

Метаболические аспекты патогенетической терапии церебральных осложнений сахарного диабета

О.Г. МОРОЗОВА, д. мед. н., профессор

/Харьковская медицинская академия последипломого образования/

Резюме

Метаболічні аспекти патогенетичної терапії церебральних ускладнень цукрового діабету

О.Г. Морозова

В статті наведено особливості неврологічних проявів діабетичної енцефалопатії залежно від типу цукрового діабету. Патогенетично обґрунтовано доцільність метаболічної терапії при церебральних неврологічних ускладненнях цукрового діабету. Проведено огляд доказової бази щодо одночасної ефективності депротейнізованого гемодеривата з телячої крові при периферичних та центральних нейропатіях, а також когнітивних порушеннях, які є складовою частиною діабетичної енцефалопатії.

Ключові слова: діабетична енцефалопатія, метаболічна терапія, депротейнізований гемодериват з телячої крові

Summary

Pathogenic Therapy of Cerebral Complications of Diabetes Mellitus: Metabolic Aspects

O.H. Morozova

The article covers specific manifestations of diabetic encephalopathy depending on the type of diabetes mellitus. The author provides pathogenic justification for metabolic therapy in patients with cerebral neurologic complications of diabetes mellitus. The evidence base review has been made to show the efficacy of deproteinized haemoderivative of calf's blood for simultaneous treatment of peripheral and central neuropathy, as well as cognitive disorders which are components of diabetic encephalopathy.

Key words: diabetic encephalopathy, metabolic therapy, deproteinized haemoderivative of calf's blood

Сахарный диабет в настоящее время приравняется к «неинфекционной эпидемии XXI века» в связи с его огромной распространенностью, а также наиболее ранней из всех хронических заболеваний инвалидизацией больных и высокой смертностью. По летальности сахарный диабет (СД) занимает 3-е место после сердечно-сосудистой патологии и онкологических заболеваний, забирая ежегодно более 300 тысяч жизней. В развитых европейских странах распространенность СД составляет 4–6% общей популяции, а среди лиц с факторами риска и у пожилых достигает 30%. К 2025 году Всемирная организация здравоохранения предсказывает увеличение числа больных СД на 41% (до 72 млн человек) в развитых странах, а в развивающихся – на 170% [2, 5, 7].

Патогенетическое обоснование необходимости метаболической терапии при неврологических осложнениях сахарного диабета

Выраженные метаболические нарушения, возникающие при СД, являются основой для развития неврологических осложнений, причем как со стороны периферической, так и центральной нервной системы. Основной причиной метаболических изменений, ведущих к развитию клинических проявлений СД, является абсолютный или относительный дефицит инсулина. Как известно, в норме инсулин обеспечивает метаболические внутри- и внеклеточные процессы (таблица), нарушения которых приводят к появлению и прогрессированию системных, в том числе неврологических осложнений СД.

Таблица. Влияние инсулина на метаболизм углеводов, белков, жиров и электролитов

Субстрат	Активация	Подавление
Углеводы	Поступление глюкозы в клетку; аэробный гликолиз; ферменты метаболизма глюкозы, необходимые для синтеза нуклеиновых кислот, НАДФ-Н ₂ , стероидные гормоны, жиры, холестерин, жирные кислоты; синтез гликогена в печени и мышцах	Распад гликогена; альтернативные механизмы обмена углеводов; синтез гликопротеинов; образование гликозилированных белков (гемоглобина)
Белки	Синтез белков, АТФ, креатинфосфата; транспорт аминокислот в клетку с последующим их включением в белки; синтез ДНК и РНК	Распад белков
Жиры	Транспорт глюкозы в адипоциты; образование жирных кислот и глицерофосфата из глюкозы; образование глицерина; липогенез (синтез триглицеридов)	Распад липидов
Электролиты	Поступление калия в клетку	Поступление избытка натрия и воды в клетку

Дефицит инсулина, приводящий при СД к нарушениям углеводного, жирового и белкового обмена, провоцирует гипергликемию, инсулинорезистентность и энергодефицит, активацию синтеза активных форм кислорода, свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов, т.е. формирует патофизиологическую картину оксидантного стресса. Оксидантный стресс, в свою очередь, приводит к повышению адгезии лейкоцитов, агрегации тромбоцитов и формированию

эндотелиальной дисфункции. Метаболическая диабетическая эндотелиальная дисфункция с нарушением эндотелиального синтеза биологически активных веществ является ведущим пусковым механизмом развития ангиопатий, возникающих практически во всех отделах сосудистой сети организма.

Поскольку сосудистая капиллярная сеть наиболее развита в сером и белом веществе центральной нервной системы, а также в миелиновых оболочках периферических нервов, метаболические и сосудистые расстройства при СД быстро ведут к нарушению нейронального и эндоневрального кровотока, провоцируют расстройства функциональной активности и структурно-морфологической целостности центральной и периферической нервной системы. Клинически это реализуется развитием неврологических осложнений СД: микро- и макроангиопатий, энцефалопатий, нарушений мозгового кровообращения, периферических нейропатий.

В последние годы внимание большинства исследователей и клиницистов привлекает периферическая диабетическая нейропатия в связи с широкой распространенностью и, вероятно, с большей возможностью создания доказательной базы терапевтической эффективности лекарственных средств в силу четкой объективизации сенсорных (в том числе вибрационной чувствительности) и моторных нарушений под влиянием терапии. Между тем, центральная нервная система является такой же мишенью дисметаболических, ишемических и гипоксических процессов, как и периферическая. В настоящей статье хотелось бы обобщить имеющиеся на сегодняшний день данные о церебральных осложнениях СД, прежде всего – диабетической энцефалопатии и когнитивных нарушениях, возникающих при этом заболевании.

Как известно, работа нейрона зависит от адекватного кровоснабжения, без которого невозможны нормальные нейрометаболические процессы. Традиционно принято считать, что нарушение гемодинамики – это основной фактор, так как нейроны сохраняют свою жизнеспособность при восстановлении гемодинамики. Вместе с тем, порой забывают о том, что метаболизм мозга оказывает значительное влияние на церебральную гемодинамику. При нормализации метаболизма, оптимизации целого ряда показателей метаболических функций клеток головного мозга, кровенаполнение мозга улучшается. Иными словами, реальная помощь больным с церебральной ишемией и гипоксией должна заключаться не только в гемодинамическом, но и метаболическом воздействии.

Потребность нейронов в энергетическом обеспечении выше, чем всех других клеток организма. Нейроны коры головного мозга потребляют 353–450 мкл кислорода в минуту. Для сравнения: глиоцит и гепатоцит утилизируют до 60 мкл кислорода в минуту каждый. При массе мозга около 2,5% общей массы тела головной мозг утилизирует 20–25% всего потребляемого организмом кислорода; а в самом мозге нейроны, занимающие 5% его объема, – 25% всего поглощаемого им кислорода. Снижение потребления кислорода мозгом лишь на 20% может вызвать потерю сознания. Дефицит кислорода приводит к нарушению продукции энергии (АТФ, креатинфосфата) в митохондриях, которое осуществляется в процессе окисления в цикле трикарбонновых кислот дыхательной цепи. В норме аэробный гликолиз служит источником 80% потребляемой энергии. Остальные 20% приходятся на долю анаэробного гликолиза. При нарушении процессов окислительного фосфорилирования источником энергии становится анаэробный гликолиз, который не в состоянии обеспечить количество энергии на прежнем уровне. Кроме того, анаэробный гликолиз

способствует развитию лактоацидоза, что усиливает отек и набухание нейронов.

Сахарный диабет создает дополнительные «благоприятные условия» для нарушения церебральной гемодинамики. Как уже говорилось выше, при СД развиваются макро- и микроангиопатии, а также метаболическая эндотелиальная дисфункция, приводящие к ишемии и гипоксии. Церебральная дисциркуляция усугубляется атеросклерозом и гипертонической болезнью [29]. То есть, первым условием для развития энергодефицита является недостаточная оксигенация нейронов.

Второе условие адекватного энергетического метаболизма – наличие достаточного количества энергетического субстрата, в качестве которого для клеток мозга выступает глюкоза. Поскольку при СД нарушается утилизация глюкозы, соблюдается и второе условие для развития энергодефицита. Именно поэтому при СД, как правило, нарушается энергетический метаболизм в клетках нервной системы.

Наряду с угнетением синтеза АТФ при гипоксии нарушаются транспорт и утилизация этого макроэрга, что является ранним и тяжелым симптомом гипоксии, поскольку значительная часть АТФ, синтезированного в митохондриях, утилизируется энергозависимыми системами, расположенными вне митохондрий. Энергодефицит является причиной подавления синтетических восстановительных процессов. Факторами, имеющими особое значение при гипоксии, являются оксидантный стресс и появление большого количества свободных радикалов.

Головной мозг особенно чувствителен к гиперпродукции свободных радикалов, так как все факторы их инактивации находятся в крови и в условиях ишемии не достигают нейрональных структур. В нейронах на фоне колоссального энергопотребления обнаруживается наиболее высокое во всем организме содержание фосфолипидов – главного субстрата перекисного окисления, активирующегося при гипоксии [5, 7, 28]. В силу этого именно окислительный стресс, ведущий к гиперпродукции свободных радикалов и деструкции мембран, в результате активации фосфолипазного гидролиза играет в генезе гипоксии мозга особенно значимую роль.

Расстройства метаболизма при СД приводят к повреждению и гибели непосредственно клеточных структур, а сосудистые механизмы вызывают ишемическо-гипоксические тканевые расстройства. Оба эти процесса в большой степени взаимно потенцируют патофизиологическое действие каждого, замыкая порочный круг поражения организма при СД, ускоряя процессы поражения сосудистой стенки и тканей с высоким метаболизмом, предопределяя неизбежное и раннее развитие неврологических осложнений.

Указанные патофизиологические процессы лежат в основе развития диабетической энцефалопатии и когнитивных нарушений.

Клинические проявления диабетической энцефалопатии

Термин «диабетическая энцефалопатия» был предложен R. de Jong в 1950 году [18]. Под диабетической энцефалопатией понимали стойкую церебральную патологию, возникающую под воздействием острых, подострых и хронических диабетических обменных и сосудистых нарушений, клинически проявляющихся неврозоподобными и психоподобными дефектами, органической неврологической и вегетативной церебральной симптоматикой.

К истинно диабетической принято относить прогрессивно развивающуюся на фоне нарушений углеводного обмена дисметаболическую энцефалопатию. Однако выделение «чистой» дисметаболической формы энцефалопатии при СД весьма проблематично, поскольку с течением заболевания присоединяются прогрессивные церебральные сосудистые нарушения, обусловленные развитием диабетической ангиопатии, артериальной гипертензии и атеросклероза, поэтому следует говорить о смешанной форме энцефалопатии (дисметаболически-дисциркуляторной).

Диабетическая энцефалопатия обычно развивается исподволь, у молодых ее хронические проявления усугубляются последствиями перенесенных острых кетоацидотических и гипогликемических эпизодов, у пожилых, кроме того, – эпизодами нарушения мозгового кровообращения. Как и при других метаболических энцефалопатиях, клинические проявления диабетической энцефалопатии неспецифичны. Наиболее часто отмечается нарушение когнитивных функций: снижение памяти и внимания, замедление мышления, апатия, депрессия, указывающие на преимущественную дисфункцию неспецифических срединных структур головного мозга. Хотя в основе развития диабетической энцефалопатии при СД как 1-го, так и 2-го типа лежит нарушение углеводного обмена, факторы развития и прогрессирования диабетической энцефалопатии несколько различаются: у пациентов с СД 1-го типа – это лабильное течение заболевания с эпизодами кетоацидоза и гипогликемии, при СД 2-го типа – гиперинсулинемия и инсулинорезистентность на фоне избыточной массы тела. В зависимости от типа СД имеют свои особенности и клинические неврологические проявления: у пациентов с СД 1-го типа преобладают когнитивные, неврозоподобные, вегетативные, вестибулярно- и мозжечково-атактические, пирамидные синдромы; у пациентов с СД 2-го типа более выражены экстрапирамидные, пирамидные и психоорганические нарушения [5, 6].

С недавнего времени стало известно, что хроническая гипергликемия и связанный с ней каскад дисметаболических процессов приводят к нарушениям в когнитивной сфере, что в значительной степени нарушает социальную активность пациентов, влияет на качество их жизни [11, 17, 21, 22].

Первые попытки описать нарушения когнитивных функций при СД были предприняты в 1922 году исследователями W.R. Miles и H.F. Root [19]. В 1965 году Rescke и Nielsen предложили концепцию «диабетической энцефалопатии», одним из ключевых признаков которой были расстройства высших психических функций (нарушение памяти, внимания, познавательной деятельности, мышления) [20]. Когнитивные расстройства, возникая исподволь, медленно прогрессируют, приводя в некоторых случаях к деменции. M. Harris было показано, что распространенность когнитивных нарушений различной степени выраженности при СД 2-го типа составляет 20% среди мужчин, 18% среди женщин в возрасте 60 лет и старше [21]. Основу когнитивных нарушений при СД, по данным разных авторов, составляют снижение памяти слухоречевой и зрительной модальности, ухудшение интеллектуальных способностей, замедление мышления, недостаточность внимания и обработки информации [3, 11, 12, 20, 22, 25].

Когнитивные нарушения при СД обусловлены различными патогенетическими факторами, включающими хроническую гипергликемию, микро- и макрососудистые нарушения [9, 11, 14]. В экспериментальных исследованиях было убедительно показано, что гипергликемия оказывает непосредственное повреждаю-

щее воздействие на нейроны головного мозга и ускоряет нейродегенеративные процессы [25].

Связанный с СД дефицит инсулина, или инсулинорезистентность, запускает каскад патологических реакций, приводящих в конечном итоге к нарушениям липидного обмена с формированием атеросклероза крупных и средних артерий [17]. Образование конечных продуктов гликозилирования белков и процессы свободнорадикального окисления приводят к микроангиопатии [4]. Кроме гипоксически-ишемических и дегенеративных изменений в головном мозге на снижение когнитивных функций при СД также могут влиять частые гипогликемические эпизоды, связанные с противодиабетической терапией [7, 9, 13], более высокая распространенность эмоциональных нарушений у данной категории больных (депрессия, тревожность) [27].

Нейровизуализационные исследования у пациентов с СД характеризуются атрофическими процессами и очаговыми изменениями, причем при СД 1-го типа – это преимущественно множественные мелкие очаги, локализующиеся глубоко в белом веществе обоих полушарий; а при СД 2-го типа – единичные мелкие очаги, расположенные ближе к коре [2, 5, 6].

В ряде исследований [2, 5, 6] у пациентов с диабетической энцефалопатией на фоне СД 2-го типа выявлены более значимые нарушения церебральной гемодинамики с более значительным утолщением комплекса интима-медиа, большей частотой стенозирования, а также более существенными проявлениями эндотелиальной дисфункции.

У части больных СД в результате гипогликемических состояний развивается гипогликемическая энцефалопатия. Клинически она проявляется нарастанием вялости, апатии, адинамии после физической работы и натошак, расстройством сознания, чаще всего по типу делирия. Характерно наличие судорожного синдрома, возможны пирамидные гемипарезы.

Коррекция метаболических расстройств

Основным звеном лечения любого осложнения со стороны нервной системы при СД является рациональный контроль гликемии путем подбора адекватных доз и схем инсулина или сахароснижающих препаратов. Однако исследования, посвященные изучению развития диабетической нейропатии, показали, что как при инсулинозависимом, так и при инсулиннезависимом СД неврологические нарушения прогрессируют, несмотря на полноценность гипогликемизирующей терапии [5, 9, 13, 25], а декомпенсация углеводного обмена хотя и является важным фактором, обостряющим течение диабетической энцефалопатии, однако не основополагающим для ее развития, поскольку тканевые метаболические нарушения сохраняются постоянно, независимо от уровня гликемии. В связи с этим приобретает большое значение патогенетическая коррекция метаболических расстройств.

Исходя из патофизиологии неврологических осложнений СД, цель патогенетической терапии – разорвать «порочный круг» взаимодействия метаболических и сосудистых механизмов прогрессирования заболевания. Одним из важнейших направлений воздействия на «порочный круг» при СД является коррекция энергодефицита, которая, в свою очередь, приводит не только к оптимизации метаболических процессов, но и к повышению антиоксидантной активности, а также к улучшению микроциркуляции.

Из всех корректоров энергетического метаболизма, которые успешно используются для снижения выраженности метаболичес-

ких расстройств у больных с СД, наибольшая доказательная база имеется у депротеинизированного гемодеривата из телячьей крови – Актовегина. Препарат обладает выраженным клиническим эффектом при лечении таких неврологических осложнений СД, как диабетическая энцефалопатия, инсульт, синдром диабетической стопы, диабетическая периферическая полиневропатия.

Депротеинизированный гемодериват из телячьей крови – высокоочищенный гемодиализат, получаемый методом ультрафильтрации из крови телят, содержащий аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, промежуточные продукты углеводного и жирового обмена (олигосахариды, гликолипиды), электролиты (Mg, Na, Ca, P, K), микроэлементы (Si, Cu). Основой его фармакологического действия является улучшение транспорта, утилизации глюкозы и поглощения кислорода, при этом:

- повышается обмен высокоэнергетических фосфатов (АТФ);
- активируются ферменты окислительного фосфорилирования (пируват- и сукцинатдегидрогеназа, цитохром С-оксидаза);
- повышается активность щелочной фосфатазы, ускоряется синтез углеводов и белков;
- увеличивается приток ионов К в клетку, что сопровождается активацией калий-зависимых ферментов (каталаз, сахараз, глюкозидаз);
- ускоряется распад продуктов анаэробного гликолиза (лактата, b-гидроксибутирата).

Активные компоненты, входящие в состав депротеинизированного гемодеривата из телячьей крови, оказывают инсулиноподобное действие. Олигосахариды, входящие в его состав, активируют транспорт глюкозы внутрь клетки, минуя рецепторы инсулина. Одновременно препарат депротеинизированного гемодеривата из телячьей крови модулирует активность внутриклеточных носителей глюкозы, что сопровождается интенсификацией липолиза. Что чрезвычайно важно – действие данного препарата инсулиннезависимое и сохраняется у пациентов с инсулинозависимым СД, способствует замедлению прогрессирования диабетической ангиопатии и восстановлению капиллярной сети за счет новообразования сосудов [2, 9].

Улучшение микроциркуляции, которое наблюдается под действием препарата из депротеинизированного гемодеривата телячьей крови, видимо, связано с улучшением аэробного обмена сосудистого эндотелия, способствующего высвобождению простагличина и оксида азота (биологических вазодилаторов). Вазодилатация и снижение периферического сосудистого сопротивления являются вторичными по отношению к активации кислородного метаболизма сосудистой стенки.

Таким образом, антигипоксическое действие препарата из депротеинизированного гемодеривата телячьей крови суммируется путем улучшения утилизации глюкозы, усвоения кислорода и снижения потребления миокардом кислорода в результате уменьшения периферического сопротивления.

Антиоксидантное действие препарата обусловлено наличием в нем высокой супероксиддисмутазной активности, подтвержденной атомно-эмиссионной спектроскопией, наличием препаратов магния и микроэлементов, входящих в простетическую группу супероксиддисмутазы. Магний – обязательный участник синтеза клеточных пептидов, он входит в состав 13 металлопротеинов, более 300 ферментов, в том числе в состав глутатионсинтетазы, осуществляющей превращение глутамата в глутамин [6, 9].

Применение в качестве терапии депротеинизированного гемодеривата из телячьей крови больным с различными неврологическими заболеваниями рассмотрено в ряде обзоров [5, 8, 13, 17]. В экспериментальных работах показано, что действие препарата из депротеинизированного гемодеривата телячьей крови в отношении обмена глюкозы начинается через 5 минут, а пик действия проявляется через 120 минут после внутривенного введения препарата. Антигипоксическое действие связано с его способностью увеличивать поглощение тканями кислорода, что повышает устойчивость клеток к гипоксемии. В результате нормализации поступления кислорода и глюкозы в ткани возрастает образование маркоэргических фосфатов (АТФ, АДФ) и уменьшается энергетический клеточный дисбаланс. Повышение поглощения кислорода сосудистой стенкой при введении депротеинизированного гемодеривата из телячьей крови приводит к нормализации эндотелий-зависимых реакций и снижению периферического сосудистого сопротивления. Показано, что препарат способствует повышению скорости окислительно-восстановительных процессов в гепатоцитах, уменьшает ультраструктурные и функциональные повреждения митохондрий кардиомиоцитов, повышает сниженный уровень метаболизма глюкозы при хроническом алкоголизме. Улучшение энергетических возможностей клеток различных органов и тканей, включая нервную систему, связано со способностью депротеинизированного гемодеривата из телячьей крови улучшать перенос глюкозы внутрь клетки путем активации ее транспортеров (GluT) и инсулиноподобного действия одного из компонентов препарата – инозитолфосфолигосахаридов. За счет того, что препарат из депротеинизированного гемодеривата телячьей крови модулирует активность внутриклеточного переноса глюкозы [21], происходит активизация липолиза.

В настоящее время препарат из депротеинизированного гемодеривата из телячьей крови повсеместно используется для лечения сосудистых заболеваний головного мозга и когнитивных нарушений различной степени выраженности [17]. В исследовании эффективности влияния депротеинизированного гемодеривата из телячьей крови на когнитивные функции у лиц пожилого и старческого возраста было выявлено, что уже через 2 недели от начала терапии отмечалось статистически достоверное улучшение памяти, внимания и мышления. По данным нейропсихологического тестирования клиническое улучшение состояния когнитивных функций сопровождается нормализацией электроэнцефалограммы и увеличением амплитуды вызванного когнитивного потенциала P300, причем даже разовое введение препарата приводило к улучшению электрофизиологических показателей функции головного мозга [25, 26]. В нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях изучалось действие препарата из депротеинизированного гемодеривата телячьей крови у больных с легкой или умеренной деменцией. После его перорального приема в дозе 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 8 недель достоверно возрастала скорость психических процессов [24]. Исследование при участии 120 пациентов с цереброваскулярной недостаточностью и когнитивным дефицитом показало, что при длительной терапии дисциркуляторной энцефалопатии с синдромом когнитивных нарушений предпочтение следует отдавать пероральному приему препарата [19]. При его парентеральном введении у этой группы больных показано улучшение когнитивных функций, в первую очередь – памяти и внимания, уменьшение выраженности аффективных нарушений и улучшение социальной адаптации. Особо

следует отметить, что эффективность препарата возрастает при повышении длительности курса инфузионной терапии, причем не только при сосудистой деменции, но и при болезни Альцгеймера [2, 23]. Курс инфузионной терапии препаратом из депротеинизированного гемодеривата телячьей крови приводит к более выраженному и более быстро наступающему улучшению состояния больных с когнитивными нарушениями, поэтому рекомендуется начинать лечение с парентеральной формы препарата, а затем переходить на прием его таблетированной формы [4].

Представляет большой интерес возможность использования препарата депротеинизированного гемодеривата из телячьей крови, учитывая его влияние на утилизацию глюкозы, у больных СД 2-го типа с диабетической энцефалопатией для лечения когнитивных нарушений. При исследовании 60 больных СД 2-го типа, имевших когнитивные нарушения различной степени выраженности, внутривенное введение в дозе 400 мг в течение 3 недель привело к улучшению суммы баллов по шкале MMSE ($25,50 \pm 2,52$ балла до лечения и $26,47 \pm 2,50$ балла после лечения, $p < 0,05$), причем в наибольшей степени улучшалась память [11]. Улучшение когнитивных функций не сопровождалось достоверным снижением депрессии и тревожности, а также изменением церебральной гемодинамики по данным дуплексного сканирования. Таким образом, можно предполагать, что клиническая эффективность препарата из депротеинизированного гемодеривата телячьей крови у больных СД 2-го типа с когнитивными нарушениями обусловлена улучшением, в первую очередь, церебрального метаболизма.

В исследовании, проведенном В.В. Захаровым, В.Б. Сосиной [3], изучалось влияние данного препарата на когнитивные функции у 60 пациентов с СД при назначении в дозе 1200 мг в сутки перорально (по 400 мг 3 раза в сутки) сроком на 3 месяца.

Анализ результатов по тестам батареи нейропсихологического исследования свидетельствовал об улучшении регуляции когнитивной деятельности, функций произвольного, непроизвольного внимания и слухоречевой памяти на фоне терапии препаратом из депротеинизированного гемодеривата телячьей крови. Так, после лечения отмечалось достоверное уменьшение времени выполнения задания пациентами с выраженными сердечно-сосудистыми нарушениями по сравнению с группой контроля, уменьшение количества ошибок. Таким образом, улучшение показателей на фоне терапии препаратом депротеинизированного гемодеривата из телячьей крови в данном тесте свидетельствует об улучшении переключаемости внимания, регуляции произвольной деятельности, что в целом повышает интеллектуальную гибкость пациентов с СД. Позитивный эффект препарата в данном случае связан с улучшением функции дорзолатеральных отделов префронтальной коры.

На фоне терапии препаратом из депротеинизированного гемодеривата телячьей крови было отмечено достоверное улучшение функции произвольного внимания, прочности запоминания, о чем свидетельствует увеличение показателя свободного воспроизведения как непосредственно после заучивания слов, так и после выполнения interfering задания. Улучшение памяти достигало статистической значимости по сравнению с контрольной группой. Благоприятный эффект данного препарата в отношении мнестической функции был обусловлен активирующим влиянием на стволово-подкорковые структуры.

Проведенное исследование [3] показало, что препарат из депротеинизированного гемодеривата телячьей крови оказывает положительное влияние на когнитивные функции больных СД с синдромом умеренных когнитивных нарушений, улучшая

психическую активность, интеллектуальную гибкость, устойчивость запоминания, регуляцию произвольной деятельности, что в целом обеспечивает улучшение общей активности и социальной адаптации пациентов с СД. Авторы отметили, что наибольшая динамика показателей тестов отмечена в той группе пациентов, где СД сочетался с другими клинически значимыми сердечно-сосудистыми факторами риска. Предиктором большей эффективности препарата из депротеинизированного гемодеривата телячьей крови выступил метаболический синдром, отмеченный в группе пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Возможно, это связано с тем, что в этой группе пациентов в большей степени выражен гипоксически-ишемический компонент, обусловленный макро- и микрососудистым повреждением, и в меньшей степени присутствует дегенеративный компонент.

Не вызывает сомнений, что целесообразность выбора препарата из депротеинизированного гемодеривата телячьей крови при СД в качестве нейропротектора связана с инсулиноподобным действием активной фракции препарата. Причем антитела к инсулину не ведут к торможению этого эффекта и не нарушают транспорт глюкозы, который под влиянием препарата усиливается в 5, а не в 10 раз, как под воздействием инсулина. Это свидетельствует об отличном от инсулина действии препарата из депротеинизированного гемодеривата телячьей крови [7].

Как показали исследования последних лет, существует несколько ступеней активации транспорта глюкозы и 5 типов транспортеров субстрата. Инсулин вдвое увеличивает число переносчиков в мембранах путем их транслокации из эндоплазмы. Существует также возможность активации переносчиков, находящихся в самой плазматической мембране, за счет инозитолфосфолипидов (ИФОС). Гликолипидная фракция препарата депротеинизированного гемодеривата из телячьей крови как раз и содержит ИФОС, вызывающие прямую активацию переносчиков, расположенных в мембране; один из переносчиков ответственен за транспорт глюкозы через гематоэнцефалический барьер. То есть, препарат из депротеинизированного гемодеривата телячьей крови повышает концентрацию в клетках мозга единственного энергетического субстрата – глюкозы.

Результаты исследования S. Jacob и соавторов (2002) показали, что после лечения препаратом из депротеинизированного гемодеривата телячьей крови больных СД 2-го типа в течение 10 дней захват глюкозы увеличился на 85%, а уровень глюкозы в крови снизился без изменения уровня инсулина.

Важным представляется также факт наличия в составе препарата большинства основных макроэлементов, среди которых Mg, Na, Ca, P и эссенциальные нейроактивные микроэлементы – Si, Cu. Макро- и микроэлементы, входящие в нейропротекторы природного происхождения, в том числе препарата из депротеинизированного гемодеривата телячьей крови, являются частью нейропептидов, ферментов и аминокислот, поэтому значительно лучше усваиваются, распознаваясь нейронами, чем макро- и микроэлементы, находящиеся в составе солей. По данным последних исследований магний – основной компонент нейропептидных ферментов и каталитический центр всех известных нейропептидов головного и спинного мозга, кроме того – имеет статус нейроседативного иона.

В 2009 г. были опубликованы результаты мультицентрового двойного слепого исследования эффективности препарата депротеинизированного гемодеривата из телячьей крови у боль-

ных с диабетической полиневропатией. Исследование проводилось с декабря 2006 г. по июль 2008 г. в 26 центрах в России, Казахстане, Украине.

Дизайн исследования соответствовал стандартам доказательной медицины и был одобрен Международным этическим комитетом. Эффективность терапии в исследовании оценивалась комплексом параметров, который включал: показатель TSS (общая шкала неврологических симптомов); стандартный для оценки состояния больных с диабетической полиневропатией тест вибрационной чувствительности (VPT); показатель здоровья и благополучия, который по стандартной шкале оценивался самими больными. Пациенты были разделены на 2 группы, одинаковые по полу, возрасту, тяжести клинических проявлений СД. В течение 30 дней они получали 20% инфузионный раствор депротеинизированного гемодеривата из крови телят в физиологическом растворе (2000 мг в сутки) или плацебо, затем в течение 140 дней принимали таблетки препарата в дозе 600 мг 3 раза в сутки или плацебо.

Результаты исследования показали, что длительное лечение препаратом из депротеинизированного гемодеривата телячьей крови у больных с диабетической полиневропатией уменьшает проявления неврологических симптомов за счет значительного улучшения нейрональной проводимости. Это служит достоверным свидетельством уменьшения выраженности тканевых метаболических и сосудистых расстройств, благодаря чему обеспечивается не только стабилизация состояния больных, но и восстановление поврежденной нервной ткани. Показатель здоровья и благополучия, косвенно характеризующий состояние метаболизма, также был достоверно выше в группе больных, принимавших препарат из депротеинизированного гемодеривата телячьей крови, по сравнению с группой плацебо.

Результаты исследования, показали, что препарат депротеинизированного гемодеривата из телячьей крови во всех его лекарственных формах (ампулы, таблетки и раствор для инфузий) получил официальное показание как препарат для лечения диабетической периферической нейропатии. Применение данного препарата (в отличие от альфа-липоевой кислоты) показало улучшение показателя VPT как основного предиктора развития язв стопы.

Таким образом, учитывая сложные метаболические нарушения, возникающие при СД и приводящие к осложнениям со стороны как центральной, так и периферической нервной системы, которые, как правило, часто сочетаются, и имея достаточную доказательную базу в отношении эффективности позитивного воздействия препарата из депротеинизированного гемодеривата телячьей крови при поражениях периферической и центральной нервной системы при СД, можно считать его препаратом выбора для коррекции метаболических расстройств у пациентов с СД.

Более того, препарат из депротеинизированного гемодеривата телячьей крови, оказывающий метаболотропное, синапто-тропное и нейротрофическое действие, особенно эффективен у больных СД; в условиях энергодефицита он активирует ресинтез глюкозы из лактата, повышает эффективность анаэробного гликолиза, стимулирует синтез АТФ, корригирует лактоацидоз. Его влияние заключается в усилении транспорта глюкозы в клетку, активации и растормаживании гликолиза, включении в соответствующие циклы таких незаменимых аминокислот, как пролин, лейцин и орнитин, что способствует активации белкового синтеза и выраженному репаративному действию препарата. Нейротрофическое действие осуществляется за счет прекурсоров пуриновых оснований и ферментных комплексов, а синапто-

тропное – за счет активации трофотропной нейротрансмиссии холина, аденозина, таурина и глицина, которые противодействуют медиаторному дисбалансу, вызванному НМДА (ионотропный рецептор глутамата, N-метил-D-аспартат) и потенцируют действие аденозина за счет пула пуриновых и пиримидиновых оснований. Ферментные комплексы препарата из депротеинизированного гемодеривата телячьей крови, такие как гипоксантин-фосфорибозил-трансфераза, обеспечивают энергетическую компоненту синаптической передачи за счет образования вторичных посредников метаболотропных рецепторов, действующих через интранейрональные G_i-белки, основная функция которых заключается в изменении градиента концентрации нейрональных и аксональных мембран.

Таким образом, патогенетическое нейрометаболическое лечение диабетической нейропатии с применением препарата депротеинизированного гемодеривата из телячьей крови на сегодняшний день имеет достаточную доказательную базу.

Данный препарат, являясь одновременно мощным антигипоксантом и антиоксидантом, оказывает патогенетическое влияние на два механизма развития – сосудистый и метаболический, тем самым прерывая порочный круг метаболических и сосудистых процессов, играющих роль в развитии как центральной, так и периферической диабетической нейропатии. Поэтому назначение препарата из депротеинизированного гемодеривата телячьей крови позволяет воздействовать как на диабетическую энцефалопатию, так и на диабетическую периферическую нейропатию.

Данные специфические свойства делают терапию препаратом из депротеинизированного гемодеривата телячьей крови у больных с неврологическими осложнениями СД комплексной, патогенетически обоснованной и направленной как на церебральные осложнения, так и на осложнения со стороны периферической нервной системы.

Литература

1. Аметов А.С., Моргоева Ф.Э., Строков И.А. Диабетическая энцефалопатия и полиневропатия: терапевтические возможности Актовегина // Рус. мед. журн. – 2005. – №6.
2. Волошин П.В., Пашковська Н.В. Динаміка показників ендотеліальної дисфункції у хворих на діабетичну енцефалопатію на тлі застосування цитиколіну // Укр. вісн. психоневрол. – 2009. – №2. – С. 14–19.
3. Захаров В.В., Сосина В.Б. Возможности антигипоксантов в коррекции когнитивных расстройств у больных сахарным диабетом // Лечащий врач. – 2010. – №3. – С. 38–43.
4. Кунц Г., Шуман Г. Использование актовегина при умеренно выраженной деменции: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования // Неврол. журн. – 2004. – №1. – С. 40–44.
5. Мищенко Т.С., Перцева Т.Г., Мищенко В.Н. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания // Міжнар. неврол. журн. – 2005. – №4. – С. 29–32.
6. Пашковська Н.В., Пашковський В.М. Особливості перебігу діабетичних енцефалопатій залежно від типу основного захворювання // Бук. мед. вісн. – 2006. – №3. – С. 60–63.
7. Румянцева С.А., Ступин В.А., Силина Е.В. и др. Метаболическая коррекция неврологических осложнений сахарного диабета // Фармакотерапия. – 2010. – №4. – С. 77–83.
8. Румянцева С.А. Фармакологические характеристики и механизм действия актовегина. В сб.: Актовегин. Новые аспекты клинического применения. – М., 2002. – С. 3–9.
9. Строков И.А., Моргоева Ф.Э., Строков К.И. и др. Терапевтическая коррекция диабетической полиневропатии и энцефалопатии Актовегином // Рус. мед. журн. – 2006. – №9. – С. 698–703.
10. Чугунов П.А., Семенова И.В. Сахарный диабет и когнитивные нарушения // Сахарный диабет. – 2008. – №1 (38). – С. 61–68.

11. Шмырев В.И., Остроумова О.Д., Боброва Т.А. Возможности препарата Актовегин в профилактике и лечении деменции // Русс. мед. журн. – 2003. – №4. – С. 216–220.
12. Шпрах В.В., Фалиева Е.М., Акулова Е.М. и др. Дисциркуляторная энцефалопатия у больных сахарным диабетом // Невролог. журн. – 1998. – №6. – С. 32–34.
13. Янсен В., Брукнер Г.В. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже Актовегин форте (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) // Русс. мед. журн. – 2002. – №12–13. – С. 543–546.
14. Яхно И.И., Захаров В.В. Легкие когнитивные расстройства в пожилом возрасте // Невролог. журн. – 2004. – Т. 9, №1. – С. 4–8.
15. Beckman J.A., Creager M.A., Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management // JAMA. – 2002. – Vol. 287. – P. 2570–2581.
16. Cassels C., Vega C. Type 2 diabetes linked to MCI // Arch. Neurol. – 2007. – Vol. 64. – P. 570–575.
17. Cox D.J., Kovatchev B.P., Gonder-Frederick L.A. et al. Relationships Between Hyperglycemia and Cognitive Performance Among Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes // Diabetes Care. – 1997. – Vol. 28. – P. 71–77.
18. De Jong R.N. The nervous system complications in diabetes mellitus with special reference to cerebrovascular changes // J. Nerv. Ment. Dis. – 1950. – Vol. 111. – P. 181–206.
19. Miles W.R., Root H.F. Psychologic tests applies in diabetic patients // Arch. Int. Med. – 1922. – Vol. 30. – P. 767–770.
20. Nielson K.A., Nolan J.H., Berchtold N.C. et al. Apolipoprotein-E genotyping of diabetic dementia patients: is diabetes rare in Alzheimer's disease? // J. Am. Geriatr. Soc. – 1996. – Vol. 44. – P. 897–904.
21. Oswald W.D., Steger W., Oswald B. et al. Increase of fluid cognitive components as an aspect in evaluation drug efficacy. A double-controlled study with Actovegin // Zeitschrift fur Gerontopsychologie und Psychiatrie. – 1991. – Vol. 4. – P. 209–220.
22. Petersen R.S. Current concepts in mild cognitive impairment // Arch. Neurol. – 2001. – Vol. 58. – P. 1985–1992.
23. Reaven G., Thompson L., Nahum D., Haskins E. Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients // Diabetes Care. – 1990. – Vol. 13. – P. 16–21.
24. Saletu B., Grunberger J., Linzmayer L. et al. EEG brain mapping and psychometry in age-associated memory impairment after acute and 2-week infusions with the hemoderivative Actovegin: double-blind, placebo-controlled trials // Neurophychobiol. – 1990/1991. – Vol. 24. – P. 135–148.
25. Semlitsch H.V., Anderer P., Saletu B. et al. Topographic mapping of cognitive event-related potentials in a double-blind, placebo-controlled study with the hemoderivative Actovegin in age-associated memory impairment // Neurophychobiol. – 1990/1991. – Vol. 24. – P. 49–56.
26. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al. Treatment with Actovegin in Type 2 Diabetic Patients with Symptomatic Polyneuropathy // Diabetes Care. – 2009. – 10.2337/dc09-0545.