

И.В. Гурьева, д.м.н., профессор, О.С. Федорова, ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы», г. Москва; И.А. Строков, к.м.н., Л.Т. Ахмеджанова, к.м.н., Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, РФ

Комплексный подход к лечению синдрома диабетической стопы

По данным экспертов ВОЗ, в 2012 г. в мире насчитывалось более 340 млн больных сахарным диабетом (СД), из которых около 90% составляют пациенты с СД 2 типа. Согласно прогнозам, к 2030 г. это заболевание станет 7-й по частоте причиной смерти во всем мире. В настоящее время СД занимает уже 3-е место по медико-социальной и медико-экономической значимости, поскольку с каждым годом возрастают экономический ущерб и трудовые потери вследствие заболеваемости, инвалидности и смертности таких больных. Так, у пациентов с СД гангрена и ампутация нижних конечностей встречаются в 20 раз чаще, чем в общей популяции.

При СД формируется широкий спектр клинических синдромов поражения периферических нервов, в основе которых лежит нарушение метаболизма и кровоснабжения нервных волокон, обусловленное в первую очередь гипергликемией, — диабетические невропатии.

! По данным российских и зарубежных авторов, диабетическая дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия (ДПН, хроническая генерализованная симметричная полиневропатия) — наиболее часто встречающийся тип полиневропатии при СД. Распространенность ДПН в популяции больных СД составляет от 10 до 80%. Столь широкий диапазон обусловлен выбором диагностических тестов скрининга с разной степенью специфичности и воспроизводимости, отсутствием стандартизованных критериев диагностики и различиями исследуемой выборки пациентов с СД.

ДПН, сопровождающаяся потерей тактильной чувствительности (определенной с помощью 10 г монофиламента) и снижением вибрационной чувствительности, является прогностическим неблагоприятным фактором риска образования язв стопы. Существует мнение, что все пациенты с ДПН вне зависимости от наличия симптомов и деформации стоп находятся в группе риска образования язвенных дефектов и развития остеоартропатии Шарко. Было доказано, что снижение скорости распространения возбуждения (СРВ) по нервам нижних конечностей, которое наблюдается при ДПН и определяется при ЭМГ-обследовании, также является неблагоприятным прогностическим фактором риска образования язв стопы и смертности при СД.

Распространенность язв стопы в популяции больных СД составляет 4-10%, ежегодная заболеваемость — 1-4%, в то время как пожизненный риск может достигать до 25%.

! Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи пациентам с СД (5-й выпуск, 2011 г.), синдром диабетической стопы (СДС) объединяет патологические изменения периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла, костно-суставного аппарата стопы, представляющие непосредственную угрозу развития язвенно-некротических процессов и гангрены стопы.

Выделяют следующие формы СДС.

1. Нейропатическая:
 - трофическая язва стопы;
 - диабетическая остеоартропатия (стопа Шарко).
2. Ишемическая.
3. Нейроишемическая.

Несмотря на значительные усилия, прилагаемые специалистами разных стран, язвы нижних конечностей продолжают являться причиной большого количества ампутаций. Более 80% ампутаций являются следствием образования язв или повреждения нижних конечностей.

Невропатия наряду с атеросклерозом артерий нижних конечностей является одним из главных факторов риска развития СДС. Одними из наиболее важных мероприятий по предупреждению развития СДС являются профилактика и лечение ДПН. Согласно современным представлениям в патогенезе ДПН первостепенную роль играют ишемия нерва и гипоксия. Исследование биопсийного материала позволило выявить структурные изменения эндоневральных сосудов: утолщение базальной мембраны, дегенерацию перичитов и гиперплазию эндотелиальных клеток. На снижение эндоневральной перфузии также влияет наличие артериовенозных

шунтов. Изменения сосудов нервов, обусловленные метаболическими нарушениями вследствие СД, приводят к дисбалансу между вазодилатацией и вазоконстрикцией. Эндотелий сосудов становится особенно уязвимым в результате дефицита главного эндотелиального дилатора — оксида азота, а также простаглицлина. Гипергликемия и дислипидемия вызывают оксидативный стресс, который приводит к появлению конечных продуктов гликозилирования и активации полиолового пути обмена глюкозы. Они связаны с активацией протеинкиназы С, специальных сигнальных полимераз и нарушением метаболизма омега-6-ненасыщенных жирных кислот. Эти факторы потенцируют действие друг друга, вызывая эндотелиальную дисфункцию и снижение перфузии нервов.

Исходя из результатов, полученных в ряде крупных проспективных исследований, методами лечения язвенных дефектов стоп являются следующие: компенсация углеводного обмена; разгрузка пораженной конечности; первичная обработка раневого дефекта с полным удалением некротизированных и нежизнеспособных тканей хирургическим, ферментативным или механическим путем; использование современных атравматичных перевязочных средств, соответствующих стадии раневого процесса; при необходимости — системная антибиотикотерапия.

! Комплексное лечение СДС предполагает также использование антигипоксических и антиоксидантных, положительно влияющих на микроциркуляцию средств, в частности препарата Актовегин, который представляет собой депротенинизированный гемодериват, получаемый посредством диализа и ультрафильтрации из крови телят и содержащий более 200 низкомолекулярных компонентов массой до 5000 Да.

В состав Актовегина входят олигопептиды, нуклеозиды, аминокислоты, промежуточные продукты жирового и углеводного обмена, антиоксидантные ферменты, микроэлементы, электролиты. Поскольку препарат состоит из физиологических компонентов, которые обычно присутствуют в организме, изучить его фармакокинетические показатели невозможно.

Актовегин стимулирует поглощение клеткой кислорода, его утилизацию и клеточный метаболизм. Помимо этого, препарат оказывает инсулиноподобные эффекты: стимуляцию транспорта глюкозы и пируватдегидрогеназы, а также окисление глюкозы. Актовегин увеличивает транспорт глюкозы в клетку, влияя на мембранные белки — транспортеры глюкозы GLUT1 и GLUT4, не задействуя при этом рецепторы инсулина. Это имеет большое значение, поскольку эффекты данного лекарственного средства наблюдаются также при инсулиновой резистентности. Помимо этого, недавно было установлено, что Актовегин ингибирует активность полимеразы поли-АДФ-рибозы — ядерного фермента, активация которого может приводить к развитию дисфункции эндотелия и ДПН у больных СД.

Таким образом, Актовегин, обладая инсулиноподобным действием и стимулируя клеточный метаболизм, повышает потребление кислорода и выработку энергии.

В исследованиях *in vitro* установлено, что Актовегин, улучшая метаболизм в клетках, также увеличивает количество нейрональных синапсов и снижает уровень маркеров индукции апоптоза (каспазы-3) и активных форм кислорода в клетках, причем данные эффекты носят дозозависимый характер.

Данные последних исследований свидетельствуют о положительном влиянии Актовегина на ядерный фактор транскрипции K, участвующий в механизмах

нейропротекции клетки и, вероятно, защищающий ее от апоптотической гибели, но полные молекулярные и клеточные механизмы действия препарата пока остаются предметом будущих исследований.

С учетом механизма действия Актовегина, изучаемого в различных исследованиях, его нейропротекторных свойств, в основе которых лежат антигипоксический и антиоксидантный эффекты, представляет интерес использование препарата в комплексном лечении СДС.

В 1988 г. в Германии было проведено небольшое исследование, в ходе которого пациентам с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей IV стадии по классификации Фонтейна-Покровского, не подлежащей хирургическому лечению, был назначен Актовегин в комбинации с низкомолекулярными декстранами. В результате, было отмечено снижение частоты ампутаций на 14%.

В 2009 г. было проведено пилотное рандомизированное открытое сравнительное 8-недельное исследование для оценки влияния препарата Актовегин на состояние ишемического синдрома в нижних конечностях (перемежающейся хромоты) у больных СД 2 типа. В исследование было включено 26 пациентов. Показано, что последовательное лечение Актовегином в виде внутривенных вливаний в дозе 2000 мг 1 раз в сутки (14 дней) с переходом на поддерживающий прием препаратом в таблетках в дозе 1200 мг/сут в 3 приема в течение 6 нед (всего 8 нед) достоверно увеличивает дистанцию безболевой ходьбы у больных СД с перемежающейся хромотой. При этом статистически значимо увеличивалось время до появления болевых ощущений и утомляемости в ногах уже через 2 нед от начала лечения, а также отмечено улучшение диабетической невропатии по шкале невропатического дисфункционального счета.

Г.С. Кротовский и соавт. (2010) также оценивали влияние Актовегина на ишемию нижних конечностей. В исследование были включены 58 пациентов с нереконструируемыми поражениями артериального русла нижних конечностей и клинической картиной хронического облитерирующего заболевания артерий нижних конечностей, соответствующего III-IV стадиям по классификации Фонтейна-Покровского. Проводилось сравнение терапии Актовегином в виде 14 внутривенных вливаний в дозе 2000 мг/сут в течение 14 дней и плацебо. После курса лечения Актовегином по данным дуплексного сканирования определялись статистически значимое улучшение гемодинамики нижних конечностей, а также физическое функционирование по опроснику SF-36. В группе, получавшей указанный препарат, 83% пациентов субъективно отметили уменьшение жжения и потепление конечностей, появление легкости в ногах. Клинического эффекта от проведенного лечения не наблюдалось при наличии многоэтажного поражения магистрального русла: у всех больных, не отмечавших клинического улучшения, было сочетанное многоуровневое поражение артерий, IIIб и IV стадии артериальной недостаточности конечности.

В Факультетской хирургической клинике КБ им. С.Р. Миротворцева СГМУ (г. Саратов, РФ) были проанализированы результаты хирургического лечения 240 больных с осложненными формами СДС. На фоне применения Актовегина внутривенно капельно (или внутриаартериально путем катетеризации а. *epigastrica inferior*) в дозе 1000 мг/сут в течение 14-20 дней было выявлено снижение среднесуточного уровня гликемии с 1-го дня его применения, отмечена ликвидация болевого синдрома на 2-3-е сутки, усиление процессов грануляции и эпителизации ран с заживлением последних.

В.Н. Оболенский описал результаты лечения 378 больных (221 мужчина, 157 женщин) в возрасте от 39 до 79 лет с различными стадиями диабетической ангиопатии нижних конечностей, находившихся в отделении гнойной хирургии ГКБ № 13 (г. Москва, РФ) в 1997-2002 гг. У больных, которым проводилось внутривенное введение 1000 мг Актовегина, было отмечено снижение среднесуточного уровня гликемии с 1-го дня применения препарата, повлекшее за собой уменьшение суточной потребности в инсулине. Кроме того, при применении данного препарата наблюдались быстрая ликвидация болевого синдрома (на 2-3-й день введения препарата) и ускорение процессов грануляции и эпителизации ран с заживлением последних в среднем на 7-8-й день от начала лечения.

Р.З. Лосевым и соавт. (2010) при сравнении непосредственных результатов эндоваскулярных вмешательств в 2 группах, одна из которых получала Актовегин в комплексном периоперационном лечении (102 больных), а другая не получала (98 пациентов), были установлены повышение уровня чрескожного напряжения кислорода на 6-12 мм в процессе предоперационной подготовки и уменьшение клинических проявлений артериальной недостаточности в послеоперационном периоде (улучшение по шкале Rutherford). Авторы пришли к выводу о том, что применение Актовегина в дозе 1000 мг/сут в периоперационном периоде у больных СД способствует улучшению непосредственных результатов хирургического лечения.

На базе отделения гнойной хирургии 15 ГКБ им. О.М. Филатова (г. Москва, РФ) также было выполнено исследование по включению Актовегина в комплексную терапию СДС. Проанализирован опыт лечения пациентов за период с 2004 по 2008 год включительно. Средний возраст больных составил $65,1 \pm 2,1$ года. Среди них с нейропатической формой СДС были 434 пациента (32,1%), с нейроишемической — 916 лиц (67,9%). У большинства анализируемых больных были II-V стадии гнойно-некротического процесса по F.W. Wagner. В группу сравнения вошли 1028 пациентов с СДС, находившихся на лечении в отделении гнойной хирургии за период с 1998 по 2003 год. Больные в контрольной и основной группах были сопоставимы по возрасту и форме СДС.

При дистальной форме окклюзии артерий, при поражении берцовых и стопных артерий в связи с резким ограничением хирургических возможностей реваскуляризации основная роль отводилась медикаментозной коррекции ишемии. Авторами применялись препараты из группы простагландинов E1 (алпростадил), а также Актовегин. Внутривенные инфузии 10% раствора Актовегина проводили в объеме 250 мл/сут. Дозировка препарата зависела от клинической картины и объема поражения конечности. В некоторых случаях его дозу увеличивали до 500 мл/сут (1000 мг/сут).

В группе больных с хирургической коррекцией ишемии сохранить опорную функцию стопы удалось у 78,3% пациентов. У 21,7% больных в связи с прогрессированием ишемии были выполнены высокие ампутации конечности. В группе пациентов с медикаментозной коррекцией ишемии сохранить конечность удалось у 88,8%. В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии высокие ампутации выполнили у 11,2% больных.

В г. Донецке (2009) также было проведено небольшое исследование по оценке эффективности Актовегина в комплексном лечении СДС. Пациенты (n=46) с диабетическими язвенными поражениями стоп III-IV стадии по Wagner были разделены на 2 группы: группу 1 составили пациенты, которым осуществлялась внутриартериальная лекарственная терапия (ВАЛТ) без применения Актовегина; больным группы 2 дополнительно внутриаириально вводился Актовегин в объеме 100 мл 10% или 20% раствора. По данным Н.В. Свиридова, применение данного препарата у пациентов группы 2 в составе ВАЛТ позволило сберечь жизнеспособность стопы в 98% случаев, при этом некрэктомии, экзартикуляции и другие малые операции на стопе были альтернативой высоким ампутациям нижней конечности (выполнены 3 больным из группы 1). У пациентов этой же группы чаще наблюдались осложнения в виде пролонгации течения раневого процесса и формирования акральных некрозов, увеличения частоты повторных операций в форме проксимальных (на стопе) и больших (на уровне голени) ампутаций нижней конечности. Высоких ампутаций на уровне бедра в группе 2 у больных, получавших Актовегин внутриаириально, не производилось.

На сегодняшний день не проведены многоцентровые плацебо контролируемые исследования с использованием этого препарата для лечения ишемического синдрома при СД. Однако в 2009 г. были опубликованы результаты мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования с последовательным назначением сначала внутривенной, а затем пероральной форм Актовегина для лечения ДПН. На две группы были рандомизированы 567 пациентов: группа 1 (n=281) получала внутривенные инфузии Актовегина (2000 мг/сут) в течение 20 дней с последующим назначением пероральной терапии (1800 мг/сут) на 140 дней, группа 2 (n=286) представляла собой плацебо-контроль.

На фоне терапии Актовегином отмечено статистически значимое снижение суммы баллов по шкале TSS (общий счет симптомов невропатии) в группе лечения по сравнению с таковой в группе плацебо (-0,56 [95%, доверительный интервал (ДИ) от -0,85 до -0,27]; p=0,0003), а также по сравнению с баллами TSS до лечения (-0,86 [от -1,22 до -0,5]; p<0,0001). Порог вибрационной чувствительности в группе Актовегина снизился на 3% по сравнению с таковым в группе плацебо (95% ДИ 0-6; p=0,084) и на 5% по сравнению с данным показателем до лечения (95% ДИ 1-9; p=0,017). Выявлено также статистически значимое улучшение по шкале NIS-LL (шкале невропатических нарушений в ногах) и ментальной составляющей качества жизни в группе Актовегина по сравнению с таковыми показателями в группе плацебо (p=0,021).

Таким образом, учитывая антигипоксические и антиоксидантные свойства Актовегина, данные российских и зарубежных исследований, возможно включение препарата в комплексное лечение СДС, что нуждается в подтверждении результатами крупных исследований. При этом необходимо помнить о компенсации углеводного обмена, разгрузке пораженной конечности, первичной обработке раневого дефекта, использовании современных атравматичных перевязочных средств и, при необходимости, системной антибиотикотерапии.

Список литературы находится в редакции.
Медицинский совет, 2012, № 12.



НЕВРОЛОГИЯ ДАЙДЖЕСТ

Прогноз обсессивно-компульсивного расстройства

Исторически обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) рассматривается как заболевание с хроническим течением и низким уровнем достижения ремиссий. Такая точка зрения поддерживается в недавно проведенном исследовании ученых из Йельского университета (США). Исследователи повторно связались со 165 участниками испытаний селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), которые с 1986 по 1995 год принимали препараты данной группы как минимум на протяжении 8 нед, то есть тогда, когда эти лекарственные средства вводились в клиническую практику. Оценить результаты лечения удалось у 83 (51%) пациентов с ОКР. Катамнестическое исследование показало, что лишь 20% из них находились в состоянии ремиссии, у 49% отмечались клинически значимые симптомы ОКР. 71% участников сообщили, что в течение катамнестического периода продолжали принимать СИОЗС, 34% дополнительно принимали антипсихотические препараты, 51% пациентов проходили курс психологического лечения — экспозиционную терапию или профилактику ответной реакции. Уровень ремиссии достигал 31% среди лиц, у которых первоначально наблюдался хороший терапевтический ответ при лечении СИОЗС, 12% — среди пациентов с парциальным терапевтическим ответом и равнялся 0 среди больных, у которых терапевтический ответ отсутствовал. Не прослеживалась взаимосвязь между достижением ремиссии и такими исходными характеристиками пациентов, как сопутствующие психические расстройства, возраст начала заболевания и его продолжительность.

Несмотря на появление за последние 30 лет нескольких новых средств с доказанной эффективностью для лечения ОКР, уровни достижения ремиссии при этом расстройстве остаются очень низкими. Это обосновывает необходимость разработки новых препаратов для лечения пациентов, у которых отсутствует ответ на лечение СИОЗС, а также целесообразность более интенсивного использования у больных ОКР стратегий дополнения фармакологического лечения и применения психотерапевтических интервенций.

Bloch M.H. et al. Long-term outcome in adults with obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety*, 2013 Mar 26.

Бредовые идеи и агрессия

Пациенты, страдающие психотическими расстройствами, часто объясняют случаи своего агрессивного поведения бредовыми идеями. Клиницисты также могут считать бредовые идеи опосредующим фактором агрессии, однако в исследованиях эта гипотеза не всегда подтверждается. Ученые из Великобритании проверили ее, изучив взаимосвязь между типом бредовых идей и агрессивным поведением среди 458 больных с первым эпизодом психоза. Все пациенты были жителями мегаполиса, у 75% из них было диагностировано неаффективное психотическое расстройство. За год до первого контакта с психиатрической службой у 62% больных отсутствовали агрессивные поступки, у 26% они были незначительными (нападения без применения оружия или без нанесения повреждений), у 12% отмечались серьезные акты насилия (нанесение повреждений, угрозы с применением оружия, изнасилования). Среди пациентов последней группы по сравнению с обследованными лицами без агрессивных поступков в шесть раз чаще диагностировали

сопутствующее антисоциальное расстройство личности и в два раза чаще регистрировали злоупотребление психоактивными веществами.

Анализ с учетом социально-демографических факторов показал, что незначительная агрессия имела значимую взаимосвязь с нелепыми бредовыми идеями, бредовыми идеями влюбленности и бредовыми идеями о том, что знакомые люди выдают себя за кого-то другого, хотя последнее в некоторых случаях могло быть результатом наличия других психотических симптомов. Серьезные агрессивные действия ассоциировались с бредовыми идеями преследования и заговора, хотя в таких случаях поясняющим фактором часто были не сами бредовые идеи, а неманиакальные гнев и раздражительность, которые увеличивали риск агрессии на 60%, то есть важный опосредующий компонент агрессии были гневная или раздражительная реакция больного на бредовые идеи. Независимо от содержания бредовых идей гнев и раздражительность могут быть предикторами совершения агрессивных действий, что требует внимательного наблюдения за пациентами с целью выявления этих идей.

Coid J.W. et al. The relationship between delusions and violence: Findings from the East London First Episode Psychosis Study. *JAMA Psychiatry*, 2013 May 1; 70: 465-71.

КПТ для профилактики рецидивов депрессии

Пациенты, страдающие рекуррентным депрессивным расстройством, подвержены риску повторных эпизодов депрессии, который значительно возрастает с количеством перенесенных эпизодов. Стратегии профилактики рецидивов включают медикаментозное поддерживающее лечение и психотерапию, в частности когнитивно-поведенческую терапию (КПТ). В Германии было проведено исследование с участием 180 больных, у которых ранее отмечалось не менее трех эпизодов депрессии. Это испытание было мультицентровым контролируемым, на протяжении 8 мес в нем сравнивалась эффективность двух методов психологических вмешательств — КПТ и психообразования. На момент включения в исследование у пациентов отсутствовала депрессия, их состояние было клинически стабильным.

Больных рандомизировали для прохождения 16 сессий КПТ или психообразования. Продолжительность сессий была обычной для каждого вида вмешательства (КПТ — 50 мин, психообразование — 20 мин). Психообразование включало предоставление информации, внимательное слушание, советы и рекомендации, но исключало такие явные КПТ-техники, как тренинг навыков, обзор жизни, решение проблем. Все пациенты получали рекомендации относительно поддерживающего медикаментозного лечения; значимые различия между группами по количеству больных отсутствовали.

Значительно большее количество пациентов группы КПТ прошли как минимум 12 сессий (87 против 73%). Через один год после окончания терапии отсутствовали значимые различия в частоте рецидивов (51% больных группы КПТ и 60% группы психообразования), средней продолжительности времени до рецидива (КПТ — 607 дней; психообразование — 531 день). Однако среди пациентов, ранее перенесших более пяти эпизодов депрессии, риск рецидива в группе КПТ был на 38% меньше, чем в группе психообразования.

Данное исследование имело ряд недостатков: в нем отсутствовала группа обычного лечения, КПТ предлагала по крайней мере в два раза большую продолжительность контакта пациента с терапевтом, сравнительно коротким был период катамнестического наблюдения. Кроме того, были исключены важные техники, использующиеся в психообразовании. Тем не менее полученные данные указывают на большую клиническую пользу КПТ в качестве дополнения к поддерживающему медикаментозному лечению у лиц с большей тяжестью рекуррентного депрессивного расстройства по сравнению с другим, менее интенсивным видом психотерапевтического вмешательства.

Stangier U. et al. Maintenance cognitive-behavioral therapy and manualized psychoeducation in the treatment of recurrent depression: A multicenter prospective randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*, 2013 Jun; 170: 624-32.

Подготовил **Станислав Костюченко**