

Перекрестки нейроендокринології

25-27 апреля в г. Трускавце прошла XIX Международная конференция «Возрастная стратегия профилактики, терапии и реабилитации в неврологии». В рамках мероприятия много внимания было уделено лечению пациентов с сочетанными заболеваниями. О когнитивных нарушениях, развивающихся при острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК) на фоне сахарного диабета (СД) 2 типа, рассказала заведующая кафедрой неврологии № 2 Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Елена Леонидовна Товажнянская.



Е.Л. Товажнянская

В начале своего доклада профессор обратила внимание, что под термином «нейроэндокринный перекресток» следует понимать взаимоотношающее влияние трех весомых и социально значимых патологий — СД 2 типа, инсульта и когнитивного дефицита. Какое же действие оказывают данные заболевания друг на друга?

На сегодняшний день хорошо известно, что СД является независимым фактором риска развития как инсульта, так и когнитивного дефицита, повышая риск развития и той, и другой патологии более чем в 2 раза. Кроме того, инсульт также является самостоятельным и независимым фактором риска развития постинсультных когнитивных нарушений (ПИКН), увеличивая риск возникновения когнитивной дисфункции, включая деменцию, более чем в 2 раза. В свою очередь, когнитивная дисфункция очень негативно влияет на течение постинсультного периода и СД. Действительно, пациент с когнитивным нарушением не в состоянии четко, адекватно и правильно выполнять все рекомендации невролога, эндокринолога, а также других смежных специалистов. Несомненно, к лечению пациентов с СД необходимо подключать и кардиолога, поскольку артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца встречаются у большинства таких больных.

Статистические взаимосвязи СД 2 типа, инсульта и когнитивного дефицита имеют и свои патогенетические предпосылки. Прежде всего следует обратить внимание на определенные особенности типов инсульта при диабете. Как уже было сказано выше, распространенность инсульта у лиц с диабетом существенно возрастает. Однако это касается в первую очередь ишемического инсульта, заболеваемость которым среди больных СД 2 типа составляет 44,9 случая на 1 тыс. человек, тогда как в общей популяции данный показатель составляет 22,7 случая на 1 тыс. человек. В то же время риск развития геморрагического инсульта практически не отличается от общепопуляционного риска. Таким образом, у лиц с СД наблюдается смещение соотношения распространенности ишемического и геморрагического инсульта в сторону первого — 11:1.

Среди подтипов клинически значимого инсульта у пациентов с диабетом чаще встречается атеротромботический инсульт, обусловленный диабетической макроангиопатией мозговых сосудов. При этом его распространенность в каротидном бассейне существенно выше (в 2,5 раза), чем в вертебробазилярном.

Церебральные инфаркты при СД (по данным магнитно-резонансной томографии) встречаются в 3,5 раза чаще, чем регистрируются клинически значимые ишемические инсульты. При этом более чем в 50% случаев это лакунарные инфаркты, в 25% — кортикальные или субкортикальные (>20 мм в диаметре), в 20% — сочетание лакунарных и других инфарктов.

Повышение уровня глюкозы в крови может быть реактивной транзиторной реакцией в ответ на выраженный стресс у лиц без СД, быть проявлением ранее диагностированного СД, манифестацией

СД у лиц с ранее не выявленным заболеванием. Связь между гипергликемией и неблагоприятным исходом после инсульта в первую очередь касается инфаркта крупных сосудов, однако она менее очевидна при лакунарном инсульте.

Не следует забывать, что течение инсульта у лиц с СД характеризуется более тяжелым течением, более длительным и неполным восстановлением неврологических функций. Большинство исследователей сходятся во мнении, что основной причиной данных нарушений является гипергликемия, которая в остром периоде инсульта может протекать в трех вариантах:

- реактивная, транзиторная реакция у лиц без СД в ответ на выраженный стресс;
- проявление ранее диагностированного СД;
- манифестация СД у лиц с ранее не выявленным заболеванием.

Гипергликемия оказывает отрицательное влияние на метаболические процессы в пениумбре — зоне ишемии, которая потенциально может восстановиться. Этот эффект реализуется за счет нескольких механизмов:

- нарушение восстановления проходности сосуда вследствие активации тканевых факторов, дисбаланса системы тромбин-антитромбин, повышения коагуляции;
- снижение реперфузии (снижение уровня оксида азота и повышение простагландинов с последующей вазоконстрикцией);
- углубление реперфузионного повреждения (усиление выраженности оксидативного стресса и воспалительного ответа, рост уровня цитокинов, что приводит к повреждению нейронов, отеку ткани мозга и нарушению проходимости гематоэнцефалического барьера);
- прямое повреждение, обусловленное дисфункцией митохондрий, активацией анаэробного гликолиза и развитием лактатацидоза, энергодифицитом.

Для выявления как гипо-, так и гипергликемий у больных с ОНМК необходим тщательный мониторинг и контроль уровня глюкозы крови, поскольку от данных мероприятий может существенно зависеть дальнейшее течение заболевания. Коррекцию гипергликемии рекомендуется проводить при уровне глюкозы в крови >10 ммоль/л в первые сутки ОНМК, а по истечении 48 ч — >8,2 ммоль/л.

Согласно статистическим данным, пик гипергликемических состояний приходится на вторые сутки от начала инсульта. Дальнейшая динамика гликемии имеет определенное прогностическое значение. Гипергликемия в первые сутки ОНМК, которая самостоятельно нормализуется в течение 48 ч, считается предиктором последующего благоприятного исхода. Стабильная или прогрессирующая гипергликемия часто является предвестником летального исхода. Гипергликемия в сочетании с инсулинорезистентностью и нормальным содержанием уровня кортизола в крови также считается прогностически неблагоприятным фактором.

Нарушения, развивающиеся после перенесенного инсульта (двигательные и когнитивные, психологические, нарушения речи, судорожный синдром, невропатическая боль), хорошо известны. Наиболее распространенными из них являются двигательные и когнитивные нарушения, развивающиеся более чем у половины пациентов. Столь высокую частоту когнитивных нарушений объясняют результаты исследования, проведенного X. Chen и соавт. (2014). Было показано, что нейрональное повреждение при инсульте возникает не только в зоне острой церебральной ишемии, но и в неишемизированных участках головного мозга, имеющих тесные синаптические связи с первичным очагом поражения. Прежде всего это гиппокамп, таламус, черная субстанция — то есть структуры, отвечающие за различные аспекты когнитивного функционирования.

Таким образом, возможны два варианта развития постинсультных когнитивных нарушений. При первом варианте ишемизации подвергаются «стратегически важные» мозговые структуры, тесно связанные с регуляцией когнитивной деятельности (префронтальная кора, медиальные отделы височных долей, таламус, базальные ганглии (хвостатое ядро, бледный шар), прилегающее белое вещество, область стыка затылочной, височной и теменной коры (угловая извилина). В этих случаях выраженные когнитивные нарушения развиваются остро с последующей стабилизацией.

Однако чаще всего встречается второй вариант, когда ишемическое повреждение развивается не в стратегически важных зонах, а в тех, которые связаны синаптическими связями с зонами когнитивного функционирования. В этом случае когнитивная дисфункция развивается медленно и может постепенно прогрессировать в течение 6-7 мес после перенесенного инсульта. Именно такой вариант развития постинсультных когнитивных нарушений часто ускользает от внимания врачей. Своевременное их выявление чрезвычайно важно у пациентов с СД, поскольку и сам диабет является независимым фактором риска нарушения когнитивных функций.

Патогенез когнитивной дисфункции при СД достаточно изучен и связан прежде всего с сосудистыми и метаболическими нарушениями. Ведущую роль в формировании когнитивной дисфункции при СД отводят инсулинорезистентности, сопровождающейся стимуляцией катаболизма структурных белков в силу недостатка поступления глюкозы в клетку. Считается, что инсулинорезистентность является основной причиной накопления в нейронах β -амилоида, усиленного фосфорилирования τ -протеина и, как следствие, — нейродегенерации.

Гипергликемия приводит к гликозилированию белковых молекул внутри клетки и снижению их функциональной активности.

Также свой вклад в формирование когнитивных расстройств при СД вносят микро- и макроангиопатии. Гипергликемия приводит к ряду изменений

в сосудистой стенке (повреждению базальной мембраны, изменению эндотелия, развитию склероза и гиалиноза), нарушению системы свертывания крови, замедлению кровотока и микротромбированию сосудов. Атеросклеротические изменения (макроангиопатия) при диабете носят диффузный, многосегментарный и двусторонний характер. Часто встречается крупносегментарный и циркулярный медиакальциноз и кальцифицирующий склероз (набухание стенок артерий, пропитывание их солями кальция).

Для пациентов с СД 2 типа, перенесших ОНМК, характерны определенные особенности когнитивной дисфункции. Если ее причиной является сосудистая катастрофа, то, скорее всего, будут наблюдаться снижение скорости психомоторных реакций, обработки информации, речевой активности; нарушение внимания; проблемы воспроизведения при относительно сохранном процессе запоминания. Если основной причиной когнитивного дефицита является СД, на первый план выступают нарушения памяти.

Диагностический комплекс пациентов с СД и ОНМК должен включать тщательный мониторинг уровня глюкозы крови и оценку уровня HbA_{1c} , балльную оценку по шкалам, нейровизуализацию, ультразвуковую доплерографию сосудов, лабораторное исследование. Следует учитывать, что при СД могут развиваться и другие связанные с данным заболеванием острые состояния, которые по своей клинической картине сходны с инсультом. Это гипогликемия, гипергликемия и гиперосмолярность.

Гипогликемия обычно манифестирует признаками адренергической активности (потливость и тахикардия), очаговыми неврологическими проявлениями, возникающими до еды или после физической нагрузки (гипогликемия до 2-2,5 ммоль/л).

Гипергликемия (уровень сахара крови >8 ммоль/л при разовом исследовании или >6,7 ммоль/л при мониторинговании) наблюдается у 43% пациентов с острым инсультом.

Гиперосмолярность при гипергликемии ведет к уменьшению мозгового кровотока, фокальному неврологическому дефициту, нарушению сознания (гликемия >25-40 ммоль/л и осмолярность плазмы >320 ммоль/л при отсутствии значимого кетоацидоза).

Таким образом, дифференциальный диагноз инсульта и метаболических нарушений легко осуществить с помощью определения уровня гликемии.

Неотложную помощь при инсульте у больных с СД оказывают по традиционным алгоритмам интенсивной терапии. Они предполагают контроль артериального давления, температуры тела, насыщения кислородом, гликемии; стабилизацию водно-электролитного баланса; электрокардиографический мониторинг. Для реканализации сосудов

при ишемическом инсульте могут применяться тромболизис, антикоагулянты, ингибиторы агрегации тромбоцитов. С целью предупреждения образования или уменьшения вторичного поражения нейронов назначают антигипоксанты и нейропротекторы. Более быстрого и полного восстановления неврологических функций можно достичь благодаря проведению ранней нейрореабилитации (речевой, двигательной).

В настоящее время отсутствуют доказательства того, что агрессивное снижение уровня глюкозы улучшает клинические исходы при остром инсульте, о чем свидетельствуют результаты таких крупных исследований, как GIST-UK и NICE-SUGAR. Сейчас проводится фундаментальное исследование III фазы SHINE, в котором сравнивают стандартный подход к контролю глюкозы и интенсивный контроль глюкозы у пациентов с гипергликемией и острым ишемическим инсультом.

Очень важным моментом в терапии инсульта у пациентов с СД является выбор нейропротектора. С учетом сложности патофизиологического каскада при ишемическом инсульте одной из перспективных терапевтических стратегий является выбор препарата с мульти-модальным действием, направленным на ряд ключевых механизмов ишемического каскада. Следует принимать во внимание, что когнитивные нарушения при СД 2 типа представляют собой гетерогенную патологию, сочетающую сосудистые нарушения мозга и нейродегенеративные процессы. Поэтому перспективной может быть смешанная

патогенетическая терапия с использованием препаратов нейропротекторного и антиапоптолитического действия. Желательно, чтобы эти эффекты были реализованы в одном препарате, поскольку пациенты с СД 2 типа уже принимают достаточно много других лекарственных средств (сахароснижающие, антигипертензивные, гиполипидемические и др.). Таким препаратом является Актовегин. Он обладает нейропротекторными, метаболическими и микроциркуляторными эффектами, то есть оказывает положительное влияние на течение инсульта, СД и когнитивных нарушений.

Указанные особенности Актювегина были подтверждены результатами нескольких многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. В частности, исследованиями по изучению эффективности Актювегина при диабетической полинейропатии, постинсультных когнитивных нарушениях и когнитивных расстройствах в целом.

Возможность улучшения когнитивной функции с помощью препарата Актовегин у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями была продемонстрирована в исследовании ARTEMIDA. Для участия в нем были отобраны 503 пациента, у которых с момента развития инсульта, подтвержденного с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии, прошло не более 6 дней. Пациенты были рандомизированы в 2 группы — для применения Актовегина и для приема плацебо. Пациенты групп активной терапии в течение 6 мес принимали Актовегин по следующей схеме:

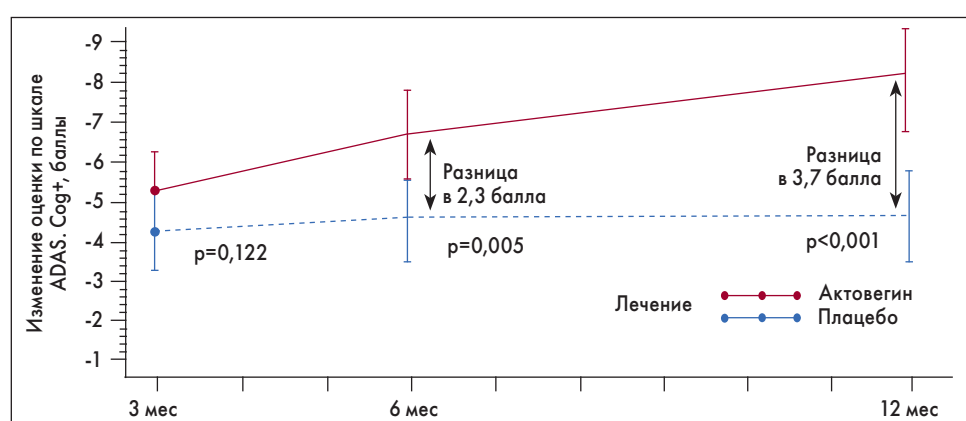


Рис. Динамика показателей когнитивных исходов у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями на фоне терапии Актовегином в сравнении с плацебо (n=503) по результатам исследования ARTEMIDA

в дозе 2000 мг/сут внутривенно до 20 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе 1200 мг/сут. Пациенты контрольной группы по такой же схеме получали плацебо. Оценку влияния Актовегина на выраженность когнитивных нарушений проводили по завершении фазы активной терапии (через 6 мес) и в конце периода наблюдения (через 12 мес). Первичной конечной точкой исследования считали изменение оценки расширенной версии когнитивной подшкалы шкалы оценки тяжести болезни Альцгеймера (ADAS-cog+) через 6 мес лечения по сравнению с исходным значением. Результаты исследования ARTEMIDA продемонстрировали, что Актовегин достоверно улучшает когнитивный статус у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями по окончании курса терапии. Следует отметить, что разница между группами

по степени восстановления когнитивных функций в последующие 6 мес наблюдения не только сохранялась, но еще больше увеличивалась (рис.). Препарат отличался благоприятным профилем безопасности и хорошо переносился пациентами.

Около 20% пациентов, включенных в данную клиническую группу, имели СД, поэтому результаты, полученные в указанном исследовании, можно экстраполировать на пациентов с СД, у которых развилось ОНМК.

Таким образом, патогенетическая, нейропротекторная и метаболическая терапия с использованием препарата Актовегин помогает нивелировать церебральные нарушения у пациентов с СД, перенесших инсульт.

Підготував **Вячеслав Килимчук**

Статья печатается при поддержке компании
ООО «Такеда Украина»



ПЕРЕДПЛАТА НА 2018 РІК!

Здоров'я України®

Шановні читачі!

**Передплатити наше видання ви можете
в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти»
за каталогом видань України на 2018 рік у розділі
«Охорона здоров'я України. Медицина»,
а також у редакції за тел. (044) 364-40-28**

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер
«Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати – 280,00 грн.

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами:
р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005,
код ЄДРПОУ 38419785
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- вказати адреси доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України»,
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Телефон візиту передплати [044] 364-40-28
e-mail: podpiska@health-ua.com

Повідомлення	Дата здійснення операції																											
	Сума:																											
	Платник:																											
	Місце проживання:																											
	Отримувач:										ТОВ «Тематичний проєкт «Здоров'я України 21 сторіччя»																	
	ПАТ «УкрСиббанк»										МФО банку:																	
	Код ЄДРПОУ:					Розрахунковий рахунок:					МФО банку:																	
	3	8	4	1	9	7	8	5	2	6	0	0	7	6	2	8	8	5	3	2	0	0	3	5	1	0	0	5
	Призначення та період платежу:																											
	Платник:					Контролер:					Бухгалтер:					Касир:												
Дата здійснення операції																												
Сума:																												
Платник:																												
Місце проживання:																												
Отримувач:										ТОВ «Тематичний проєкт «Здоров'я України 21 сторіччя»																		
ПАТ «УкрСиббанк»										МФО банку:																		
Код ЄДРПОУ:					Розрахунковий рахунок:					МФО банку:																		
3	8	4	1	9	7	8	5	2	6	0	0	7	6	2	8	8	5	3	2	0	0	3	5	1	0	0	5	
Призначення та період платежу:																												
Платник:					Контролер:					Касир:																		
Квитанція																												

АКТОВЕГИН



Мощный универсальный антигипоксанта

ЭНЕРГИЯ ЖИЗНИ

- Для лечения заболеваний головного мозга сосудистого генеза, в том числе постинсультных когнитивных нарушений и деменции*
- Для патогенетической терапии диабетической полинейропатии*
- Для лечения патологии сосудов нижних конечностей*



Победитель ежегодного конкурса профессионалов фармацевтической отрасли Украины «Панацея» 2006, 2010–2012, 2014–2017 годов

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Актовегин. Действующее вещество. Депротеинизированный гемодериват из крови телят. **Лекарственная форма.** Раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболические процессы. Код АТС А16АХ10. **Показания.** Лечение заболеваний головного мозга сосудистого генеза, в том числе постинсультных когнитивных нарушений и деменции; лечение нарушений периферического (артериального, венозного) кровообращения и их осложнений (артериальная ангиопатия, венозная трофическая язва); лечение диабетической полинейропатии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к компонентам препарата. **Фармакологические свойства.** На молекулярном уровне Актовегин способствует ускорению процессов утилизации кислорода (повышает устойчивость к гипоксии) и глюкозы, тем самым способствует повышению энергетического метаболизма. У пациентов с сахарным диабетом и диабетической полинейропатией объективно уменьшаются расстройства чувствительности, улучшается качество жизни. **Побочные реакции.** Препарат обычно хорошо переносится. В редких случаях могут возникать анафилактические (аллергические) реакции, анафилактический шок. **Категория отпуска.** По рецепту. **Р. с. МЗ Украины:** №UA/11232/01/01, №UA/11232/02/01. **Производитель:** ООО «Кусум Фарм», Украина (упаковка из формы in bulk фирмы-производителя «Такеда Австрия ГмбХ», Австрия). Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для публикации в специализированных изданиях, для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в ООО «Такеда Украина» по тел.: (044) 390 0909. * Инструкция по медицинскому применению препарата Актовегин.

ООО «Такеда Украина»: 03110, г. Киев, ул. Соломенская, дом 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua