

ФАРМАКОЛОГИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

НЕЙРОПРОТЕКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ I ТИПА

Е. Н. Клигуненко, В. А. Сединкин¹

Работа посвящена исследованию влияния актовегина и реамберина на течение диабетических кетоацидотических кризов. Было обследовано 128 пациентов с тяжелым диабетическим кетоацидозом на фоне сахарного диабета I типа с расстройствами сознания до комы или прекомы. Больные 1-й группы получали стандартную интенсивную терапию диабетического кетоацидоза. Во 2-й группе интенсивная терапия с целью нейропротекции была дополнена актовегином. Больные 3-й группы на фоне стандартной терапии получали реамберин. В 4-й группе больных нейропротекция сочетала использование актовегина и реамберина. Ментальный статус оценивали при выходе из комы, на 5 и на 28-е сутки от начала лечения по таким когнитивным функциям, как внимание, память, мышление. Результаты показали, что применение нейрометаболических препаратов, в частности, сочетания актовегина с реамберинном позволяет ускорить восстановление сознания на $19,2 \pm 3,8$ часов, восстановить с превышением нормы для больных сахарным диабетом в стадии компенсации когнитивные функции и обеспечить их высокий уровень на 28-е сутки после кетоацидотического криза.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетический кетоацидоз, когнитивные функции, нейропротекция, актовегин, реамберин

ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой интенсивной терапии (ИТ) остается лечение сахарного диабета (СД), декомпенсированного до тяжелого кетоацидотического криза (КАК) [4]. В основе патогенеза КАК лежат метаболические нарушения, вызванные дефицитом инсулина и приводящие к ацидозу, повышению осмолярности плазмы, внутриклеточной дегидратации, общему обезвоживанию с потерей электролитов и развитием гиповолемии [10]. На базе этих синдромов развивается множество вторичных (обменных органных и системных) нарушений, в первую очередь, гипоксия, которая постоянно сопровождает декомпенсацию диабета, определяя течение КАК и его тяжесть [2]. Неврологические изменения при КАК наблюдаются у 80 % больных, из них 10 % поступают в клинику в состоянии комы [5].

Среди жизненно важных органов и систем головной мозг наиболее чувствителен даже к незначительным воздействиям гипоксии. Поэтому для восстановления социально полноценной личности и трудоспособности гражданина своевременно начатая и патогенетически обоснованная ИТ должна иметь нейропротекторную составляющую, которая предупреждает возникновение необратимых повреждений головного мозга.

Вместе с тем принципы такой терапии до конца не разработаны из-за отсутствия систематизированных данных о психоневрологических расстройствах при КАК у больных СД [3, 9].

Цель работы — улучшить результаты ИТ путем выбора, обоснования эффективности и разработки технологии оптимальных вариантов нейропротекторной терапии КАК у больных СД I типа.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 128 пациентов, из них 100 больных с КАК на фоне СД I типа с расстройствами сознания до комы или прекомы. Средний возраст пациентов составил $35,7 \pm 5,4$ лет, длительность течения СД — $13,1 \pm 3,9$ лет. Среди обследованных преобладали женщины — 67 %. Дизайн исследования — проспективное рандомизированное. Рандомизация осуществлялась методом “закрытых конвертов”. В зависимости от фармакологических препаратов, которые использовались с целью нейропротекции, больные были разделены на четыре группы. Пациенты 1-й группы ($n = 25$) получали стандартную ИТ КАК: регидратация, инсулинотерапия, коррекция кислотно-щелочного и электролитного обменов [6]. Во 2-й группе больных ($n = 25$) на фоне упомянутой терапии с целью нейропротекции использовали актовегин (800 мг/сут) на протяжении 5 суток. Больные 3-й группы ($n = 25$) на фоне стандартной ИТ получали 1,5 % раствор реамберина (400 мл/сут) 5 сут. В 4-й группе больных ($n = 25$)

¹ Кафедра анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФПО (зав. — проф. Е. Н. Клигуненко), Днепропетровская государственная медицинская академия, 49044, Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9.

нейропротекция объединяла применение актовегина и реамберина в указанных дозах.

Для оценки влияния перенесенных КАК на ментальный статус дополнительно изучили когнитивные функции у 28 пациентов СД I типа в стадии компенсации (группа контроля). Средний возраст пациентов — $39,2 \pm 4,1$ года.

При поступлении в стационар и на этапах исследования тяжесть КАК оценивали по критериям Американской диабетической ассоциации (АДА, 2002); степень неврологического дефицита — по шкале комы Глазго-Питтсбург (ШКГП), тяжесть состояния — по АРАСНЕ II. Исследование церебрального метаболизма проводили по методике югулярной оксиметрии, глюкометрии и лактатметрии. Изучали обмен O_2 (газоанализатор “Bayer Diagnostics”, Германия), уровень глюкозы, содержание лактата в притекающей и оттекающей от мозга крови. Оценку центральной гемодинамики проводили методом интегральной реографии тела по М. И. Тищенко.

Для изучения влияния перенесенного КАК на функциональное состояние головного мозга, оценки результатов лечения в катамнезе и выявления вероятной зависимости их от качества ИТ проводили нейропсихологическое исследование [1]. Ментальный статус оценивали по таким когнитивным функциям, как внимание, память, мышление. Устойчивость внимания определяли по “Корректирующей пробе”; кратковременную и долговременную память — по методике “10 слов”; образное мышление — по методике “Исключение понятий”. Точки контроля для параметров кислородного бюджета, гемодинамики, церебрального метаболизма: поступление в отделение ИТ, 1, 2, 3 и 5-е сутки от начала лечения; для когнитивных функций — при выходе из комы, на 5 и 28-е сутки от начала лечения.

Статистическая обработка и математическое обеспечение исследования выполнены с использованием пакета статистического анализа, входящего в состав программы Microsoft Excel 2007. Оценку значимости различия средних величин проводили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ влияния перенесенных КАК на когнитивные функции у пациентов с СД I типа в стадии компенсации показал уменьшение коэффициента устойчивости внимания (КУВ) на 37,9 % ($p < 0,05$) от референтной нормы, снижение показателя мышления на 26,1 % ($p < 0,05$) от нормы. Показатели кратковременной и долговременной вербальной памяти указывали на малый объем первично воспроизведенной информации. Состояние когнитивных функций у больных СД I типа с КАК в катамнезе свидетельствовало о наличии значительного дефицита пространственного анализа и синтеза. Это, вероятно, было обусловлено длительным токсическим влиянием гипергликемии на клетки головного мозга и значительным увеличением

дефицита энергетического и “пластического” обеспечения их во время КАК [7, 8].

Анализ исходного состояния больных при поступлении в отделение ИТ показал, что КАК вызывают многоуровневые изменения в жизненно важных системах организма и приводят к нарушению основной функции головного мозга — сознания. Так, при наличии тяжелой степени КАК тяжесть состояния больных по шкале АРАСНЕ II оценивалась в $22,7 \pm 3,4$ баллов, а изменения в неврологическом статусе по ШКГП соответствовали $19,5 \pm 7,2$ балла, что подтверждало наличие прекомы/комы.

Нарушения обмена O_2 на этапе поступления из легких характеризовались снижением PaO_2 на 18,8 % ($p < 0,05$) от нормы, что свидетельствовало об умеренном снижении диффузионных способностей альвеоларно-капиллярной мембраны и обуславливало уменьшение SaO_2 на 13,8 % ($p < 0,05$) от нормы. Анализ гемодинамической составляющей газообмена выявил, что ударный объем (УО) был ниже нормы на 34,4 % ($p < 0,05$), ударный индекс (УИ) — на 29,6 % ($p < 0,05$). Вместе с тем общее периферическое сосудистое сопротивление превышало референтный показатель на 52 % ($p < 0,05$). Это обуславливало относительно гипердинамический тип гемодинамики (СИ — $4,1 \pm 0,3$ л/мин · м²) с выраженной гипервазотонией, что позволяло обеспечить доставку кислорода (DO_2) на уровне $671,9 \pm 5,9$ мл/мин · м² или на 8,6 % ($p < 0,05$) сверх нормы. Формирование компенсаторного механизма в виде десатурации артериальной крови (PjO_2 составляло 56,3 % от нормы) способствовало увеличению потребления кислорода (VO_2) — до 40,1 % ($p < 0,05$), KVO_2 — до 29,4 % ($p < 0,05$) сверх нормы, но этого было недостаточно для обеспечения высоких метаболических потребностей клеток. Уровень глюкозы превышал норму как в крови, притекающей к головному мозгу (на 369,7 %, $p < 0,01$), так и оттекающей от него (на 418,2 %, $p < 0,01$). Это свидетельствовало об отсутствии поступления основного энергетического субстрата — глюкозы к клеткам головного мозга и наличии энергодефицита на клеточном уровне, несмотря на большое количество энергетического материала (“голод среди изобилия”). Энергодефицит в организме в целом и в головном мозге, в частности, подтверждался увеличением лактата в крови, притекающей к мозгу (на 175 % сверх нормы, $p < 0,01$) и оттекающей от мозга (на 197,8 % сверх нормы, $p < 0,01$). Таким образом, в условиях КАК на фоне СД I типа формировалась “гипоксия без гипоксемии”, что в первую очередь негативно влияло на функциональное состояние клеток с высоким уровнем метаболизма, в частности, головного мозга и объясняло клинические проявления КАК в виде нарушения сознания до прекомы/комы. Одновременно это предполагало перспективность применения нейрометаболических препаратов на фоне КАК.

Сравнительный анализ особенностей изменений в кислородном бюджете, церебральном метаболизме и механизмах их обеспечения у больных с разными вариантами нейропротекторной терапии выявил следующее. На первые сутки лечения у больных, которым в ИТ был включен реамберин, уровень сознания по ШКГП соответствовал $25,4 \pm 3,8$ балла, что превышало уровень стандартной терапии на $25,7\%$ ($p < 0,05$). В группе больных, где нейропротекция объединяла применение актовегина и реамберина, уровень сознания составлял $26,2 \pm 2,9$ балла, что было на $29,7\%$ ($p < 0,05$) выше, чем у пациентов со стандартной ИТ. На 3-и сутки наблюдения у больных 4-й группы отмечали ясное сознание ($34,4$ балла), тогда как у больных, получавших реамберин, уровень сознания соответствовал оглушению ($32,6 \pm 2,2$ балла), а у больных 1-й и 2-й групп — уровню сопора ($28,3 \pm 2,5$ и $30,6 \pm 2,1$ балла соответственно). И только на 5-е сутки лечения отмечали полное восстановление сознания у больных всех групп независимо от варианта ИТ. При количественной оценке под влиянием актовегина восстановление сознания ускорялось на $8,7 \pm 4,3$ ч ($p < 0,05$), под влиянием реамберина — на $10,8 \pm 4,6$ ч ($p < 0,05$). Комбинация актовегина с реамберином ускоряла время восстановления сознания на $19,2 \pm 3,8$ ч ($p < 0,05$).

По-разному происходило формирование гемодинамических профилей во время проводимой терапии. В группе больных, получавших реамберин, гипердинамический тип формировался уже с первых суток и удерживался до конца наблюдения при отсутствии сопутствующей гипервазотонии со 2-х суток исследования. Это свидетельствовало о наличии у реамберина гемодинамического действия. Вместе с тем сочетание реамберина с актовегином не приводило к синергическому влиянию препаратов на гемодинамический профиль — реамберин у больных с КАК на фоне СД I типа способствовал улучшению DO_2 за счет ускоренного перехода с нормодинамического на гипердинамический тип гемодинамики, а сочетание реамберина с актовегином приводило к уменьшению энергодефицита вследствие улучшения доставки глюкозы к клеткам за счет инсулиннезависимых механизмов. Действительно, анализ особенностей обмена O_2 на этапе его потребления тканями у больных с КАК на фоне СД I типа выявил неоднозначные изменения в группах. У больных 2-й группы, получавших ИТ с актовегином, динамика изменений VO_2 резко отличалась от всех других групп, что заключалось в быстрой и наиболее эффективной нормализации VO_2 , значение которого соответствовало референтной норме на 5-е сутки наблюдения. Эти изменения мы объясняли включением инсулиннезависимых механизмов транспорта глюкозы к клеткам головного мозга и уменьшением под этим влиянием в них энергетических расстройств. У больных 3-й группы, получавших ИТ с реамберином, мы наблюдали прогрессирующее увеличение VO_2 : на

$58,7\%$ ($p < 0,05$) от нормы и на $16,7\%$ ($p < 0,05$) от исходного уровня на 2-е сутки исследования и на $61,8\%$ ($p < 0,05$) от нормы и $18,9\%$ ($p < 0,05$) от исходного уровня на 3 сутки. Тенденция к нормализации VO_2 у данной группы больных намечалась только на 5-е сутки наблюдения. У больных 4-й группы, получавших сочетание актовегина и реамберина, четкая тенденция к нормализации VO_2 возникала со 2-х суток наблюдения, однако, его уровень и на 5-е сутки превышал норму на $28,4\%$ ($p < 0,05$). Это позволило сделать вывод о том, что дополнительное введение клеткам энергетических субстратов цикла Кребса требует повышенного количества O_2 для их усвоения, что нецелесообразно при наличии исходного энергодефицита, обусловленного метаболическими нарушениями в клетках вследствие СД, осложненного КАК. И только сочетанное применение актовегина, который улучшает транспорт глюкозы к клеткам за счет инсулиннезависимых механизмов, и реамберина как энергетического субстрата позволяет в наибольшей степени нормализовать нарушенный СД энергообмен.

Разная динамика газообменных, гемодинамических и метаболических показателей сопровождалась значительными различиями в восстановлении когнитивных функций у больных СД I типа, осложненного КАК. На 5-е сутки наблюдения отличия в значениях показателя мышления между группами были достоверными, что мы связывали с вариантом ИТ. У больных 3-й группы, получавших реамберин, показатель мышления достигал нормы для пациентов СД в стадии компенсации и был на $29,3\%$ ($p < 0,05$) ниже нормы для здоровых добровольцев (референтная норма). На фоне сочетанного применения реамберина с актовегином значение показателя мышления на $15,4\%$ ($p < 0,05$) превышало норму для больных СД I типа или было на $14,7\%$ ($p < 0,05$) меньше нормы для здоровых добровольцев. На 28-е сутки наблюдения выявленная тенденция сохранялась. При применении препаратов нейрометаболического действия показатель мышления достоверно превышал норму для больных СД в стадии компенсации: на $13,2\%$ ($p < 0,05$) — у больных 2-й группы, на $20,5\%$ ($p < 0,05$) — у больных 3-й группы, на $26,6\%$ ($p < 0,05$) — у больных 4-й группы. Это, соответственно, составляло $83,7$ ($p < 0,05$), $89,1$ ($p < 0,05$), $93,6\%$ ($p > 0,05$) от нормы для здоровых лиц и доказывало органопротекторное действие нейрометаболических препаратов.

Ускоренный выход из КАК содействовал быстрому и качественному восстановлению показателей трудоспособности. На 5-е сутки исследования у больных 3-й и 4-й групп, которые получали терапию с реамберином или его сочетание с актовегином, значения КУВ соответствовали норме для больных СД в стадии компенсации и составляли $60,8\%$ – $66,2\%$ ($p < 0,05$) от нормы для здоровых добровольцев. На 28-е сутки наблюдения у больных 1-й группы дефицит КУВ достигал $19,9\%$ ($p < 0,05$) от нормы для больных СД в ста-

дии компенсации, что было на 50,3 % ($p < 0,05$) меньше референтной нормы. У больных 2-й группы значение КУВ не превышало норму для больных СД в стадии компенсации и было на 34,1 % ($p < 0,05$) меньше, чем у здоровых добровольцев. И только у больных 3-й и 4-й групп КУВ на 32,2 ($p < 0,05$) и на 33,2 % ($p < 0,05$) соответственно, превышал норму для больных СД I типа в стадии компенсации и не отличался достоверно от нормы для здоровых добровольцев.

ВЫВОДЫ

1. Состояние когнитивных функций у больных сахарным диабетом I типа с кетоацидотическими кризами в анамнезе свидетельствует о наличии значительного дефицита пространственного анализа и синтеза, что подтверждается снижением показателей когнитивных функций.

2. Стандартная интенсивная терапия кетоацидотического криза неэффективно корригирует постгипоксические расстройства функций головного мозга, что формирует дефицит когнитивных функций.

3. Применение реамберина у больных с кетоацидотическими кризами на фоне сахарного диабета I типа ускоряет нормализацию обменных процессов в головном мозге, способствует повышению качества восстановления когнитивных функций как в раннем, так и в отдаленном от перенесенного эпизода мозговой гипоксии периодах.

4. Оптимальным вариантом нейропротекции является включение в интенсивную терапию кетоацидоти-

ческого криза комбинации препаратов с нейрометаболическим действием (актовегин, реамберин) от момента поступления больных в стационар. Это ускоряет восстановление сознания, восстанавливает с превышением нормы для больных сахарным диабетом в стадии компенсации мышление, внимание, память и обеспечивает их высокий уровень до 28-х суток после криза.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Н. Белова, *Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии: руководство для врачей*, Мед. книга, Москва (2004).
2. А. Д. Беляевский, А. А. Лагутина, Н. П. Милюткина, *Вестн. интенсивной терапии*, № 1, 3 – 9 (2003).
3. М. В. Коркина, Е. В. Елфимова, *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, № 3, 80 – 83 (2004).
4. Н. А. Кравчун, И. В. Чернявская, А. В. Казаков, *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*, № 2, 43 – 47 (2010).
5. Н. Лавин, *Эндокринолог.*, WORD, Москва (1999).
6. American Diabetes Association, *Diabetes Care*, **25**(1), 100 – 108 (2002).
7. A. M. Brands, R. P. Kessels, E. H. de Haan, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **490**(1 – 3), 159 – 168 (2004).
8. W. H. Gispen, G. J. Biessels, *Trends Neurosci.*, **23**(11), 542 – 549 (2000).
9. E. W. Gregg, A. Brown, *Clin. Diabetes*, № 21, 113 – 118 (2003).
10. A. E. Kitabchi, E. A. Nyenwe, *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, **35**(4), 725 – 751 (2006).

Поступила 14.06.11

NEUROPROTECTOR THERAPY OF PATIENTS WITH DECOMPENSATED TYPE 1 DIABETES

E. N. Kligunenko and V. A. Sedinkin

Dnepropetrovsk State Medical Academy, 49044 Dnepropetrovsk, Ukraine

The influence of actovegin and reamberin on diabetic ketoacidotic crises has been studied on a group of 128 patients with severe diabetic ketoacidosis on the background of diabetes mellitus type 1 with disorders ranging from consciousness to coma or precoma states. Patients of group 1 received standard intensive therapy of diabetic ketoacidosis. In group 2, an intensive therapy for neuroprotection by actovegin was added. In group 3, patients received reamberin on the background of standard therapy. In group 4, the neuroprotective therapy using actovegin and reamberin was combined. The mental status was estimated upon recovery from coma, on 5th and 28th days from the beginning of treatment, by taking into consideration cognitive functions such as attention, memory, mentality. The results showed that the use of neuroprotective drugs, including the combination of actovegin and reamberin, allowed to restore the compensatory-adaptive reaction of patients to ketoacidotic crisis, accelerate the restoration of consciousness within 19.2 ± 3.8 h, restore the cognitive functions with exceeding norm for patients with diabetes mellitus in compensation stage and maintain their high level on 28th day after crisis.

Key words: Diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, cognitive functions, neuroprotection, actovegin, reamberin