилизирующее,
- стимулирующее,
- противовоспалительное действие;
- стимуляция факторов неспецифической защиты и иммунитета, антиоксидантное воздействие;
- сосудорасширяющий эффект, улучшение реологических свойств крови и процессов микроциркуляции;
- активизация процессов обмена веществ;
- стимуляция пролиферативных и регенеративных процессов.

Лазерное облучение у больных диабетом получило наибольшее применение в лечении диабетической стопы, о чем будет сказано ниже. Однако этим не исчерпывается спектр показаний к его использованию. Так, для улучшения реологических свойств крови и процессов микроциркуляции используют чрезкожное облучение от низкоинтенсивного гелий-неонового лазера красного света в проекции кубитальной вены, а для обезболивающего эффекта — облучение рефлексогенных зон и акупунктурных точек. Длительность процедуры — 2—10 мин, на курс 10—12 процедур [Попова В.А. и др., 1998]. А.Г.Хуршудян (1999) рекомендует сочетанное использование лазерной хирургии и терапии у больных диабетом: высокоинтенсивного углекислотного и низкоинтенсивного гелий-неонового лазеров для лечения гнойно-воспалительных ран.

Своеобразным методом фототерапии является аутотрансфузия крови, обработанной ультрафиолетовым излучением, нашедшая в последние годы широкое применение в неврологической, терапевтической и хирургической практике.

Для проведения процедур используется аппарат «Изольда», количество обрабатываемой крови — 1 мл на 1 кг массы тела больного. Кровь извлекается из кубитальной вены, после облучения реинфузируется, продолжительность процедуры — 10—15 мин, на курс 5—12 процедур. Показаниями для применения метода являются наличие дистальной и проксимальной полинейропатии, выраженные сенсорные расстройства, трофические нарушения [Неретин В.Я. и др., 1994].

7.6. ЛЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Поскольку ишемический инсульт у больных сахарным диабетом представляет серьезную медико-социальную проблему, необходимо подробно остановиться на терапии

этого тяжелого осложнения. Основные направления лекарственной терапии инсульта ориентированы на нормализацию мозгового кровотока, восстановление метаболизма мозговой ткани и нарушенных функций нервной системы. Сошлемся на современные руководства по этой проблеме («Геморрагический инсульт» под ред. В.И.Скворцовой, В.В.Крылова, 2005, «Инсульт: диагностика, лечение, профилактика» под ред. З.А.Суслиной, М.А.Пирадова, 2008, «Инсульт. Клиническое руководство» М.Дж. Хенерици, Ж. Богуславски, Р.Л. Сакко, 2008 и др.). Принципы лечения ишемического инсульта у больных сахарным диабетом в общем сходны с вышеперечисленными. Имеются, однако, и отличия, о которых необходимо знать практическому врачу.

Важнейшей задачей является нормализация метаболизма, поскольку развитие инсульта происходит на фоне его декомпенсации и сопровождается дальнейшим усугублением метаболических расстройств. Поэтому динамический контроль уровня гликемии является непреложным правилом. Применяемые в период, предшествующий развитию инсульта, лекарственные формы и дозы инсулина оказываются недостаточно эффективными после цереброваскулярной катастрофы. Использование пероральных сахароснижающих препаратов бывает невозможным из-за тяжести состояния больного, однако в том случае, если больной может их принимать, эти лекарства не обеспечивают должного контроля гликемии.

Поэтому во всех случаях тяжелого и среднетяжелого течения инсульта показан переход на *постоянное введение инсулина короткого действия перфузором* или *дробное введение* не менее 6 раз в сутки в соответствии с уровнем глюкозы крови. При этом коматозное состояние и невозможность приема пищи являются показаниями к назначению парентерального питания, но, ни в коем случае, не к отмене введения инсулина.

Развитие инсульта само по себе приводит к дегидратации организма вследствие увеличения выделения жидкости и уменьшения ОЦК. Назначение мочегонных препаратов с противоотечной и гипотензивной целями усугубляет эти изменения. Поэтому контроль и восстановление водно-электролитного баланса являются неотложной задачей. При введении жидкости следует отдавать предпочтение солевым растворам, декстранам, плазме, в то время как использование растворов глюкозы, особенно гипертонических, нежелательно. Исключение составляет их применение с целью парентерального питания при невозможности перорального приема пищи. Немаловажным фактором терапии инсульта является контроль уровней калия и магния в плазме крови. Нормальные концентрации этих веществ являются необходимым условием поддержания мозгового кровотока, сердечной деятельности и нормотонии.

При выборе лекарственных препаратов приходится учитывать их побочное действие на углеводный обмен. Не показано использование препаратов, оказывающих *гипергликемизирующее действие*, в частности глюкокортикоиды, минералокортикоиды, половые стероиды, спиронолактоны (верошпирон), тиреоидные гормоны, адреномиметики, некоторые психостимуляторы, трициклические антидепрессанты (амитриптилин), биостимуляторы, тиазидные диуретики, гепарин. При выборе терапии следует также учитывать, что ряд лекарственных веществ усиливает гипогликемизирующее действие инсулина и пероральных сахароснижающих средств: сульфаниламиды, аспирин, некоторые антибиотики (тетрациклин), β -адреноблокаторы, анаболические стероиды, ингибиторы MAO, препараты для лечения подагры, а также алкогольсодержащие средства. Ряд гипотензивных препаратов (β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, резерпин, клофелин) способен маскировать симптомы гипогликемии.

В острой фазе мозговой сосудистой катастрофы развивается локальный отек вещества головного мозга, значительно ухудшающий возможности восстановления микроциркуляции и метаболизма мозговой ткани. Борьба с отеком в этот период является одной из первостепенных задач. Выраженность, а, следовательно, и клиническое значение отека мозга при ишемическом инсульте зависят от взаимодействия многих факторов: величины зоны инфаркта мозга, ее локализации, состояния области ишемической «полутени». Если при относительно благоприятном течении инсульта адекватная дегидратация достигается применением ангиопротекторов (дицинон, венорутон, добезилат кальция, аскорбиновая кислота), при среднетяжелом и тяжелом течении этого становится недостаточно и приходится применять более действенные средства. Выбирая те или иные препараты для дегидратации мозга, следует помнить, что у больных инсультом обычно имеют место гиповолемия, увеличение гематокрита и гиперосмолярность крови. Применение осмодиуретиков на фоне таких изменений является небезопасным и может привести к усугублению состояния, поэтому при их использовании следует придерживаться принципа разумной достаточности. Нужно помнить, что гипертензионный синдром при ишемическом инсульте (в отличие от геморрагического) возникает чаще при обширных полушарных инфарктах мозга и обусловлен не сосудистым, а цитотоксическим, связанным с гибелью нервных клеток механизмом. Применение для дегидратации салуретиков и глюкокортикоидов неэффективно и противопоказано. Препаратами выбора, таким образом, становятся осмодиуретики, в частности маннит (внутривенно) или глицерол (перорально) из расчета 1 г/кг массы тела больного в сутки.

Вопрос применения антикоагулянтов в первые дни инсульта до настоящего времени не решается однозначно. Очевидно, что показанием для их применения является кардиоцеребральная эмболия (при мерцательной аритмии, ревматизме, септическом эндокардите), а также прогрессирующее течение инсульта вследствие нарастающего тромбоза. Гепарин вводят по 10—20 тыс. ЕД/сут под кожу живота в 4 приема под контролем времени кровотечения (удлинение не более чем в 1,5—2 раза) и протромбинового индекса (не ниже 50 %). Проведение гепаринотерапии требует постоянного лабораторного контроля свертываемости крови, поэтому ее назначение возможно лишь в условиях стационара. Абсолютно противопоказано применение антикоагулянтов при наличии полушарного инсульта с вторичным стволовым синдромом. При инфарктах ствола мозга применять эти средства следует с большой осторожностью. Препараты, которые не требуют столь активного лабораторного контроля и почти не вызывают геморрагических осложнений — низкомолекулярные гепарины (Клексан, Фраксипарин). Препарат назначают по 0,6—1,0 мл 1—2 раза в сутки в течение 5—7 дней, при необходимости с последующим переходом на антикоагулянты непрямого действия. Рекомендуются контролировать уровень тромбоцитов 2 раза в неделю.

При лечении инсульта в настоящее время большое внимание уделяется антиагрегантной терапии. О показаниях и противопоказаниях к назначению антиагрегантов *аспирина, трентала, тиклида, плавикса* мы изложили выше.

Применение общепринятых вазодилататоров — папаверина, но-шпы, никотиновой кислоты и ее производных в остром периоде инсульта не показано, поскольку способно вызвать или усугубить синдром тканевого «обкрадывания». В настоящее время церебральные вазодилататоры применяются в основном в восстановительном периоде инсульта.

При инсультах полушарной локализации препаратом выбора является *кавинтон* (винпоцетин), назначаемый внутривенно капельно по 2,0—5,0—10,0 мл 1—2 раза в сутки. При стволовых инсультах предпочтение отдается блокаторам медленных кальциевых каналов — *стугерону*. В случаях сочетанного поражения сосудов головного мозга и конечностей показаны средства, содержащие *ницерголин*, — *сермион*. Препарат вводят по 4—8 мг/сут внутривенно капельно или по 2—4 мг дважды в сутки — внутримышечно, или по 5—10 мг трижды в день внутрь. У больных с инсультом целесообразно применение *нимодипина* (нимотоп S), который благодаря липофильному эфирному остатку легко проникает через гематоэнцефалический барьер, активно улучшает мозговое кровообращение и оказывает противоишемическое действие. При наличии у больного сопутствующих нарушений венозного оттока из полости черепа назначают препараты из

группы дигидроэрготамина метансульфата. **Редергин** в остром периоде инсульта вводят внутривенно капельно или внутримышечно по 1—2 ампулы (0,3— 0,6 мг) 1—2 раза в сутки, затем перорально по 1,5 мг трижды в день или по 4,5 мг однократно.

Проблема предохранения живой ткани головного мозга от гибели в условиях гипоксии решается с помощью нейропротективной терапии. Если ранее с этой целью широко применяли барбитураты и производные бензодиазепаина, то в настоящее время реланиум, гексенал, тиопентал натрия используют лишь в условиях неэффективного энергетического метаболизма, при психомоторном возбуждении, пароксизмальных нарушениях тонуса (горметония, судорожные приступы, децеребрационная ригидность), выраженных вегетативно-трофических расстройствах. Больше внимание уделяют препаратам метаболического действия — **церебролизину** при тяжелом течении, **глицину** и **семаксу** при относительно благоприятном течении инсульта. С этой целью эффективно также применение витаминов с антиоксидантной активностью — токоферола, ретинола, аскорбиновой кислоты, а также препараты альфа-липоевой кислоты.

В условиях гипоксии энергетический метаболизм головного мозга переходит к неэффективному анаэробному гликолизу, в результате возникает недостаток макроэргических фосфатов для поддержания клеточных мембран, поэтому важнейшим элементом лечения является оптимизация обмена веществ в ишемизированной мозговой ткани. С этой целью используют препараты, нормализующие тканевое дыхание **актовегин, нобен**.

При наличии гиперлипотеидемии к лечению добавляют гипохолестеринемические препараты: ловастатин, симвастатин, аторвастатин. Особенное внимание в настоящее время придается препарату розувастатину (Крестор), показавшему высокую эффективность в мультицентровом исследовании JUPITER:

- комбинированный риск инфаркта миокарда, инсульта или сердечнососудистой смерти снизился почти в 2 раза (47%, $p < 0,00001$),
- риск инфаркта миокарда уменьшился более чем в 2 раза (54%, $p = 0,0002$),
- риск инсульта снизился почти в 2 раза (48%, $p = 0,002$),
- общая смертность значительно снизилась - на 20% ($p = 0,02$).

Эти результаты сопровождались достоверным снижением уровня ХС ЛПНП (холестерина липопротеидов низкой плотности) в среднем на 50% ($p < 0,001$) с достижением среднего уровня ХС ЛПНП 1,4 ммоль/л.

Лекарственные средства из группы фибратов подавляют синтез холестерина и триглицеридов, одновременно ускоряя их распад; кроме того, они обладают способностью повышать утилизацию глюкозы тканями. Режим дозирования фибратов индивидуален в зависимости от выраженности нарушений липидного обмена и формы препарата (простая

или пролонгированная). Популярным является лечение средствами, содержащими «эссенциальные фосфолипиды», — *липостабилон, эссенциале*. В их состав входят фосфолипиды, являющиеся основными структурными элементами клеточных мембран и митохондрий. Эти вещества нормализуют липидный обмен, снижают концентрацию липопротеидов в крови, улучшают микроциркуляцию.

В отличие от ишемического инсульта, проблема лечения больных диабетом, осложнившимся кровоизлиянием в мозг, выходит далеко за рамки этой книги. В настоящее время неправильным, даже безграмотным, является подход к лечению геморрагического инсульта, основывающийся на назначении недавно еще общепринятых в таких случаях коагулянтов; викасола, препаратов кальция, растворов желатина в сочетании с массивной дегидратирующей терапией. Основной задачей лечащего врача, как это понимается на современном этапе наших знаний о геморрагическом инсульте, является быстрое разрешение конфликта между ограниченным объемом полости черепа и увеличившимся вследствие излившейся крови объемом его содержимого. Именно этот неразрешенный конфликт и является во многих случаях причиной трагического исхода заболевания. Поэтому все чаще лечение кровоизлияния в мозг становится прерогативой нейрохирургов и нейрореаниматологов, как это и должно быть. По этому вопросу мы отсылаем читателя к статьям и монографиям В.В.Крылова и соавт., вышедшим из нейрохирургической клиники НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского.

7.7. ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Лечение острых нервно-психических расстройств, возникающих на фоне декомпенсации метаболизма и осложняющих течение диабета, направлено в первую очередь на нормализацию нарушенного метаболизма, что приводит к восстановлению сознания и купированию очаговой неврологической симптоматики.

Использование отдельных специфических нейротропных препаратов при этом неэффективно и может быть отсрочено до улучшения состояния больного; их комбинация с массивной метаболической терапией нецелесообразна.

Острая декомпенсация метаболизма при диабете, лежащая в основе нервно-психических расстройств, во всех случаях ее развития требует экстренной госпитализации. Существует обратная зависимость между продолжительностью периода декомпенсации и эффектом терапии.

Наличие диабета в анамнезе, клинических признаков кетоацидоза и нарушения сознания диктует необходимость немедленного начала терапии уже на догоспитальном периоде (во время транспортировки в стационар). При этом первостепенными

мероприятиями являются внутривенная капельная инфузия растворов кристаллоидов и внутримышечное введение 10—20 ЕД инсулина.

После проведения необходимого минимума исследований в условиях стационара — определения уровня гликемии, натрия, калия, креатинина крови, кетоновых тел в моче или сыворотке начинают специфическую терапию, включающую

- регидратацию,
- инсулинотерапию,
- коррекцию электролитных нарушений,
- коррекцию ацидоза.

7.7.1. РЕГИДРАТАЦИЯ

Для регидратации при исходно нормальном уровне Na^+ в сыворотке (не более 145 ммоль/л) применяют физиологический раствор NaCl. Следует избегать слишком быстрого восполнения жидкости. Объем физиологического раствора, вводимый за 1 ч, при резко выраженной дегидратации не должен превышать часовой диурез более чем на 500, максимально 1000 мл, а общее количество жидкости, введенной в первые часы терапии, должно составлять не более 10 % массы тела. При низких показателях системного АД для поддержания деятельности сердечно-сосудистой системы показано переливание свежей плазмы или плазмозаменителей (альбумина и других коллоидных растворов).

7.7.2. ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ

Оптимальный уровень инсулина в сыворотке крови составляет 50—100 мкЕД/мл. Для его достижения требуется непрерывная инфузия 4—12 ЕД инсулина в час (так называемый режим «малых доз»). Подобный режим дозирования, воздействуя сразу на два ведущих звена патогенеза кетоацидоза, способствует угнетению распада жиров и кетогенеза с одновременной активизацией синтеза гликогена и торможением продукции глюкозы печенью. Применение режима «высоких доз» введения инсулина, как показала многолетняя практика, сопровождается высоким риском осложнений, связанных с развитием абсолютной или относительной гипогликемии. Так, одномоментное введение 16 ЕД и более инсулина может вызвать быстрое падение уровня глюкозы в крови и связанное с ним не менее быстрое снижение концентрации калия, обуславливая резкое усугубление метаболических нарушений.

Инсулинотерапию в режиме «малых доз» проводят только в условиях стационара, только внутривенно и исключительно инсулином короткого действия. Начинают с «нагрузочной» дозы (10—14 ЕД), после чего переходят на непрерывную инфузию

перфузором со скоростью 4— 8 ЕД/ч. Для предотвращения адсорбции инсулина на пластике перфузора к раствору добавляется альбумин человека (к 50 ЕД инсулина — 2 мл 20 % раствора альбумина и доводят общий объем смеси до 50 мл 0,9 % раствором хлорида натрия). При отсутствии перфузора инсулин вводят один раз в час шприцем, очень медленно, *в «резинку» инфузионной системы, но не во флакон с раствором*, где большая часть инсулина будет сорбираться на стекле или пластике [Старостина Е.Г., 1997].

При невозможности внутривенного введения инсулина его первую инъекцию делают внутримышечно. Подкожное введение инсулина при острой диабетической декомпенсации метаболизма неэффективно, а следовательно, недопустимо, так как в условиях нарушенной микроциркуляции его всасывание в кровь из подкожной жировой клетчатки резко замедляется.

В условиях выраженной декомпенсации метаболизма уровень гликемии не следует снижать быстрее чем на 5,5 ммоль/л в час, поэтому дозирование инсулина производят в соответствии с показателями сахара в крови. Более интенсивное снижение концентрации глюкозы в плазме приводит к созданию обратного осмотического градиента между внутри- и внеклеточными пространствами и развитию осмотического дисбаланса тканей с прогрессирующим отеком и набуханием головного мозга.

Нецелесообразно также снижение гликемии в первые сутки лечения ниже 13—14 ммоль/л (250 мг%). По достижении этого уровня начинают инфузию 5 % раствора глюкозы на фоне продолжающегося введения инсулина для профилактики гипогликемии и нормализации энергетического обмена. После восстановления сознания и стабилизации гликемии на уровне 11—12 ммоль/л больной должен начать принимать пищу. Одновременно переходят на подкожную инсулинотерапию: вначале дробно, по 10-14 ЕД каждые 4 ч, корректируя дозу в зависимости от уровня гликемии, а затем комбинируя инсулин короткого и продленного действия. Корректировать инсулинотерапию по показателям ацетонурии, которая может сохраняться еще некоторое время при достижении нормальных показателей углеводного обмена, не следует.

7.7.3. КОРРЕКЦИЯ ЭЛЕКТРОЛИТНЫХ НАРУШЕНИЙ

По мере компенсации углеводного обмена транспорт ионов калия в клетки усиливается. В то же время продолжается выведение калия с мочой, и даже при нормальном исходном уровне калия через 3—4 ч от начала терапии следует ожидать падения его концентрации в плазме. Поэтому в случае сохранного диуреза параллельно инсулинотерапией проводят непрерывную контролируемую по содержанию в крови инфузию препаратов калия, поддерживая его концентрацию в пределах 4—5 ммоль/л. При

уровне калия в сыворотке менее 3 ммоль/л вводят по 3 г KCl в час; при 3—4 ммоль/л — 2 г хлорида калия в час; при 4—5 ммоль/л и более введение хлорида калия прекращают. После нормализации сознания препараты калия назначают перорально.

7.7.4. КОРРЕКЦИЯ АЦИДОЗА

В результате инсулиновой недостаточности и усиленного поступления кетоновых тел в кровь при декомпенсации диабета развивается метаболический ацидоз, требующий обязательной коррекции. Однако борьба с ацидозом путем введения нейтрализующих растворов оснований сопряжена с высоким риском осложнений, таких как нарастание гипокалиемии и внутриклеточного ацидоза, развития парадоксального ацидоза спинномозговой жидкости с формированием (усугублением) отека головного мозга. Все это привело к сужению показаний для назначения таких растворов. Совершенно очевидно: *введение оснований вслепую, бесконтрольно недопустимо*. Начинать лечение гидрокарбонатом натрия следует лишь при pH крови менее 7,0 и/или уровне стандартного гидрокарбоната плазмы ниже 5 ммоль/л, а по мере нормализации этих показателей прекращать введение гидрокарбоната натрия.

При введении буферных растворов с целью лечения лактатациidotических состояний следует придерживаться этих же принципов. Нельзя забывать, что в происхождении лактатацидоза ведущую роль играет патология внутренних органов, приводящая к хронической гипоксии (недостаточность кровообращения, хронические неспецифические заболевания легких, бронхиальная астма). Поэтому лечение должно быть направлено в первую очередь на улучшение оксигенации тканей (в том числе с использованием ГБО), компенсацию нарушенной функции внутренних органов, на регидратацию растворами кристаллоидов с учетом вышеперечисленных принципов, и лишь при строгих показаниях оно может дополняться контролируемым введением гидрокарбоната натрия.

7.7.5. ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ МЕТАБОЛИЗМА

Принципиальных различий в лечении гиперосмолярной и кетоациidotической комы нет, однако имеются некоторые особенности.

- Поскольку у больных с гиперосмолярным состоянием значительно повышается содержание натрия в крови, использование изотонического раствора NaCl крайне нежелательно. При концентрации натрия от 145 до 165 ммоль/л регидратацию проводят гипотоническим (0,45 %) раствором NaCl, при более высоком уровне введение солевых растворов противопоказано. В таких случаях для восстановления объема жидкости

используют 2,5 % раствор глюкозы. В остальном правила регидратации остаются традиционными.

- При гиперосмолярном состоянии потребность в инсулине снижена, поэтому на первых этапах терапии рекомендуют исключить или ограничить его введение. В этих случаях вполне достаточно снизить уровень гликемии посредством инфузионной терапии 0,45—0,9 % (в зависимости от концентрации натрия в плазме) раствором хлорида натрия. Следует подчеркнуть, что снижение гликемии быстрее чем на 5,5 ммоль/л/ч, а значит, уменьшение осмолярности сыворотки более чем на 10 мосмоль/ч, недопустимо, так как это может привести к созданию обратного осмотического градиента, массивному накоплению жидкости в тканях (отек мозга) и падению объема циркулирующей крови. Как правило, в дальнейшем, на последующих этапах терапии, больших доз инсулина также не требуется.

Лечение гипогликемических расстройств включает быстрое внутривенное введение гипертонического (20—40 %) раствора глюкозы, внутримышечное введение 1 мг глюкагона или 1—2 мл адреналина подкожно. Далее, при необходимости, продолжают введение гипертонических растворов глюкозы (10—20—40 %) до восстановления сознания или нормализации гликемии. В некоторых случаях сознание после нормализации уровня гликемии не восстанавливается в силу развития выраженного отека головного мозга или запредельного торможения стволовых структур, индуцированных гипогликемией. В таких случаях до полного восстановления сознания необходимо продолжить терапию 0,5 % раствором глюкозы с добавлением малых доз инсулина, рассчитанную на восстановление нарушенного метаболизма нервной ткани.

В заключение необходимо остановиться на некоторых **типичных ошибках** терапии диабетических ком и других коматозных состояний у больных сахарным диабетом [Старостина Е.Г., 1997].

- Наиболее частой ошибкой является прекращение введения инсулина, руководствуясь отсутствием потребности в нем, тем больным, которые не принимают в пищу вследствие анорексии, тошноты, рвоты, утраты или нарушения сознания при острой декомпенсации обмена веществ. Нельзя забывать, что инсулин необходим не только для усвоения углеводов пищи, он не менее важен для регуляции обмена углеводов, белков и жиров, особенно при кетоацидозе, который сам является следствием инсулиновой недостаточности.
- В случае относительно неплохого самочувствия на начальных стадиях развития кетоацидоза больные продолжают получать подкожные инъекции инсулина. Типичной ошибкой в таких случаях является назначение 4 раза в день инсулина

короткого действия, продолжительность эффекта которого не превышает 4—5 ч. Поэтому к моменту следующего введения очередной дозы его сахароснижающее действие как минимум недостаточно. Руководствуясь принципом удобства, а также тем, что ночью больной не принимает пищу, все четыре инъекции он получает в дневные часы, соответственно через короткие промежутки времени, в то время как ночной интервал удлиняется до 10—12 ч, что неизбежно приводит к прогрессированию декомпенсации метаболизма. Чтобы избежать подобных негативных явлений, не следует полностью отменять пролонгированные формы инсулина, которые обеспечивают минимальную фоновую инсулинемию круглосуточно.

- Встречаются случаи одномоментной внутривенной трансфузии высоких доз инсулина короткого действия с расчетом на более продолжительное действие. Это является серьезной ошибкой, поскольку такой способ введения не может пролонгировать эффект в силу того, что длительность действия инсулина, введенного в вену, не превышает 1 ч, а опасность гипогликемических осложнений значительно возрастает. Для адекватной инсулинизации следует вводить в вену инсулин короткого действия либо не реже чем через 1 — 1,5 ч, либо путем непрерывной инфузии перфузором.
- Попытки устранить кетоацидоз с помощью диеты обречены на неудачу; патогенетическим методом его лечения является только инсулинотерапия. По этой же причине введение глюкозы при гликемии ниже 14 ммоль/л не может быть средством лечения кето-ацидоза, а лишь служит для профилактики гипогликемии (абсолютной и относительной) и покрытия энергетических потребностей организма. Как только больной сможет самостоятельно принимать пищу, следует заменить внутривенное введение глюкозы пероральным приемом углеводсодержащих продуктов.

При проведении регидратации наиболее частыми ошибками являются:

- введение недостаточного объема жидкостей;
- применение форсированного диуреза вместо регидратации;
- введение дистиллированной воды в желудок через зонд при гиперосмолярном

состоянии.

7.8. ЛЕЧЕНИЕ «ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ»

Лечение тяжелого осложнения нейропатии, «диабетической стопы», должно быть комплексным. Первоочередной задачей является нормализация гликемии.

В случае развития гнойно-некротических осложнений необходим перевод больных ИНЗСД, получающих лечение пероральными сахароснижающими препаратами, на инсулин, а больных ИЗСД — с пролонгированных форм на инсулин короткого действия.

Это правило оправдано при появлении большинства поздних осложнений диабета.

Основное внимание уделяется коррекции микроциркуляторного кровотока путем нормализации реологических показателей крови. С этой целью используются антиагреганты и препараты пентоксифиллина.

Для снижения гематокрита используют гемодилюцию внутривенным введением раствора *оксиэтилированного крахмала* по 250—500 мл 1—2 раза в день.

При угрожающем снижении кровотока по артериям нижних конечностей, нарастающих признаках ишемии стопы, появлении трофических изменений показано применение препаратов, содержащих *алпростадил* (вазопростан) — синтетический аналог простагландина E1. Препарат улучшает микроциркуляцию и периферическое кровообращение, оказывает ангиопротективное действие, снижает периферическое сопротивление сосудов и системное артериальное давление вследствие расслабления гладких мышц сосудов. *Вазопростан* назначают внутривенно капельно, очень медленно. Для первого введения 20 мкг препарата (1 ампула) разводят в 150—250 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят в течение не менее 2,5—3 ч. При хорошей переносимости в последующие дни вводят по 40—60 мкг (2—3 ампулы) препарата в том же количестве растворителя. Необходимость медленного введения обусловлена быстрой инактивацией алпростадила в кровеносном русле. Курс лечения составляет 10—12 инъекций.

Позитивное воздействие на течение диабетической ангиопатии нижних конечностей оказывает *системная энзимотерапия*, основанная на комплексном терапевтическом воздействии смесей гидролитических энзимов растительного и животного происхождения. Полиэнзимные препараты, воздействуя на ключевые физиологические и патофизиологические процессы, оказывают эффективное противовоспалительное, противоотечное, фибринолитическое, антиагрегантное, иммуномодулирующее и вторичное анальгетическое действие. Препараты *вобэнзим*, *флогэнзим* применяются в дозе 5—7 таблеток 3 раза в день в течение 1 мес. Эти средства с успехом используются в клинической практике многих стран, но в нашей стране достаточного клинического опыта их применения пока нет.

Среди новых препаратов, используемых в комплексной терапии ДС, можно назвать *ронколейкин* — лекарственную форму рекомбинантного интерлейкина-2 (рИЛ-2) челове-

ка, являющегося ключевым звеном в развитии иммунного ответа. Интерлейкин-2 синтезируется субпопуляцией Т-лимфоцитов — Т-хелперами I типа в ответ на антигенную стимуляцию, обуславливает пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов, развитие цитолитической активности натуральных киллеров, цитотоксических и опухольинфильт-рирующих Т-лимфоцитов, а также созревание В-лимфоцитов. Ронколейкин позволяет добиться ускорения рубцевания язвенного дефекта, предотвращает развитие гнойно-воспалительных осложнений за счет выраженной иммуностимулирующей активности, направленной на усиление антибактериального иммунитета.

Определенную сложность представляет лечение трофической язвы, сухой и влажной гангрены. Эти осложнения возникают у больных с декомпенсированным или неполноценно компенсированным сахарным диабетом, поэтому необходима коррекция гипогликемизирующей терапии. Обработка язвы включает удаление каллезных краев и струпьев, мешающих эпителизации. Местное лечение включает применение очищающих и антисептических жидкостей и мазей: диоксикола, ацемина, фибролана, винилина, фурацилина, диоксида и др. Важными условиями эффективности терапии являются полный покой и разгрузка пораженной конечности.

Акронекроз концевой фаланги или всего пальца лечат консервативно до появления выраженной демаркации, после чего производят аккуратное удаление отмершего участка с последующим лечением образовавшегося дефекта как трофической язвы.

При выраженных метаболических нарушениях и нарастании эндогенной интоксикации, обусловленных развитием гнойно-некротического процесса, возникает необходимость хирургического вмешательства и радикального удаления очага инфекции. Н.М.Доценко (1998) рекомендует в таких случаях проведение лазерной некрэк-томии с использованием двуокиси углерода (лазерные установки «Скальпель-1», «Ромашка-1») при плотности мощности излучения до 80 Вт/см^2 , позволяющей получать «эффект выпаривания». Автор указывает, что при применении такой терапии достигается:

- максимальное удаление некротических тканей в ране;
- обработка зон сухожильного некроза;
- создание демаркационной борозды при влажном некрозе;
- обработка выступающей части сухожилия в гранулирующей ране.

Для активизации репаративных процессов и условной стерилизации раны при вялотекущем заживлении и неэффективности местного лечения автор рекомендует в качестве заключительного этапа хирургической операции использовать лазерную санацию (быстрое равномерное сканирование раневой поверхности при плотности мощности

излучения 20 Вт/см^2), лазеротерапию предлагает дополнять введением антиоксидантов (мексидол по 100— 200 мг/сут в течение 5 дней).

Глава 8. ПРОФИЛАКТИКА ПОЗДНИХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ДИАБЕТА

Рассматривая проблему профилактики диабетической нейропатии, нельзя не остановиться на вопросах профилактики СД. Если в отношении ИЗСД возможности превентивных мероприятий крайне ограничены, то профилактика развития ИНЗСД не только возможна, но и является перспективным направлением улучшения здоровья населения, поскольку СД — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний.

В плане ИНЗСД первичная профилактика включает неселективные методы снижения риска заболевания, такие как пропагандирование активного образа жизни и предупреждение населения об опасности ожирения.

Факторами, указывающими на высокий риск развития ИНЗСД, являются ожирение, пониженная толерантность к глюкозе, наличие кровных родственников, больных СД, СД, развившийся во время беременности в анамнезе [Bennett P.H., 1997]. К факторам риска можно отнести и низкий уровень физической активности, гиперлипидемию, артериальную гипертензию, гиперинсулинемию, нарушение чувствительности к инсулину [Assal J.-P., 1997].

Роль регулярной физической активности в снижении риска развития ИНЗСД неоднократно показана в специальных популяционных исследованиях. Отмечено, что под воздействием физических упражнений снижается выраженность инсулинорезистентности и возрастает глюкозотолерантность. E.J.M.Feskens и соавт. (1994) установили, что у здоровых и больных ИНЗСД регулярная физическая нагрузка не только увеличивает толерантность к глюкозе, но также повышает чувствительность к инсулину в инсулинзависимых тканях. Это связано с увеличением количества и активизацией молекул глюкозотранспортирующего протеина GLUT-4 в мембранах клеток скелетных мышц. Выявлено благоприятное влияние физической нагрузки на повышение активности гликогенсинтазы, стимуляцию синтеза гликогена и неокислительного метаболизма глюкозы, улучшение транспорта инсулина и глюкозы к мышцам в результате улучшения их васкуляризации.

Снижение массы тела у лиц с выявленным сахарным диабетом приводит к существенному повышению толерантности к глюкозе, улучшению утилизации глюкозы и угнетению избыточной секреции инсулина. Первоочередным средством борьбы с ожирением является ограничение калорийности пищи, которое приводит к

«пропорциональному» облегчению контроля гликемии, снижению инсулинорезистентности и уменьшению риска атеросклероза. R.R.Henry и соавт. (1986) выявили, что назначение диеты с жестким ограничением калорийности приводит к нормализации глюкозопродуцирующей функции печени, при этом захват глюкозы на периферии увеличивается на 50 %. Выявлена и противоположная закономерность: диета с высоким содержанием рафинированных углеводов и насыщенных жирных кислот, обедненная клетчаткой, приводит к появлению инсулинорезистентности и снижению толерантности к глюкозе.

Интерес к лекарственным методам профилактики СД возрос в последние годы благодаря появлению новой группы гипогликемизирующих препаратов из группы тиазолидиндионов, уменьшающих инсулинорезистентность. Недавнее исследование J.J.Nolan и соавт. (1994) продемонстрировало снижение резистентности к инсулину и увеличение толерантности к глюкозе у больных с избыточной массой тела и исходно сниженной толерантностью к глюкозе под воздействием препарата этой группы *проглитазона*.

Вопросы профилактики ИНЗСД могут решаться лишь на уровне общества в целом, когда пропаганда здорового образа жизни, включающего рациональную физическую нагрузку, нормализацию режима и состава рациона питания, будет охватывать большую часть населения. При этом скрининговые программы, позволяющие выявить лиц с нарушением глюкозотолерантности, помогут сформировать группы повышенного риска, а образовательные программы типа «Школа для лиц, составляющих группу риска сахарного диабета» будут предусматривать проведение в первую очередь нелекарственной профилактики.

Наибольший интерес представляют мероприятия, предупреждающие развитие диабетической нейропатии. Поскольку проведение сахароснижающей терапии является недостаточным условием для прекращения прогрессирования поздних неврологических осложнений диабета, а лишь несколько задерживает их развитие, ее следует дополнять другими лечебными мероприятиями. Высокоэффективным методом профилактики прогрессирования диабетической нейропатии, диабетической ангиопатии, цереброваскулярных осложнений диабета является прием *антиагрегантов*. Курсовое лечение этими препаратами хорошо переносится, не вызывает побочных эффектов, не требует сложного лабораторного контроля и может длительно проводиться амбулаторно. Особенно следует рекомендовать их больным, перенесшим преходящие нарушения мозгового кровообращения (церебральные сосудистые кризы, транзиторные ишемические приступы), малый инсульт, имеющим атеросклеротические стенозы и окклюзии магист-

ральных артерий головы; больным, страдающим облитерирующим поражением сосудов нижних конечностей, перемежающейся хромотой, а также при угрозе развития «диабетической стопы». Допустима комбинация антитромбоцитарных средств с эритроцитарным антиагрегантом пентоксифиллином. Катамнестическое наблюдение за больными показало, что длительный прием *пентоксифиллина* в дозе 400—800 мг/сут, нормализуя микроциркуляторные нарушения и гемореологические свойства крови, задерживает прогрессирование диабетической нейропатии и является фактором, предупреждающим развитие инсульта. Такое лечение оказывает положительный эффект лишь при условии постоянного применения препарата или проведении не менее чем двух двухмесячных курсов в течение года. Дополнительный прием *α-токоферола* (200 мг/сут) предотвращает образование нейротоксичных липоперекисей. Использование препаратов липоевой кислоты (*тиоктацид*, *берлитион* 600 мг в сутки в течение 4-6 нед), витаминов группы В (*мильгамма* по 1 драже трижды в сутки до 2 мес, *мильгамма* парентерально по 2 мл через день) и эссенциальных фосфолипидов также оказывает хороший профилактический эффект.

Важным фактором предупреждения поздних осложнений ИНЗСД является коррекция гиперлипопропротеидемии, которая является основной причиной быстрого и раннего развития атеросклероза сосудов мозга, сердца и конечностей, возникающего в 2—6 раз чаще, чем в соответствующих возрастных группах лиц общей популяции, что объясняется, в частности, ускорением синтеза холестерина под воздействием гиперинсулинемии, наблюдающейся при этой форме диабета. При этом мужчины и женщины, больные ИНЗСД, страдают атеросклерозом одинаково часто. У них выявляется повышение количества атерогенных липидов (ЛПНП и ЛПВП), часто наблюдается гипертриглицеридемия, причем уровень ЛПВП, обладающих антиатерогенными свойствами, снижен. Все это указывает на необходимость включения в систему профилактики препаратов гипохолестеринемического действия. Следует отметить, что назначение таких лекарственных средств оправдано лишь после неэффективной попытки скорректировать гиперхолестеринемию диетой, что у больных ИНЗСД возможно далеко не всегда.

По рекомендации Американской ассоциации диабета для назначения гипохолестеринемической терапии больным диабетом следует соблюдать следующее правило: если в течение 6 мес после снижения уровня гликемии, нормализации диеты и изменения образа жизни уровень ХС ЛПНП не опускается ниже 4,1 ммоль/л, назначение гиполипидемической терапии обязательно. Выбор препарата всегда является прерогативой лечащего врача, которому приходится принимать во внимание как медицинские, так и

некоторые социальные аспекты: для большинства пациентов желателен подбор недорогого и высокоэффективного средства.

Показаниями к применению статинов являются первичные и вторичные гиперлипопротеидемии IIa, IIb, III, IV и V типов (по Фредериксену), не купирующиеся диетотерапией. Учитывая наличие при ИНЗСД гиперлипопротеидемии, сопровождающейся нарушением липолиза, повышением уровня триглицеридов и снижением уровня холестерина антиатерогенных ЛПВП, статины особенно эффективны при этом заболевании.

Существенная составляющая профилактики цереброваскулярных осложнений у больных диабетом — полноценная антигипертензивная терапия. С целью лечения артериальной гипертензии в большинстве развитых стран мира применяют препараты из групп β -блокаторов, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов АПФ и диуретиков. Лекарственные средства других групп используют сравнительно мало. При назначении гипотензивной терапии больному диабетом следует учитывать ряд отрицательных эффектов, оказываемых некоторыми препаратами на течение этого заболевания. В предыдущей главе подробно рассмотрены показания и противопоказания к назначению антигипертензивных препаратов основных групп, однако считаем важным подчеркнуть, что приоритетными у больных диабетом являются ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов. Назначение диуретиков во избежание обезвоживания и нарастания дислипидемии должно быть ограничено. Использование β -адреноблокаторов, учитывая их способность угнетать чувствительность инсулинорецепторов, у большинства больных недопустимо. Более того, мы считаем правильным перед назначением β -блокаторов любому больному предварительно оценить у него состояние глюкозотолерантности, что в определенной степени способствовало бы предупреждению в популяции новых ятрогенных случаев заболевания диабетом.

Профилактика «диабетической стопы» и гнойно-некротических осложнений сахарного диабета включает обязательный тщательный уход за кожей стоп. Вследствие прогрессирования симметричной сенсорной полинейропатии у больного снижается чувствительность кожи стоп, соответственно увеличивается риск их травматизации тесной и неправильно подобранной обувью, посторонними предметами, попадающими в обувь, а также при ушибах. Важными факторами риска являются деформации стоп. Существует ряд гигиенических правил, помогающих предупредить развитие повреждений, грозящих тяжелыми последствиями. Больной сахарным диабетом должен ежедневно осматривать кожу стоп самостоятельно и с помощью зеркала (тыл, кожу подошвы и межпальцевых промежутков). Следует ежедневно мыть стопы теплой водой с мылом; а после каждого

мытья тщательно удалять влагу мягким полотенцем с обязательным осушением межпальцевых промежутков. После этого сухую кожу стоп припудривают тальком. Для смягчения грубой кожи можно использовать увлажняющие кремы, но при этом не наносить их между пальцами. Следует следить за длиной ногтей, но ни в коем случае не обрезать их коротко, что может вызвать травматизацию ногтевого ложа и обусловить появление входных ворот инфекции. Необходимо использовать носки лишь из натуральных волокон (хлопок, шерсть), ежедневно их менять. Обувь не должна быть тесной, но хорошо облегать и защищать стопу. Следует помнить о недопустимости хождения босиком как на улице, так и в доме. Использование горячих грелок, согревание стоп у огня или обогревательных приборов опасно, поскольку снижение температурной чувствительности кожи может привести к ее термическому повреждению. Появление потертостей, оmozолелостей, отечности кожи стоп является показанием для немедленного обращения к врачу. При динамическом амбулаторном наблюдении больных сахарным диабетом осмотр стоп должен стать обязательным мероприятием.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанова Л.П., Андреев А.В., Белолопотко Е.А. и др. Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний / Под ред. Ю.М.Никитина, А.И.Труханова. — М.: Видар, 1998. — 231 с.
2. Аметов А.С., Грановская-Цветкова А.М., Казей Н.С. Инсулиннезависимый сахарный диабет: основы патогенеза и терапии. — М.: Российская медицинская академия Минздрава РФ, 1995. — 64с.
3. Аметов А.С., Карпова Е.В. Роль Танакана в лечении поздних осложнений сахарного диабета / Ж. Consilium Medicum - 2007. — Т.9 - №5. — С.
4. Аметов А.С., Строков И.А., Баринов А.Н. и др. Альфа-липоевая кислота в лечении симптомной диабетической полиневропатии: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial // Фарматека. 2004; 11: 88: 69–73
5. Асфандиярова Н.С., Рязанцев И.В., Рязанцев В.С. Сенсбилизация лимфоцитов к инсулину при острых нарушениях мозгового кровообращения/ Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Косакова. Инсульт. Приложение к журналу. — 2004 - №12 — С.66-71
6. Ахунбаев М.И., Калинин А.П., Рафибеков Д.С. Диабетическая ангиопатия нижних конечностей и диабетическая стопа. — Бишкек, Изд-во Киргизской мед. академии, 1997. — 144 с.
7. Балаболкин М.И. Применение препарата «Мильгамма-100» в комплексной терапии диабетической нейропатии: Метод, рекомендации. — М., 1997. — 21 с.
8. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. — М.: Медицина, 1994. — 384с.
9. Батышева Т.Т., Рыжак А.А., Новикова Л.А. Особенности ОНМК у больных сахарным диабетом / Ж. Лечащий врач, 2004. - №1 — С.8-10
10. Беличенко О.И., Дадвани С.А., Абрамова Н.Н., Терновой С.К. Магнитно-резонансная томография в диагностике цереброваскулярных заболеваний. — М.: Видар, 1998. — 112с.

11. Боголепов Н.К. Коматозные состояния. — М.: Гос. изд-во мед. лит., 1962. — 492с.
12. Боголепов Н.К. Церебральные кризы и инсульт. — М.: Медицина, 1971. - 390с.
13. Бокарев И.Н., Великое В.К., Зеленчук Н.М. и др. Влияние антиагрегантов на течение диабетической микроангиопатии // Тер. арх. - 1993. - № 3. - С. 78-81.
14. Бондарь И.А. Климонтов В.В. Поршенников И.А. Оксид азота и диабетические ангиопатии. // Сахарный диабет. – 1999. - №4. - С.11-14.
15. Вегетативные расстройства/ Под ред. А. М. Вейна. — М.: Медицинское информационное агентство, 2000. — С.14–390.
16. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Данилов А.Б. и др. Болевые синдромы в неврологической практике. – М.: МЕД пресс, 1999. – 372с.
17. Верещагин Н.В., Борисенко В.В., Власенко А.Г. Мозговое кровообращение. — М.: Интер-Весы, 1993. — 208 с.
18. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. – М., 1997. – 288с.
19. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. — М.: Медицина, 1987. — 224 с.
20. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. – Таганрог, 1997. – С.100-117.
21. Гурьева И. В. Диабетическая стопа: эпидемиология и социально-экономическая значимость проблемы // Рус. мед. журн. — 1998. - № 12. - С. 802-805.
22. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. – М.:Боргес, 2007. – 192с.
23. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения. // Сахарный диабет, 1999. - №1. – С.7-18.
24. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы. — М.: Универсум Пабблишинг, 1998. - 136с.
25. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В., Рыжкова С.Г. Эпидемиология инсулиннезависимого сахарного диабета // Пробл. эндокринол. — 1998. — № 3. — С. 45—49.
26. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию: Руководство для врачей. — М.: Берг, 1998. — 200 с.
27. Доценко Н.М. Лазерное излучение и антиоксиданты в комплексном лечении гнойно-некротических поражений стоп у больных сахарным диабетом II типа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1998. - 24 с.
28. Древаль А.В., Мисникова И.В., Редькин Ю.А. Регистр сахарного диабета как базис контроля лечебно-профилактической помощи больным.// Пробл.эндокринол. – 1999. – Т.45. - №.5. – С.42-48
29. Древаль А.В., Лосева В.А., Редькин Ю.А. Эпидемиология инсулин-зависимого сахарного диабета и частота его осложнений в детской популяции Московской области // Тез. докл. I Рос. диабетологического конгресса. — М., 1998. — 117 с.
30. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. – М., Медицина, 1989. – 288 с.
31. Ефимова О.В. Диабетическая дистальная полиневропатия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993. — 18 с.
32. Залялютдинова Л.Н. Особенности и свойства липоевой кислоты. mfv.ru. 2009
33. Затейщиков Д.А. Лечение атеросклероза: насколько важно действие статинов на уровень холестерина? / Ж. Кардиология, - 2003. - №6, 37-39
34. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Вызванные потенциалы нервной системы. — В кн.: Функциональная диагностика нервных болезней. — М.: Медицина, 1991. — С. 147—341.
35. Зефирова Г. С. Сахарный диабет // Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. Н.Т.Старковой. — СПб.: Питер Пресс, 1996. - С. 206-279.
36. Иваничев Г.А. Болезненные мышечные уплотнения. - Казань.: Изд-во Казанск. университета, 1990. – 156 с.
37. Калинин А.П., Газетов Б.М. Гнойно-некротические поражения стопы при сахарном

- диабете. // Сов. мед. – 1986. - №1. – С.45-52.
38. Калинин А.П., Можеренков В.П., Прокофьева Г.Л. Офтальмоэндокринология. — М.: Медицина, 1998. — 160 с.
 39. Калинин А.П., Рафибеков Д.С., Ахунбаев М.И., Агаев Р.А., Акылбеков И.К. Диабетическая стопа. – Бишкек, 2000. – 283с.
 40. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Чугунова Л.А. и др. Результаты нейровизуализационного обследования у больных сахарным диабетом 2-ого типа / Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. Приложение к журналу. Материалы второго Российского Международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт», С.-Петербург, сентябрь, 2007. – С.364
 41. Касаткина Э.П. Сахарный диабет у детей. - М.: Медицина, 1990. – 270с.
 42. Касаткина Э.П., Одуд Е.А., Сивоус Г.И., Сичинава И.Г. Современные подходы к ранней диагностике и лечению специфических осложнений сахарного диабета у детей и подростков // Сахарный диабет. - 1999. - № 2(3). - 20 с.
 43. Коновалов А.И., Самотокин Б.А., Васин И.Я., Лихтерман Л.Б. Градации тяжести состояния пострадавших с черепно-мозговой травмой и унифицированные критерии для их определения // Вопр. нейрохир. — 1982. — № 5. — С. 11 — 16.
 44. Королева Т.В. Клинические аспекты нарушений внутрисосудистой микроциркуляции у больных сахарным диабетом. - Автореф. дисс...докт. мед. наук. – М., 1999. – 50с.
 45. Котов С.В., Вострикова И.Л. Неврологические проявления метаболического синдрома «Х» // Вестн. практ. неврол. — 1998. — № 4. - С. 165-167.
 46. Кочемасова Т.В. Состояние эндотелия и адгезия лейкоцитов при сахарном диабете.// Сахарный диабет. – 2000. - №3 – С.59-62.
 47. Кравец Е.Б., Кондратьева Е.И., Мурованный А.Н. и др. Особенности эпидемиологии инсулинзависимого диабета у детей и подростков Сибирского региона // Тез. докл. I Рос. диабетологического конгресса. — М., 1998. — 169 с.
 48. Кравчун Н.А., Караченцев Ю.И., Гончарова О.А., Казаков А.В., Горшунская М.Ю. Дислипидемии при эндокринных заболеваниях. – Х.:Прапор, 2008. – 224с.
 49. Крылов В.В., Гусев А. С. Хирургия аневризм сосудов головного мозга в раннем периоде кровоизлияния // Вестн. практ. неврол. - 1998. - № 4. - С. 242-247.
 50. Крылов В.В., Царенко С.В., Тюрин Д.Н., Лазарев В.В. Применение нимодипина при развитии ишемии головного мозга вследствие аневризматического субарахноидального кровоизлияния // Вестн. практ. неврол. — 1999. — № 5. — С. 92-95.
 51. Кухарчук В.В., Рожкова Т.А., Котова Л.А., Творогова М.Г., Семенова О.А. Опыт применения гиполипидемического препарата липанор (ципрофибрат) у больных первичной гиперлипидемией // Тер. арх., 1996. - № 6. - С. 61-64.
 52. Ли Мин, Иванова Л. П. Использование метода иглоукалывания в лечении диабетической цистопатии // Тез. докл. I Рос. диабетологического конгресса. — М., 1998. — 193 с.
 53. Лобзин В.С., Рахимджанов А.Р., Жулев Н.М. Туннельные компрессионно-ишемические невропатии. – Ташкент, 1988. – 232с.
 54. Малахина Е.С., Казека Г.Р., Симонова Г.И., Малютина С.К. Распространенность сахарного диабета и нарушенной толерантности к глюкозе в Новосибирске // Тез. докл. I Рос. диабетологического конгресса. — М., 1998. — 206 с.
 55. Мартынов Ю.С., Шувахина Н.А., Соков Е.Л. и др. Гипергликемический синдром в острой стадии инсульта / Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Косакова. Инсульт. Приложение к журналу. Материалы второго Российского Международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт», С.-Петербург, сентябрь, 2007. – С.265
 56. Маслова О., Санцов Ю., Казаков И., Болоцкая Л. Тенденция эпидемиологической ситуации по сахарному диабету у взрослого населения в России. – Диабетология

- (Выдержки из журнала «45-я ежегодная встреча Европейской Ассоциации по изучению сахарного диабета. 29 сентября – 02 октября 2009 г.) – Vol.52. – Suppl.1. – 2009
57. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета типа 2/ Ж. Consilium Medicum - 2003. – Т.5 - №9. – С.
 58. Науменко В.Г. Бенфотиамин – влияние на тканевой гомеостаз в условиях гипергликемии // Международный эндокринологический журнал. – 1(7) 2007.
 59. Неймарк Е.З., Васильева А.Ф., Бычкова Ю.Н. О клинико-патогенетическом полиморфизме синдрома Толоса-Ханта.//Журн.невропатол и психиатр.–1985.– Вып.3.–С.337-340.
 60. Неретин В.Я., Котов С.В. Профилактика цереброваскулярных заболеваний. — М.: Можайск-Терра, 1997. — 170 с.
 61. Неретин В.Я., Котов С.В., Якушин М.А., Петина Л.В. Фототерапия в лечении заболеваний нервной системы: Методические рекомендации. - М., МОНИКИ, 1994. -11с.
 62. Неретин В.Я., Котов С.В., Якушин М.А., Сапфинова В.А. Этапное лечение алкогольной полинейропатии: Уч. пособие. — М.: МОНИКИ, 1996. - 11 с.
 63. Нестеров С.Н. Особенности диагностики и лечения эректильной дисфункции у больных различными типами сахарного диабета: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998. — 20 с.
 64. Никитин Ю.П., Малахина Е.С., Казека Г.Р., Симонова Г.И. Распространенность сахарного диабета у населения Сибири и Дальнего Востока // Тез. докл. I Рос. диабетологического конгресса. — М., 1998. — 232 с.
 65. Нордвик Б. Механизм действия и клиническое применение препарата актовегин // В сб. «Актовегин. Новые аспекты клинического применения» – М. – 2002 – с. 18–24.
 66. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия.–М.,1995–С.5-30.
 67. Попелянский Я.Ю. Болезни периферической нервной системы. — М.: Медицина, 1989. — 464 с.
 68. Попова В.А., Афонин А.А., Князев Ю.А. Применение гелий-неонового лазера в лечении сосудистых осложнений сахарного диабета у детей // Тез. докл. I Рос. диабетологического конгресса. - М., 1998. - 252 с.
 69. Потемкин В.В. Диабетическая (гиперкетонэмическая) кома // Российский мед. журн. – 1996. - №3. – С. 28-32.
 70. Потемкин В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 1978. — 408 с.
 71. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете. Изд. 2. — М.: Медицина, 1981. — 296 с.
 72. Рудакова И. Г. Неврологические проявления органического гипер-инсулинизма: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 1998. — 24с.
 73. Рудакова И.Г. Неврологические расстройства при основных клинических формах нарушения углеводного обмена. Дисс. ... докт. мед.наук. – 2003. – 271с.
 74. Рунов Г.П., Занозина О.В. Диабетическая полинейропатия: Ин-форм. письмо / Под ред. В.Г.Вогралика. — Нижний Новгород, 1996. - 46 с.
 75. Садеков Р.А., Данилов А.Б., Вейн А.М. Лечение диабетической полиневропатии препаратом мильгамма-100 // Журн. неврол. и психиатр. — 1998. — Т. 98, № 9. — С. 30—32.
 76. Смирнова О.М. Сердечно-сосудистая патология и впервые выявленный сахарный диабет / Ж. Consilium Medicum – 2004. – Т.6- №9. – С.
 77. Соколов Е.И. Сахарный диабет и атеросклероз. – М., 1996. – 404с.
 78. Соловьева Э.Ю., Миронова О.П., Баранова О.А, и др. Роль окислительного стресса в прогрессировании хронической ишемии мозга, осложненной сахарным диабетом II типа / Неврологический вестник – 2009- Т. XXI, вып.3 – С.19-27
 79. Старостина Е.Г. Острая декомпенсация обмена веществ при сахарном диабете // Новый мед. журн. — 1997. — № 3. — С. 22-28.

80. Строков И.А., Аметов А.С., Козлова Н.А., Галеев И.В. Клиника диабетической невропатии // Рус. мед. журн. — 1998. — № 12. - С. 797-801.
81. Строков И.А., Баринова А.Н. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии // Неврол. журн. — 2001. - №6. — С.47-55
82. Строков И.А., Строков К.И., Афонина Ж.А. Патогенетическая терапия диабетической полиневропатии. — Лечащий врач. - №3, 2008.
83. Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Кудрякова С.В., Рыжкова С.Г. Государственный регистр сахарного диабета: эпидемиологическая характеристика инсулиннезависимого сахарного диабета // Тез. докл. I Рос. диабетологического конгресса. — М., 1998. — 303с.
84. Сусеков А. Ципрофибрат при лечении гиперлипидемии // Клин, фармакол. и терапия. — 1996. — Т. 5, № 3. — С. 76—79.
85. Суслина З.А. Очерки ангионеврологии / З.А. Суслина - М.»Атмосфера», 2005г. — 360 с.
86. Сыч Ю.П., Зилов А.В. Возможности применения Актовегина в лечении сахарного диабета // Проблемы эндокринологии — 2003 — №3 — с.51–53. Шилов А.М. Антигипоксанты и антиоксиданты в кардиологической практике // Русс. мед. журн.— 2004 — №2 — с.112–114.
87. Талантов В.В., Фатихов Р.Г., Глушаков А.И. Расходы и потери республики Татарстан, обусловленные сахарным диабетом // Тез. докл. I Рос. диабетологического конгресса. — М., 1998. — 310с.
88. Танащян М.М., Антонова К.В., Омельченко Н.Г. и др. Гликемический статус у больных с цереброваскулярными заболеваниями и метаболическим синдромом / Труды Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии», 2009, С.332
89. Телушкин П.К., Потапов П.П. Интенсивность гликолиза и активность ферментов энергетического обмена в мозге крыс при многократном воздействии гипогликемических доз инсулина // Пробл. эндокринолог. - 1994. - Т.40. - N5. - С.53-54.
90. Тельшева Ю.Б., Горбачева Ф.А. Влияние гипергликемии острого периода инсульта на течение и исход ишемического инсульта / Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Косакова. Инсульт. Приложение к журналу. Материалы второго Российского Международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт», С.-Петербург, сентябрь, 2007. — С.271
91. Тельшева Ю.Б., Горбачева Ф.А. Роль артериальной гипертензии в развитии церебрального инсульта у больных сахарным диабетом 2-ого типа/ Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Косакова. Инсульт. Приложение к журналу. Материалы второго Российского Международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт», С.-Петербург, сентябрь, 2007. — С.325
92. Токмакова А.Ю. Диабетическая нейропатия // Современные концепции клинической эндокринологии: Материалы 1-го Моск. съезда эндокринологов. — М., 1997. — С. 62—72.
93. Турбина Л.Г. Нетригеминальные болевые синдромы лица и полости рта (некоторые аспекты патогенеза, клиника, диагностика и лечение). - Дисс. докт мед наук. — М., 2000. — С.10-52.
94. Удовиченко О. В., Курцева Т. Г. Эффективность препарата Миль-гамма в лечении болевого синдрома и трофических язв при диабетической полинейропатии (Предварительное исследование) // Сахарный диабет. — 1999. — № 2(3). — С. 32—34.
95. Удовиченко О.В., Анциферов М.Б., Токмакова А.Ю. Патогенетическая роль диабетической микроангиопатии в развитии синдрома диабетической стопы // Пробл. эндокринолог. — 2001. - №2. — с.39-44.
96. Филатова Е.Г. Лицевые боли. // В кн. «Болевые синдромы в неврологической

- практике» под ред. А.М. Вейна. – М.: МЕДпресс, 1999.- С.171-214
97. Хасанова Д.Р., Садыкова Н.Ф., Нефедьева Д.Л. и др. Предикторы развития отека головного мозга у больных с ишемическим инсультом / Труды Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии», 2009, С. 292
 98. Хомская Е.Д. Нейропсихология. - М., 1987. - С.160-173
 99. Хуршудян А. Г. Применение углекислотного и гелий-неонового лазеров в лечении гнойно-воспалительных заболеваний при сахарном диабете // Сахарный диабет. — 1999. — № 2(3). — С. 21-22.
 100. Чугунова Л.А. Инсульт и сахарный диабет типа 2: место статинов в профилактике инсульта / Ж. Consilium Medicum – 2006. – Т.2- №2. – С.
 101. Чугунова Л.А., Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. и др. Влияние нарушения метаболизма глюкозы на течение и исход острого ишемического инсульта/ Ж. Сахарный диабет, 2007, №4, С. 18-23
 102. Чугунова Л.А., Тарасов Е.В., Шестакова М.В. Инсульт и сахарный диабет 2-ого типа. Возможности профилактики / Ж. Терапевтический архив, 2006. - №10, С. 21-26
 103. Шестакова М.В. Артериальная гипертония и сахарный диабет: механизмы развития и тактика лечения. // Сахарный диабет. – 1999. - №3. – С.19-23.
 104. Шестакова М.В. Сахарный диабет в пожилом возрасте: особенности клиники и лечения.// Сахарный диабет. – 1999. - №4. – С.21-22.
 105. Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертония: роль инсулинорезистентности./ VI съезд эндокринологов Украины (Киев, 23-25 июня 2001). – Матер.съезда. – Киев, 2001. - С.238.
 106. Шестакова М.В., Дедов И.И. «Сахарный диабет и хроническая болезнь почек», Москва 2009, с.17.
 107. Шмидт Е.В., Бейн Э.С., Брагина Л. К. и др. Сосудистые заболевания нервной системы / Под ред. Е.В.Шмидта. — М.: Медицина, 1975. — 663 с.
 108. Шмырев В.И., Боброва Т.А. Актовегин и ксефокам в комбинированной терапии вертеброгенных болевых синдромов у пожилых. Леч.нервн. бол. – 2002. - №1. – С.37-9.
 109. Шток В.Н. Фармакотерапия в неврологии. — М.: Медицина, 1995. - 224 с.
 110. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С., Данилов А.Б и соавт. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу.// в кн невропатическая боль: клинические наблюдения под ред. Н.Н.Яхно, В.В. Алексеева, Е.В.Подчуфаровой, М.Л.Кукушкина. – М.: Издательство РАМН, 2009. – 264с.
 111. Aaslid R., Markwalder T.-M., Nornes H. Noninvasive transcranial doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries //J.Neurosurg. - 1982. - Vol. 57. - P. 769-774.
 112. Agewall S., Fagerberg B., Attvall S. Carotid artery wall intima-media thickness is associated with insulin-mediated glucose disposal in men at high and low coronary risk. Stroke. 1995; 26: 956–960
 113. Ahren B., Karlsson S. Pancreatic Endocrine Physiology // Textbook of Endocrine Surgery / Ed. O.H.Clark, Q.-Y.Duh. - Philadelphia: W.B.Saunders Corp., 1997. - P. 562-575.
 114. Ahren B., Pettersson M., Uvnas-Moberg K. et al. Effects of cholecystokinin (CCK)-8, CCK-33 and gastric inhibitory polypeptide (GIP) on basal and meal-stimulated pancreatic hormone secretion on man // Diabetes Res. Clin. Pract. - 1991. - Vol. 13. - P. 153.
 115. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. Higher prevalence of risk factors for type 2 diabetes mellitus and subsequent higher incidence in men / Eur J Intern Med. 2008 Jan;19(1):40-5
 116. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of

- 13,000 men and women with 20 years of follow-up / Arch Intern Med. 2004 Jul 12;164(13):1422-6
117. Andersen G., Vestergaard K., Ingeman-Nielsen M., Jensen T.S. Incidence of central-post-stroke pain. – Pain. 1995;61:187-193.
 118. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // Br Med J., 2002; 324: 71-86.
 119. Arboix A, Font A, Garro C et al. Recurrent lacunar infarction following a previous lacunar stroke: a clinical study of 122 patients J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007, 78, 1392-1394
 120. Arboix A, Rivas A, García-Eroles L. et al. Cerebral infarction in diabetes: clinical pattern, stroke subtypes, and predictors of in-hospital mortality / BMC Neurol. 2005 Apr 15;5(1):9
 121. Arboix A. Potential impact of sulfonylureas in the outcome of Type 2 diabetic patient with ischemic stroke. Stroke, 2009, 38, 2413-2414
 122. Arboix A. Stroke prognosis in diabetes mellitus: new insights but questions remain. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2009 Oct;7(10):1181-5
 123. Arca M. Atorvastatin efficacy in the prevention of cardiovascular events in patients with diabetes mellitus and/or metabolic syndrome / Drugs. 2007;67 Suppl 1:43-54.
 124. Asfandiyarova N, Kolcheva N, Ryazantsev I, Ryazantsev V. Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus / Diab Vasc Dis Res. 2006 May;3(1):57-60.
 125. Aspirin Therapy in diabetes. American diabetes association // Diabetes care. — 2002. — Vol. 25. — Suppl. n. p. 8-9.
 126. Assal J.-P. Primary prevention of NIDDM: a future dream // Diabetes/Metab. Rev. - 1997. - Vol. 13, N 2. - P. 113-117.
 127. Attal N., Cruccu G., Haanpaa M., Hansson P., Jensen T.S., Nurmikko T., Sampaio, C., Sindrup S., Wiffen P. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. European Journal of Neurology 2006, 13: 1153-1169.
 128. Austin M.A., Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. / M.A.Austin, J.E.Hokanson, K.L.Tdwards // Am J.Cardiol. – 1998. – Vol.19 (suppl.A). – A.20-23.
 129. Axelrod L., Levit L.L. Hypoglycemia // John's diabetes mellitus. Ed. R.C.Kanh, C.Gordon, M.D.Weir. — Philadelphia, Baltimore, Hongkong, London, Munich, Sydney, Tokio, 1994. — P. 976—999.
 130. Barbiroli B., Medori R., Tritschler H.J. et al. Thioctic acid stimulates muscle ATP production in patients with type-II-diabetes and diabetic polyneuropathy // Diabetes und Stoffwechsel. — 1996. — 5. — Supplement-heft 3. — P. 71—76.
 131. Basile A.P., Fiala T.O., Yaremchuk M.J., May J.W.Jr. The antithrombotic effects of ticlopidine and aspirin in a microvascular thrombo-genic model // Plast. reconstr. Surg. — 1995. — Vol. 95, N 7. — P. 1258-1264.
 132. Baumgart P. Fewer cases of stroke, atrial fibrillation, diabetes and renal insufficiency. Good treatment of hypertension is more than lowering of blood pressure / MMW Fortschr Med. 2008 Jan 17;150(1-2):52-3
 133. Belmin J., Valensi P. Diabetic neuropathy in elderly patients. What can be done? // Drugs Aging. - 1996. - Vol. 8, N 6. - P. 416-429.
 134. Bennett P.H. Primary prevention of NIDDM: a practical reality // Diabetes/Metab. Rev. - 1997. - Vol. 13, N 2. - P. 105-111.
 135. Benoit S.C., Clegg D.J., Seeley R.J. et al. Insulin and leptin as adiposity signals. Recent Prog. Horm. Res., 2004, 59, 267-285
 136. Berger K, Hessel F, Kreuzer J, Smala A, Diener HC. Clopidogrel versus aspirin in patients with atherothrombosis: CAPRIE-based calculation of cost-effectiveness for Germany / Curr Med Res Opin. 2008 Jan;24(1):267-74
 137. Berkovic S.F., Bladin P.F., Darby D.G. Metabolic disorders presenting as stroke.// Med.J.Austr. – 1984. – N.40. – P.421-424

138. Betteridge D. Cholesterol is the major atherogenic lipid in NIDDM // *Diabetes/Metab. Rev.* - 1997. - Vol. 13, N 2. - P. 99-104.
139. Bibel M., Barde Y.A. Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system // *Genes Dev.* 2000. V. 14, 23, P. 2919-2937.
140. Bjorntorp P., Holm G., Rosmond R. Hypothalamic arousal, insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus. // *Diabet Med.* – 1999, May. – Vol.16. - N5.
141. Bjorntorp P., Holm G., Rosmond R. Hypothalamic arousal, insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus. // *Diabet Med.* – 1999, May. – Vol.16. - N5. –P.373-383.
142. Black H.R. Blood pressure control // *Amer. J. Med.* — 1996. — Vol. 101, N 4A. - 4A50S-4A55S.
143. Bloomgarden Z.T. Cardiovascular Disease in Diabetes *Diabetes Care*, June 1, 2008; 31(6): 1260 – 1266
144. Boden-Albala B, Sacco RL, Lee HS et al. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study / *Stroke*. 2008 Jan;39(1):30-5
145. Bomstein N.M., Aronovich B.D., Karepov V.G., GurA. Y. et al. The Tel-Aviv Stroke Registry. 3600 consecutive patients // *Stroke*. — 1996. - Vol. 27, N 10. - P. 1770-1773.
146. Bomstein N.M., Chadwick L.G., Norris J. W. The value of carotid dop-pler ultrasound in asymptomatic extracranial arterial disease. *Can. Neurol. Sci.*, 1988. - Vol. 15. - P. 378-383.
147. Boulton AJM, Gries FA, Jervell JA: Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 15:508–514, 1998.
148. Boulton AJM, Kubrusly DB, Bowker JH, Skyler JS, Sosenko JM: Impaired vibratory perception and diabetic foot ulceration. *Diabet Med* 3:335–337, 1986 23.
149. Brassler M., Mallison R., Tilke C. Efficacy and Tolerability of Pregabalin in Patients with Peripheral Neuropathic Pain in Real Life Settings. Poster, presented at EFNS, 2006.
150. Brunds M.W., Hall J.E. Hyperinsulinemia and hypertonia/ NMCD. –1993. - N3. – P.155-157.
151. Bruno A, Kent TA, Coull BM et al. Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): a randomized pilot trial / *Stroke*. 2008 Feb;39(2):384-9.
152. Bruyn G. W., Garland H. et al. Neuropathies of endocrine origin // Vinken P.J., Bruyn G.W., eds. *Handbook of clinical neurology*. Vol. 8. Diseases of nerves. Part II. — Amsterdam, 1970. — P. 29— 71.
153. Bryan R.M., Eichler M.Y, Johnson T.D., Woodward W.T. Cerebral blood flow, plasma catecholamines, and electroencephalogram during hypoglycemia and recovery after glucose infusion // *Exp. Neurol.* - 1993. - Vol. 124, N 2. - P. 351.
154. Buchwald H, Williams SE, Matts JP, Boen JR Lipid modulation and liver function tests. A report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH)/ *J Cardiovasc Risk*. 2002 Apr;9(2):83-7
155. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // *Lancet*, 1996; 248: 1329-1339.
156. Carrington AL, Abbott CA, Shaw JE, Vileikyte L, Van Schie CHM, Boulton AJM: Can motor nerve conduction velocity predict foot problems in diabetic neuropathy over a 6-year outcome period? *Diabetes Care* 25:2010–2015, 2002.
157. Casio L., Camerlingo M., Finazzi G., Corsi B. Essential thrombocytopenia and ischemic stroke: report of six cases // *Ital. J. Neurol. Sci.* - 1994. - Vol. 15, N 7. - P. 359-362.
158. Castelli W.P. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease – the Framingham Heart Study // *Can.J.Cardiol.* – 1988. – Vol.4(Suppl A).- P.5A-10A.
159. Castilla-Guerra L., Carmen Fernandez-Moreno M. Stroke in Diabetic Patients: Is It Really a Macrovascular Complication? *Stroke*, October 1, 2007; 38(10): 106 – 106
160. Cederholm J., Zethelius B., Nilsson P.M. et al. // Effect of tight control of HbA1c and blood pressure on cardiovascular diseases in type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR). / *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 Oct; 86(1):74-81

161. Chambless L.E., Shahar E., Sharrett A.R., Heiss G. et al. Association of transient ischemic attack/stroke symptoms assessed by standardized questionnaire and algorithm with cerebrovascular risk factors and carotid artery wall thickness. The ARIC Study, 1987—1989 // *Amer. J. Epidemiol.* - 1996. - Vol. 144, N 9. - P. 857-866.
162. Champagne C.M. Magnesium in hypertension, cardiovascular disease, metabolic syndrome, and other conditions: a review/ *Nutr Clin Pract.* 2008 Apr;23(2):142-51
163. Chien KL, Hsu HC, Sung FC et al. Metabolic syndrome as a risk factor for coronary heart disease and stroke: an 11-year prospective cohort in Taiwan community / *Atherosclerosis.* 2007 Sep;194(1):214-21
164. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289:2560-72.
165. Christlieb A.R. Treatment selection considerations for the hypertensive diabetic patient // *Arch, intern. Med.* — 1990. — Vol. 150. — P. 1167-1174.
166. Clarke PM, Gray AM, Briggs A. UK Prospective Diabetes Study (UKDPS) Group. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68) / *Diabetologia.* 2004 Oct;47(10):1747-59
167. Coccheri S. Approaches to prevention of cardiovascular complications and events in diabetes mellitus/ *Drugs.* 2007;67(7):997-1026
168. Comi G., Lozza L., Galardi G. et al. Presence of carpal tunnel syndrome in diabetics: Effect of age, sex, diabetes duration and polyneuropathy. // *Acta diabetol. lat.* – 1985. – Vol.22. – N3. – P.259-262.
169. Cooper A.J. Attempted suicide using insulin by a non diabetic: a case study demonstrating the acute and chronic consequences of profound // *Canad. J. Psychiatry.* - 1994. - Vol. 39, N 2. — P. 103-107.
170. Davey Smith G, Bracha Y, Svendsen KH et al. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group Incidence of type 2 diabetes in the randomized multiple risk factor intervention trial/ *Ann Intern Med.* 2005 Mar 1;142(5):313-22
171. DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977–986.
172. De Los Rios M. G. FlaTo4)H3HojiorHH ;rna6eTHHeckKOH HeftponaraH // ,IjHa6eTorpa()>nH. — 1999. — Vol. 13. — P. 2—5.
173. De Vivo D.C., Garcia Alvarez M., Tritschler H.J. Deficiency of Glucose Transporter Protein Type I: Possible Therapeutic role for Alpha-Lipoic Acid (Thioctic Acid) // *Diabetes und Stoffwech-sel.* - 1996. - Supplement-Heft 3. - Vol. 5. - P. 36-40.
174. Deb S. Electrophysiological correlates of psychopathology in individuals with mental retardation and epilepsy // *J. Intellect. Disabil. Res.* - 1995. - Vol. 39. - P. 129-133.
175. Desmond D. W., Moroney J.T., Sana M., Stern Y. Recovery of cognitive function after stroke // *Stroke.* — 1996. — Vol. 27, N 10. — P. 1798-1803.
176. Dyck P.J. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics // *Muscle Nerve.* — 1988. — Vol. 11. — P. 21-32.
177. Dyck P.J., Hansen S., Karnes J. et al. Capillary number and percentage closed in human diabetic sural nerve // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* - 1985. - Vol. 82. - P. 2513-2517.
178. Dyck P.J., Karnes J., O'Brien P.C. Diagnosis, staging, and classification of diabetic neuropathy and association with other complications // *Diabetic neuropathy.* — Philadelphia, 1987. — P. 36—44.
179. Dyck PJ, Katz KM, Karnes JL, Litchy WJ et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 43:817–824, 1993,50.
180. Dyck PJ: Severity and staging of diabetic polyneuropathy. In *Textbook of Diabetic Neuropathy.* Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Eds. Stuttgart, Thieme, 2003, p.

170–175.

181. Dziedzic T., Pera J., Trabka-Janik E. // The impact of postadmission glycemia on stroke outcome: Glucose normalisation is associated with better survival / *Atherosclerosis*. 2010 Mar
182. Eccles J.C. *The physiology of nerve cells*. — Baltimore: Johns Hopkins Press, 1957. - P. 20.
183. El Mansouri Y., Zaghoul K., Amraoui A. Oculomotor paralyzes in the course of diabetes concerning 12 cases.// *J Fr Ophthalmol*. — 2000, Jan. — Vol.23.-N1.—P.14-18.
184. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. The Nurses Health Study / F.B. hu, M.J. Stampfer, S.M. Haffner et al. // *Diabetes Care*. — 2002. — Vol.25 — P.1129-1134.
185. Engerman R.L., Kern T.S., Larson M.E. Nerve conduction and aldose reductase inhibition during 5 years of diabetes or galactostmia in dogs // *Diabetologia* 1994; 37: 141-144.
186. Estrada D.E., Volchuk A., Ramlal T. et al. Stimulation of glucose uptake and translocation of glucose transporters in muscle cells by lipoic acid (thioctic acid) // *Diabetes und Stoffwechsel*. — 1996. - Vol. 5. - Supplement-Heft 3. - P. 41-45.
187. Ewing F.M., Deary I.J., Mc Crimmon R.J., Strachan M.W. Effect of acute hypoglycemia on visual information processing in adults with type 1 diabetes mellitus.// *Physiol. Behav*. - 1998, Jul. — Vol.64. - N.5. - P.653-660.
188. Ferguson M.W.J., Herrick S.E., Spencer M.-J., Shaw J.E. et al. The histology of diabetic foot ulcers // *Diabet. Med*. — 1996. — Vol. 13. - Suppl. n. 1. - P. 30-33.
189. Feskens E.J.M., Loeber J.G., Kromhout D. Diet and physical activity as determinants of hyperinsulinemia: the Zutphen elderly study // *Amer. J. Epidemiol*. - 1994. - Vol. 140. - P. 350-360.
190. Filippis A., Clark S., Proietto J. Increased flux through the hexosamine biosynthesis pathway inhibits glucose transport acutely by activation of protein kinase C // *Biochem. J*. 1997; 324: 981-985.
191. Folsom A.R., Rasmussen M.L., Chambless L.E. et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. // *Diabetes Care*. — 1999, Jul. — Vol.22. — N.7. — P.1077-1083.
192. Foster D.W. Фостер Д.У. Лактатацидоз // *Внутренние болезни*. Под ред. Е. Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петерсдорфа и др. Книга 9. - М.: Медицина, 1997. - С.227-232.
193. Franklin GM, Shetterly SM, Cohen JA, Baxter J, Hamman RF: Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM. *Diabetes Care* 17:1172–1177, 1994.
194. Fritsche A., Stumvoll M., Haring H.U. et al. Reversal of hypoglycemia unawareness in a long-term type 1 diabetic patient by improvement of beta-adrenergic sensitivity after prevention of hypoglycemia.// *J. Clin. Endocrinol. Metab*. — 2000, Feb. — Vol.85. — N.2. — P.523-525.
195. Fruehwald-Schultes B., Kern W., Bong W. et al. Supraphysiological hyperinsulinemia acutely increases hypothalamic-pituitary-adrenal secretory activity in humans.// *J.Clin.Endocrinol.Metab*.-1999, Sep —Vol.84.-N.9.—P.3041-3046.
196. Fuentes B., Castillo, San Jose B et al. The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke. The GLyceria in Acute Stroke (GLIAS) Study. *Stroke* 2009, 40, 562-568
197. Fujioka T., Segawa F., Ogawa K., Kurihara T. et al. Ischemic and hemorrhagic brain stem lesions mimicking diabetic ophthalmople-gia // *Clin. Neurol. Neurosurg*. — 1995. — Vol. 97, N 2. — P. 167-171.
198. Furie K, Inzucchi SE Diabetes mellitus, insulin resistance, hyperglycemia, and stroke / *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008 Jan;8(1):12-9
199. FuI A. *Der Kassenarzt* // 2000; 15: 44–45
200. Gates P.J. The polyol pathway — a culprit in diabetic neuropathy? // *Neuroscience Research Communications*. — 1997. — Vol. 21, N 1. - P. 33-40.

201. Gentile NT, Vaidyula VR, Kanamalla U et al. Factor VIIa and tissue factor procoagulant activity in diabetes mellitus after acute ischemic stroke: impact of hyperglycemia / *Thromb Haemost.* 2007 Nov;98(5):1007-13
202. Gerard J.-M. Les complications neurologiques du diabete // *Rev. med. Bruxelles.* - 1995. - Vol. 16, N 4. - P. 249-252.
203. Gidal B.E., Sorkness C.A., McGill K.A., Larson R. et al. Evaluation of a potential enantioselective interaction between ticlopidine and warfarin in chronically anticoagulated patients // *Ther. Drug. Monit.* - 1995. - Vol. 17, N 1. - P. 33-38.
204. Gido G., Kristian T., Katsura K., Siesjo B.K. The influence of repeated spreading depression-induced calcium transients on neuronal viability in moderately hypoglycemic rats // *Exp. Brain Res.* — 1994. - Vol. 97, N 3. - P. 397-403.
205. Gil-Núñez A. The metabolic syndrome and cerebrovascular disease: suspicion and evidence. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24 Suppl 1:64-75
206. Giorda CB, Avogaro A, Maggini M et al. The DAI Study Group. Incidence and risk factors for stroke in type 2 diabetic patients: the DAI study / *Stroke.* 2007 Apr;38(4):1154-60
207. Giugliano D., Ceriello A., Paolisso G. Diabetes mellitus, hypertension and cardiovascular pathology: the role of oxydative stress? // *Metabolism.* - 1995. - Vol. 44. - P. 363-368.
208. Goldstain L.B., Adams R., Besker K. et al. Primary prevention of ischemic stroke / *Circulation.*- 2001.- 103-163
209. Goldstein I., Saenz De Tejada I. Erectile dysfunction and diabetes // *Joslin's diabetes mellitus.* Eds. C.R.Kahn, G.C.Weir. 13th ed. — Pennsylvania, 1994. — P. 852—866.
210. González Hernández A., Fabre Pi O., López Fernández J.C. Risk factors, etiology and prognosis in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus *Rev Clin Esp.* 2008 Dec;208(11):546-50
211. Grolimund P., Seller R. W., Aaslid R. et al. Evaluation of cerebrovascu-lar disease by combined extracranial doppler sonography. Experience in 1039 patients. — *Stroke*, 1987. — Vol. 18. — P 1018— 1024.
212. Gross S.B. Transient ischemic attacks (TIA): current issues in diagnosis and management // *J. Amer. Acad. Nurse Pract.* — 1995. — Vol. 7, N 7. - P. 329-337.
213. Grunberger G. Insulin resistance in a case of coexisting insulinoma and type 2 diabetes // *Acta Diabetol.* — 1993. — Vol. 30, N 4. — P. 243-250.
214. Guerrero-Romero F., Rodriguez-Moran M. Proteinuria is an independent risk factor for ischemic stroke in non-insulin-dependent diabetes mellitus.//*Stroke.* – 1999, Sep. – Vol.30. – N.9. – P.1787-1791.
215. Guldiken B., Demir M., Guldiken S. et al. Oxidative stress and total antioxidant capacity in diabetic and nondiabetic acute ischemic stroke patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009 Dec;15(6):695-700
216. Halliwell B. Free radicals and the design of antioxidants. Implications for the use of lipoic acid (thioctic acid) in diabetes treatment // *Diabetes und Stoffwechsel.* — 1996. — Vol. 5. — Supplement-heft 3. - P. 85-89.
217. Hammes H.P, Du X., Edelstein D. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy // *Nat. Med.* 2003; 9: 294-299.
218. Hart R.G., Rohack J.J., Solomon D.H., Feinberg W.M. What's new in stroke? // *Tex. Med.* - 1995. - Vol. 91, N 5. - P. 46-55.
219. Haupt E. Doppelblinde, placebokontrollierte untersuchung zur klinischen wirksamkeit und vertragunglichkeit von benfotiamin ankermann dragees bei diabetischen plyneuropathien // *Kongreubericht.* 1995. Vol. 36. P. 2.
220. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342:145-153.
221. Heart Protection Study Collaborative Group Randomized trial of the effects of

- cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions / *J Vasc Surg.* 2007 Apr;45(4):645-654
222. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial // *Lancet*, 2002; 360 (9326): 7-22.
223. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5 963 people with diabetes: A randomised placebo-controlled trial // *Lancet*, 2003; 361 (9374): 2005-2016.
224. Hellman B., Gylfe E., Bergsten P. et al. The role of Ca^{2+} in the release of pancreatic islet hormones // *Diabetes Metab. Rev.* — 1994. — Vol. 20. - 123 p.
225. Hennerici M. New technical and clinical aspects for cerebrovascular applications of ultrasound methods. // *J. Neurosci Methods.* — 1990. - Vol. 34. - P. 169-177.
226. Henry R.R., Wallace P., Olefsky J.M. Effects of weight loss on mechanism of hyperglycaemia in obese non-insulin dependent diabetes mellitus // *Diabetes.* - 1986. - Vol. 77. - P. 7-17.
227. Hilsted J., Parving H.-H., Christensen N.J. et al. Hemodynamics in diabetic orthostatic hypotension // *J. clin. Invest.* — 1981. — Vol. 68. - P. 1427-1434.
228. Ho JE, Paulre F, Mosca L; Women's Pooling Project Is diabetes mellitus a cardiovascular disease risk equivalent for fatal stroke in women? Data from the Women's Pooling Project / *Stroke.* 2003 Dec;34(12):2812-6.
229. Hyvärinen M., Tuomilehto J., Laatikainen T. et al. The impact of diabetes on coronary heart disease differs from that on ischaemic stroke with regard to the gender/ *Cardiovasc Diabetol.* 2009 Mar 24;8:17
230. Ichord R.N., Helfaer M.A., Kirsch J.R., Wilson D. et al. Nitric oxide synthase inhibition attenuates hypoglycemic cerebral hyperemia in piglets // *Amer. J. Physiol.* - 1994. - Vol. 266, N 3. - Pt 2. -P. 1062-1068.
231. Iwamoto T., Kubo H., Takasaki M. Platelet activation in the cerebral circulation in different subtypes of ischemic stroke and Bin-swanger's disease // *Stroke.* — 1995. — Vol. 26, N 1. — P. 52—56.
232. Jaap A.J., Jones G.C., Mc Crimmon R.J. et al. Perceived symptoms of hypoglycaemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin. // *Diabet Med.* – 1998, May. – Vol.15. - N5. – P.398-401.
233. Jacob S., Clancy de, Schiemann A.-L. et al. Verbesserung der glucose verwertung bei patienten mit typ-II-diabetes mellitus unter a-liponsaure (thioctsaure) // *Diabetes und Stoffwechsel.* — 1996. — Vol. 5. — Supplement-heft 3. — P. 64—70.
234. Jacob S., Dietze G.J., Machicao F. et al. Improvement of glucose metabolism in patients with type II diabetes after treatment with hemodialysate // *Arzneimittelforschung* – 1996 – №3 – P.269–272.
235. Jakovlievie D., Sarti C., Hyttinen V. Risk of stroke in type I diabetes subjects in Finland / *Eur. J. Neurol.* 2002. 9.32
236. Jansen W, Beck E. Лечение диабетической полинейропатии. Контролируемое двойное слепое исследование. Опыт клинического применения актовегина в эндокринологии. – М., 2005. – С.11-20.
237. Jeerakathil T, Johnson JA, Simpson SH, Majumdar SR Short-term risk for stroke is doubled in persons with newly treated type 2 diabetes compared with persons without diabetes: a population-based cohort study / *Stroke.* 2007 Jun;38(6):1739-43
238. Jordan W.R. Neuritic manifestations in diabetes mellitus // *Arch, intern. Med.* - 1936. - Vol. 57. - P. 307-366.
239. Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, Bogousslavsky J, Devuyst G. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus / *Neurology.* 2004 May 11;62(9):1558-62
240. Kaur G., Arora S.K. Acetylcholinesterase and Na^{+} , K^{+} -ATPase activities in different

- regions of rat brain during insulin-induced hypo-glycemia // *Molec. Chem. Neuropathiol.* — 1994. — Vol. 21, N 1. - P. 83-93.
241. Kempler P. *Neuropathies /Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy/* Ed. by P. Kemple — Springer., 2002. —208 p.
242. Kern W., Schlosser C., Kerner W., Pietrowsky R. et al. Evidence for effects of insulin on sensory processing in humans // *Diabetes.* — 1994. - Vol. 43, N 3. - P. 351-356.
243. Kernan WN, Viscoli CM, Inzucchi SE et al. Prevalence of abnormal glucose tolerance following a transient ischemic attack or ischemic stroke / *Arch Intern Med.* 2005 Jan 24;165(2):227-33
244. Kes VB, Solter VV, Supanc V, Demarin V Impact of hyperglycemia on ischemic stroke mortality in diabetic and non-diabetic patients / *Ann Saudi Med.* 2007 Sep-Oct;27(5):352-5.
245. Kramer L., Fasching P., Madl C. et al. Previous episodes of hypoglycemic coma are not associated with permanent cognitive brain dysfunction in IDDM patients on intensive insulin treatment.//*Diabetes.*—1998, Dec.—Vol.47.—N.12.—P.1909-1914.
246. Kristian T., Katsura K., Gido G., Siesjo B.K. The influence of pH on cellular calcium influx during ischemia // *Brain. Res.* — 1994. — Vol. 641, N2. - P. 295-302.
247. Kruyt N.D., Biessels G.J., Devries J.H., Roos Y.B. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: pathophysiology and clinical management. *Nat Rev Neurol.* 2010 Mar;6(3):145-55
248. Kuo S.W., Hsieh J.H., Wu W.C., Horng H.T. et al. Adenosine and cerebrovascular hyperemia during insulin-induced hypoglycemia in newborn piglet // *Amer. J. Physiol.* — 1993. — Vol. 265, N 4. - P. 609-616.
249. Kurita A., Katayama K., Mochio S. Neurophysiological evidence for altered higher brain functions in NIDDM // *Diabetes Care.* — 1996. _ Vol. 19, N 4. - P. 360-364.
250. Laakso M. Epidemiology of Diabetic Dyslipidemia. *Diabetes Rev* 1995; 3: 408–422.
251. Lahdenpera S., Syvanne M., Kahri J., Taskinen M.-R. Regulation of low-density lipoprotein particle size distribution in NIDDM and coronary disease: importance of serum triglycerides // *Diabetolo-gia.* - 1996. - Vol. 39. - P. 453-461.
252. Langes K., Nienaber C.A., Volk C, Schneider M.A. et al. Insulin resistance and lipoproteinemia in microvascular angina: risk factors or pathogenetic link? // *Coron. Artery Dis.* — 1995. — Vol. 6, N 10. - P. 797-804.
253. Laptook A.R., Corbett R.J., Arencibia-Mireles O., Ruley J. et al. The effects of systemic glucose concentration on brain metabolism following repeated brain ischemia // *Brain. Res.* — 1994. — Vol. 638, N 1-2. - P. 78-84.
254. Launer L.J. Diabetes: vasculare or neurodegenerative. An epidemiological perspective. *Stroke*, 2009, 40, 53-55)
255. Laycock J.F., Wise P.H. *Essential Endocrinology.* — New York: Oxford University Press, 3rd ed. - 1996. - 409 p.
256. Ledermann H., Widey K. D. *Behandlung der manifesten diabetischen polyneuropathie // Therapiewoche.* 1989. Vol. 39. P. 1445–1449.
257. Lee KO, Lee KY, Lee SY, Ahn CW, Park JS. Lacunar infarction in type 2 diabetes is associated with an elevated intracranial arterial pulsatility index. / *Yonsei Med J.* 2007 Oct 31;48(5):802-6
258. Librenti M.C., D'Angel A., Micossi P. et al. Beta-thromboglobulin and fibrinopeptide A in diabetes mellitus as markers of vascular damage. // *Acta diabetol. Lat.* – 1985. – Vol.22. – P.39-45.
259. Locke S. The peripheral nervous system in diabetes mellitus // *Diabetes.* - 1964. - Vol. 13. - P. 307-311.
260. Longo-Mbenza B, Ngimbi RM, Ngoma DV et al. Risk factors of stroke among Congolese black hypertensive diabetics / *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2008 Feb;57(1):37-43
261. Low P.A., Yao J.K., Tritschler H.J., Schmelzer J.D. et al. Peripheral nerve energy metabolism in experimental diabetic neuropathy // *Neuroscience Research Communications.* — 1997. — Vol. 21, N 1. - P. 49-56.

262. Low PA, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ et al. Double-blind, placebocontrolled study of the application of capsaicin cream in chronic distal painful polyneuropathy. *Pain* 62:163–168, 1995
263. Lutomski D.M., Bottorff M., Sangha K. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of embolic disorders // *Clin. Pharmacokinet.* —
264. Malafosse A., Genton P., Hirsch E. et al. Eds. Idiopathic generalized epilepsies. London: John Libbey, 1994. — P. 267—280.
265. Malik R.A., Newrik P.G., Sharma A.K. et al. // *Diabetologia.* – 1989. – Vol.32. – N.2 – P.92-102.
266. Marso S.P., Kennedy K.F., House J.A., McGuire D.K. The effect of intensive glucose control on all-cause and cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke in persons with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diab Vasc Dis Res.* 2010 Apr;7(2):119-30
267. Martin C. L., Albers J., Herman W. H. et al. Neuropathy Among the Diabetes Control and Complications Trial Cohort 8 Years After Trial Completion. *Diabetes Care* 29:340–344, 2006
268. Matsumoto K., Miyake S., Yano M. et al. Insulin resistance and classic risk factors in type 2 diabetic patients with different subtypes of ischemic stroke. // *Diabetes Care.* – 1999, Jul. – Vol. 22. – N.7. – C.1191-1195.
269. McAlpine C.S., Bowes A.J., Werstuck G.H. // *Diabetes, Hyperglycemia and Accelerated Atherosclerosis: Evidence Supporting a Role for Endoplasmic Reticulum (ER) Stress Signaling / Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2010, Mar
270. Meeuwisse-Pasterkamp SH, van der Klauw MM, Wolffenbuttel BH Type 2 diabetes mellitus: prevention of macrovascular complications / *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008 Mar;6(3):323-41
271. Minchoff L.E., Grandin J.A. Syndrome X. Recognition and management of this metabolic disorder in primary care // *Nurse Pract.* —
272. Mizrahi E.H., Waitzman A., Blumstein T. et al. Mellitus Predicts Cognitive Impairment in Patients With Ischemic Stroke. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2010 Apr
273. Monteagudo P. T., Nobrega J. C., Cezarini P. R., Ferreira S. R. G., Kohlmann O. Jr., Ribeiro A. B. Altered blood pressure profile, autonomic neuropathy and nephropathy in insulin-dependent diabetic patients. *Eur J Endocrinol* 1996; 135: 683–8.
274. Morales A., Condra M.S., Owen J.A. et al. Oral and transcutaneous pharmacologic agents in the treatment of impotence // *Urol. clin. North Amer.* - 1988. - Vol. 15. - P. 87-93.
275. Morris J. W., Zhu C.Z., Bornstein N.M., Chambers B.R. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis // *Stroke.* — 1991. — Vol. 22. — P. 1485-1490.
276. Mukherjee D. Peripheral and cerebrovascular atherosclerotic disease in diabetes mellitus // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun;23(3):335-45
277. Muller D.C., Elahi D., Tobin J.D., Andres R. The effect of age on insulin resistance and secretion: a review // *Semin. Nephrol.* — 1996. - Vol. 16, N 4. - P. 289-298.
278. Najarian R.M., Sullivan L.M., Kannel W.B. et al. Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke: the Framingham Offspring Study / *Arch Intern Med.* 2006 Jan 9;166(1):106-11
279. Nakagami H, Kaneda Y, Ogihara T, Morishita R. Endothelial dysfunction in hyperglycemia as a trigger of atherosclerosis / *Curr Diabetes Rev.* 2005 Feb;1(1):59-63
280. Nassief A, Marsh JD Statin therapy for stroke prevention / *Stroke.* 2008 Mar;39(3):1042-8
281. Nicolucci A.A. Meta-analysis of trials on aldose reductase inhibitors in diabetic peripheral neuropathy: The Italian Study Group: The St.Vincent Declaration. *Diabetes Med.* 1996;13:1017-26.
282. Nilsson P. Diabetes and syndrome X in hypertension — population aspects // *J. Hum. Hypertens.* — 1996. — Vol. 10. — Suppl. 1. — P. 81-84.
283. Nolan J.J., Ludvik B., Beerdsen P., Jouce M. et al. Improvement in glucose tolerance and

- insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone // *New. Engl. J. Med.* - 1994. - Vol. 331. -P. 1188-1193.
284. Ochi M., Koizumi S., Shibata S., Watanabe S. A facilitatory role of vasopressin in hypoxia/hypoglycemia-induced impairment of dopamine release from rat striatal slices // *Brain. Res.* — 1994. — Vol. 633, N 1-2. - P. 91-96.
 285. Ogawa H., Nakayama M., Morimoto T. et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial *JAMA*. 2008 Nov 12;300(18):2134-41
 286. Okada M., Bunag R.D. Insulin acts centrally to enhance reflex tachycardia in conscious rats // *Amer. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 266, N 2. - Pt 2. - P. 481-486.
 287. Ong J., Sarma J., Venkataraman K. et al. Circadian rhythmicity of heart rate and QTc interval in diabetic autonomic neuropathy: implication for the mechanisms of sudden death. // *Am Heart J.* – 1993. – N.125. – P.744-755
 288. Ortega-Casarrubios M.A., Fuentes B., San José B. Influence of previous diagnosis of diabetes mellitus in the stroke severity and in-hospital outcome in acute cerebral infarction *Neurologia*. 2007 Sep;22(7):426-33
 289. Oyibo S, Prasad YD, Jackson NJ, Jude EB, Boulton AJM: The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. *Diabet Med* 19:870–873, 2002 Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996; 39:1377–84.
 290. Padua L, Saponara C, Ghirlanda R et al. Lower limb nerve impairment in diabetic patients: multiperspective assessment. *Eur J Neurol* 9:69–73, 2002 104.
 291. Pfeifer MA, Schumer MP. Clinical trials of diabetic neuropathy: Past, present and future. *Diabetes*. 1995; 44: 1355–1361.
 292. Pha H, Lj G, Pmw BM, Hc D, B GC, Fm Y, A A Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in the secondary prevention after TIA or stroke: a meta-analysis by risk / *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Jun 5; p 1234:45
 293. Pinto A, Tuttolomondo A, Di Raimondo D et al. A case control study between diabetic and non-diabetic subjects with ischemic stroke / *Int Angiol*. 2007 Mar;26(1):26-32
 294. Pinto A, Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Fernandez P. Cardiovascular risk profile and morbidity in subjects affected by type 2 diabetes mellitus with and without diabetic foot/ *Metabolism*. 2008 May;57(5):676-82
 295. Plosker GL, Lyseng-Williamson KA. Atorvastatin: a pharmacoeconomic review of its use in the primary and secondary prevention of cardiovascular events / *Pharmacoeconomics*. 2007;25(12):1031-53
 296. Polydefkis M, Hauer P, Griffin JW, McArthur JC: Skin biopsy as a tool to assess distal small fiber innervation in diabetic neuropathy. *Diabet Technol Ther* 3:23–28, 2001.
 297. Price D.E. Erectile dysfunction in patients with diabetes: meta-analysis of 9 sildenafil (Viagra) studies // *Diabetologia*. - 1998. - Vol. 41 (Suppl. 1). - N A51. - 195 p.
 298. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a herindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6 105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet*, 2001; 358: 1033-1041
 299. Protosaltis I, Korantzopoulos P, Milionis HJ et al. Metabolic syndrome and its components as predictors of ischemic stroke in type 2 diabetic patients / *Stroke*. 2008 Mar;39(3):1036-8
 300. Pugliese G., Tilton R.G., Williamson J.R. Glucose-induced metabolic imbalances in the pathogenesis of diabetic vascular disease // *Diabetes Metab. Rev.* 1991; 7: 35-59.
 301. Purewall T. S., Watkins P .J. Postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy: review // *Diabetic Med.* — 1995.- № 2. —p.192–200.
 302. Pyorala K., Pedersen T.R., Kjekshus J. The effect of cholesterol lowering with simvastatin on coronary events in diabetic patients with coronary heart disease // *Diabetes*. — 1995. — Vol. 44 (Suppl. 1). — N 35A. - 125 p.

303. Rendell M.S. Sildenafil (Viagra) improves intercourse success in patients with erectile dysfunction and diabetes // *Diabetologia*. — 1998. - Vol. 41. - Suppl. 1. - N A308. - 1193 p.
304. Ritcher R.W., Portenoy R., Sharma U. et al. Relief of painful diabetic neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *Pain*. 2005 Apr; 6(4): 235-60.
305. Roald H.E., Sakariassen K.S. Axial dependence of collagen-induced thrombus formation in flowing nonanticoagulated human blood. Anti-platelet drugs impair thrombus growth and increase platelet-collagen adhesion // *Thromb. Haemost.* — 1995. — Vol. 73, N 1. - P. 126-131.
306. Rosenstock J., Truchman M., LaMoreaux. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. A double-blind placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628-638.
307. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–1009.
308. Sampanis C., Zamboulis C. Arterial hypertension in diabetes mellitus: from theory to clinical practice. *Hippokratia*. 2008 Apr;12(2):74-80
309. Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease // *Lancet*, 1994; 344: 1383-1389.
310. Schäfer A., Bauersachs J.. Endothelial dysfunction, impaired endogenous platelet inhibition and platelet activation in diabetes and atherosclerosis *Curr Vasc Pharmacol*. 2008 Jan;6(1):52-60
311. Scivittaro V., Ganz M.B., Weiss M.F. AGEs induce oxidative stress and activate protein kinase C-beta (II) in neonatal mesangial cells // *Am. J. Physiol*. 2000; 278: 676-683.
312. Serebruany VL, Malinin AI, Pokov AN, Hanley DF Antiplatelet profiles of the fixed-dose combination of extended-release dipyridamole and low-dose aspirin compared with clopidogrel with or without aspirin in patients with type 2 diabetes and a history of transient ischemic attack: A randomized, single-blind, 30-day trial / *Clin Ther*. 2008 Feb;30(2):249-259
313. Sharma U., LaMoreaux L.et.al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy randomized control trial. *Neurology* 2004; 63 (11): 2104-2110.
314. Sharma A.K., Mehrotra T.N., Gael V.K., Mitra A. et al. Clinical profile of stroke in relation to glycaemic status of patients // *J. Assoc. Physicians. India*. - 1996. - Vol. 44, N 1. - P. 19-21.
315. Shinohara Y., Gotoh F., Tohgi H. et al. Antiplatelet cilostazol is beneficial in diabetic and/or hypertensive ischemic stroke patients. Subgroup analysis of the cilostazol stroke prevention study. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26(1):63-70
316. Simard J.M., Yurovsky V., Tsybalyuk N. et al. Protective effect of delayed treatment with low-dose glibenclamide in three models of ischemic stroke. *Stroke*, 2009, 40, 604-609
317. Sleight P, Yusuf S, Pogue J et al. Blood-pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study. *Lancet* 2001;358:2130-1.
318. Slowman-Kovacs S.D., Braunstein E.M., Brand K.D. Rapidly progressive Charcot arthropathy following minor joint trauma in patient with diabetic neuropathy // *Arthritis and Rheumatism*. – 1990. – Vol.33. – P.412-417.
319. Smajlovic D, Salihovic D, Ibrahimagic O, Sinanovic O, Burina A. Stroke in patients with diabetes mellitus: a hospital based study / *Med Arh*. 2006;60(6 Suppl 2):63-5
320. Sola S., Mir M.Q., Cheema F.A. et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study // *Circulation*. 2005; 111: 343–34.
321. Sone H., Tanaka S., Iimuro S. et al. Long-term lifestyle intervention lowers the incidence of stroke in Japanese patients with type 2 diabetes: a nationwide multicentre randomised controlled trial (the Japan Diabetes Complications Study) *Diabetologia*. 2010

Mar;53(3):419-28

322. Sontineni SP, Lee JM, Porter J. Hypoglycemia-induced pontine infarction in a diabetic male with basilar artery stenosis: insight into the mechanisms of hypoglycemic stroke / *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(3):281-2
323. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial // *Diabetes Care.* — 1993. - Vol. 16. - P. 434-444.
324. Stead L.G., Gilmore R.M., Bellolio M.F. et al. Hyperglycemia as an independent predictor of worse outcome in non-diabetic patients presenting with acute ischemic stroke. *Neurocrit Care.* 2009;10(2):181-6
325. Steel JM, Young RJ, Lloyd GG, Clarke BF: Clinically apparent eating disorders in young diabetic women: associations with painful neuropathies and other complications. *Br Med J* 296:859–802, 1987.
326. Stevens M. J., Obrosova I., Xianghui Cao et al. Effects of DL- α -Lipoic Acid on Peripheral Nerve Conduction, Blood Flow, Energy Metabolism, and Oxidative Stress in Experimental Diabetic Neuropathy. *Diabetes*, V. 49, June 2000; p: 1006-1015.
327. Stewart RA, North FM, Sharples KJ et al. White HD; Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study Investigators. Differences in cardiovascular mortality between Australia and New Zealand according to socioeconomic status: findings from the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study / *N Z Med J.* 2008;121(1270):102-5.
328. Stöllberger C, Exner I, Finsterer J et al. Stroke in diabetic and non-diabetic patients: course and prognostic value of admission serum glucose / *Ann Med.* 2005;37(5):357-64
329. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, Matthews DR et al. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75) / *Diabetologia.* 2006 Aug;49(8):1761-9
330. Surbe G., Juffe A., Wittwer E., Deufreins A. Untersuchungen zur Fibrinolyse bei Diabetes mellitus. // *Folia haemat.* – 1986. – Bd.113 – S.323.
331. Syvanne M. Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus / M. Syvanne, M.R.Taskinen// *Lancet.* – 1997. – Vol.350 (Supl 1). – P.S120-S123.
332. Tanne D., Yaari S. Goldbourt U. Risk profile and prediction of long-term ischemic stroke mortality: a 21-year follow-up in the Israeli Ischemic Heart Disease (II HD) Project. // *Circulation.* – 1998, Oct. – Vol.6. – N.98(14). – P.1365-1371
333. Tarsy D., Freeman R. The nervous system and diabetes // *Joslin's diabetes mellitus.* Eds. C.R.Kahn, G.C.Weir. 13th ed. — Pennsylvania, 1994. - P. 794-816.
334. Taskinen M.R. Diabetic dyslipidemia: from basic research to clinical practice // *Diabetologia.* –
335. Taskinen M.-R. Triglyceride is the major atherogenic lipid in NIDDM // *Diabetes/Metab. Rev.* - 1997. - Vol. 13, N 2. - P. 93-98.
336. Terashita Z., Imura Y., Kawamura M., Kato K. et al. Effects of thromboxane A2 synthase inhibitors (CV-4151 and ozagrel), aspirin, and ticlopidine on the thrombosis caused by endothelial cell injury // *Thromb. Res.* -1995. - Vol. 77, N 5. - P. 411-421.
337. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
338. Thomas A., Henrik S., Jan S., Henrik V. The Independent Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on Ischemic Heart Disease, Stroke, and Death *Arch Intern Med.* 2004;164:1422-1426
339. Thomas GN, Chen XY, Lin JW et al. Middle cerebral artery stenosis increased the risk of vascular disease mortality among type 2 diabetic patients. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(3):261-7

340. Thomas Jeerakathil, MD, MSc; Jeffrey A. Johnson, PhD; Scot H. Simpson et al. Short-Term Risk for Stroke Is Doubled in Persons With Newly Treated Type 2 Diabetes Compared With Persons Without Diabetes / *Strok* - 2007;38:1739
341. Tiehuis A.M., Visseren F.L., Vincken K.L. et al. Diabetes increases the atrophy and vascular lesions of the brain in patient with symptomatic arterial disease / *Stroke*, 2008, May, 39 (5): 1600-3
342. Tomlinson D.R., Fernyhough P., Mohiuddin L., Delcroix J.-D. Neuro-trophic factors — regulation of neuronal phenotype // *Neuroscience Research Communications*. — 1997. — Vol. 21, N 1. — P. 57-66.
343. Triches C., Schaan B.D., Gross J.L., Azevedo M.J. Macrovascular diabetic complications: clinical characteristics, diagnosis and management / *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009 Aug;53(6):698-708.
344. Tuck R.R., Schmeizer J.D., Low P.A. Endoneural blood flow and oxygen tension in the sciatic nerves of rats with experimental diabetic neuropathy// *Brain. Res.* - 1984. - Vol. 246. - P. 311-318.
345. Tuttolomondo A, Pinto A, Di Raimondo D, Licata G. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study: response to Janghorbani et al / *Diabetes Care*. 2007 Nov;30(11)
346. Tuttolomondo A, Pinto A, Salemi G et al. Diabetic and non-diabetic subjects with ischemic stroke: differences, subtype distribution and outcome / *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008 Feb;18(2):152-7
347. Uberall M.A., Rentier C., Edl S., Parzinger E. et al. Vep and ERP abnormalities in children and adolescents with prepubertal onset of insulindependent diabetes mellitus // *Neuropediatrics*. — 1996. — Vol. 27, N 2. - P. 88-93.
348. Ugawa Y., Kanazawa I. Dyskinesia in metabolic encephalopathy // *Nippon-Rinsho*. - 1993. - Vol. 51, N 11. - P. 2901-2905.
349. UKRDS Group: U.K. // *An Intern Med*. – 1996. – Vol.124. – P.136-145.
350. Ulrich F.E., Schneyer U., Hadecke J. Organic hyperinsulinism. Clinical aspects, diagnosis, therapy// *Z-Gesamte-Inn. Med*. — 1991. — Vol. 46, N 15. - P. 568-572.
351. Urabe T., Watada H., Okuma Y. et al. Prevalence of abnormal glucose metabolism and insulin resistance among subtypes of ischemic stroke in Japanese patients. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1289-95
352. VacMahon S., Sharpe N. et al. Effects of lowering average or below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results the LIPID Atherosclerosis Substudy. LIPID Trial Research Group // *Circulation*, 1998; 97: 1784-1790.
353. Van Dam P.S., Bmvenboer B. Oxidative stress and antioxidant treatment in diabetic neuropathy // *Neuroscience Research Communications*. - 1997. - Vol. 21, N 1. - P. 41-48.
354. Vancheri F, Curcio M, Burgio A et al. Impaired glucose metabolism in patients with acute stroke and no previous diagnosis of diabetes mellitus / *QJM*. 2005 Dec;98(12):871-8
355. Ver Ploeg ML, Chang HH, Lin BH. Over, Under, or About Right: Misperceptions of Body Weight Among Food Stamp Participants / *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Jun 12
356. Verstraete M., Zoldhelyi P. Novel antithrombotic drugs in development // *Drugs*. - 1995. - Vol. 49, N 6. - P. 856-884.
357. Vigili de Kreutzenberg S., Tiengo A., Avogaro A. Cerebrovascular disease in diabetes mellitus: the role of carotid intima-media thickness // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009 Nov;19(9):667-73
358. Vlek AL, van der Graaf Y, Spiering W, Visseren FL. Effect of metabolic syndrome or type II diabetes mellitus on the occurrence of recurrent vascular events in hypertensive patients / *J Hum Hypertens*. 2008 May;22(5):358-65
359. Wassink AM, van der Graaf Y, Olijhoek JK, Visseren FL; SMART Study Group Metabolic syndrome and the risk of new vascular events and all-cause mortality in patients with coronary artery disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm / *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(2):213-23

360. Weir C.J., Murray G.D., Dyker A.G., Lees K.R. Is hyperglycemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study // *BMJ*, 1997; 314: 1303-1306.
361. Wieling W., Smit A.A.J., Karemaker J.M. Diabetic autonomic neuropathy: cardiovascular laboratory testing and new developments // *Neuroscience Research Communications*. — 1997. — Vol. 21, N 1. - P. 67-74.
362. Wieling W., Smit A.A.J., Karemaker J.M. Diabetic autonomic neuropathy: cardiovascular laboratory testing and new developments // *Neuroscience Research Communications*.- 1997.-Vol.21.-N.1.-P.67-74.
363. Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E / PROactive Study investigators. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10). *Am Heart J*. 2008 Apr;155(4):712-7.
364. Wilcox R., Bousser M.G., Betteridge D.J. PROactive Investigators: Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* , 2007, 38:865–873
365. Wolfe F., Ross K., Anderson J., Russell I.J. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. // *Arthritis. Rheum.*—1995.—Vol.38.—P.19-28.
366. Woo E., Chan Y.W., Yu Y.L., Huang C.Y. Admission glucose level in relation to mortality and morbidity outcome in 252 stroke patients // *Stroke*. - 1988. - Vol. 19, N 2. - P. 185-191.
367. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia Gand Pyorala K et al. for the Second Joint Task Force of European and other Societies-ton Coronary Prevention: European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, European Society of Hypertension, International Society of Behavioural Medicine, European Society of General Practice/Family Medicine, European Network. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1998;19:1434-503.
368. Woodman RJ, Chew GT, Watts GF. Mechanisms, significance and treatment of vascular dysfunction in type 2 diabetes mellitus: focus on lipid-regulating therapy / *Drugs*. 2005;65(1):31-74
369. World Health Organization. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. 2-nd Report (Techn. Rep. Ser. 646) – Geneva, 1980. – P.1-80.
370. World Health Organization: Diabetes Mellitus: report of a WHO Study Group. Technical Report Series 727. — WHO, Geneva, 1985.
371. World Health Organization: WHO Study Group. Prevention of diabetes mellitus. Technical Report Series 844. — WHO, Geneva, 1994.
372. Yau P.L., Xavier D., Cui W. et al. The emotional and neutral declarative memory disorders and associated microstructural white matter disorders in adult patients with type 2/ *Psychiatry Res*. 2009 Dec 30, 174 (3): 223-30
373. Young C.M. Simultaneous acute cerebral and pulmonary edema complicating diabetic ketoacidosis // *J. Psychol*. — 1995. — Vol. 129, N 3. - P. 1288-1290
374. Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AJM: The prediction of diabetic foot ulceration using vibration perception thresholds: a prospective study. *Diabetes Care* 17:557–560, 1994.
375. Zalisz M. Treatment of stroke in patients with and without diabetes similarity and differences / *Pol Merkur Lekarski*. 2007 Oct;23(136):291-6
376. Zhang X.D., Chen Y.R., Ge L. ea al. Features of stroke in Chinese diabetes patients: a hospital-based study. *Int Med Res*. 2007 Jul-Aug;35(4):540-6
377. Ziegler D. Glycemic control. In «Textbook of diabetic neuropathy» / Ed. Gries F.A. et al. – Thieme. 2003; 91–96
378. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy // *Treat Endocrinol*. 2004; 3: 1–17

379. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial // *Diabetes Care*. 2006; 29: 2365–2370
380. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia*. 1995; 38: 1425–1433
381. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis // *Diabetic Medicine*. 2004; 21: 114–121
382. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. α -Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: Current evidence from clinical trials // *Exp.Clin. Endocrinol Diabetes*. 1999; 107: 421–430