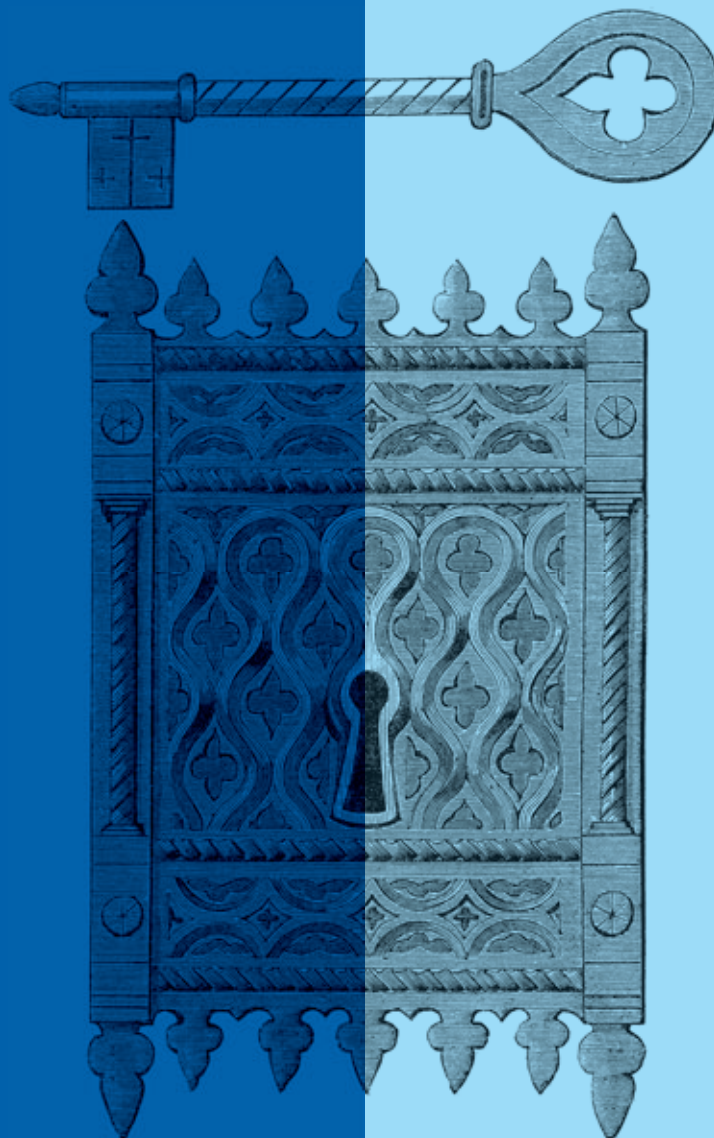


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

эндокринология №3, 2016



№

29

ТЕМА НОМЕРА

**Неврологические
осложнения
сахарного диабета**



umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Российский научный фонд и ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России приглашают вас принять участие в школе для молодых ученых при поддержке Российского научного фонда (РНФ) (15-15-30032)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ШКОЛА

ГЕНЕТИКА И ЭПИГЕНЕТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ГИПОФИЗА

9–10 ноября 2016 года
Москва

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Аденомы гипофиза: молекулярно-генетические исследования, возможности клеточных технологий в их лечении, аденома гипофиза и МЭН-синдром, роль микроРНК в развитии опухолей гипофиза
- Норма и патология секреции гормона роста. Клинические и генетические характеристики гигантизма
- Гиперпролактинемия
- Болезнь Иценко – Кушинга
- Редкие формы гипопитуитаризма у взрослых
- Диагностика и дифференциальная диагностика опухолей гипофиза: МРТ гипоталамо-гипофизарной области, гистологические и иммуногистохимические методы
- Сложные случаи в диагностике и лечении при гиперкортицизме и акромегалии

ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ:

9–10 ноября 2016 г.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

АДРЕС:

г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, корп. 3, информационно-образовательный центр

WWW.ENDOCRINCENTR.RU

Эффективная
фармакотерапия. 29/2016.
Эндокринология. № 3

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор выпуска

О.С. ЛЕВИН

Редакционный совет направления «Эндокринология»

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ,

Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,

В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, О.М. ЛЕСНЯК,

Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,

В.А. ПЕТЕРКОВА, Н.А. ПЕТУНИНА,

О.М. СМЕРНОВА, В.П. СМЕТНИК,

В.А. ТЕРЕЩЕНКО, М.В. ШЕСТАКОВА, Ю.Ш. ХАЛИМОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта

«Эндокринология»

Г. МАНУКЯН (g.manukyan@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 17 500 экз.

Выходит 8 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала

на сайте www.umedp.ru

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.umedp.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор О.С. ЛЕВИН: «Лечение неврологических осложнений сахарного диабета нужно рассматривать как сложную междисциплинарную проблему, решение которой требует сотрудничества неврологов, эндокринологов, терапевтов, кардиологов и хирургов»

4

Тема номера: неврологические осложнения сахарного диабета

О.С. ЛЕВИН

Фокальные и мультифокальные периферические невропатии при сахарном диабете

6

О.А. ГАНЬКИНА, О.С. ЛЕВИН, Ф.Н. ИЛЬЯСОВА

Когнитивные нарушения у пациентов с метаболическим синдромом

16

Ф.Н. ИЛЬЯСОВА, О.С. ЛЕВИН

Влияние сахарного диабета на течение инсульта

24

О.С. ЛЕВИН, О.В. БАБКИНА

Cerebrum diabeticum: существует ли диабетическая энцефалопатия?

32

Е.Е. ВАСЕНИНА, О.С. ЛЕВИН

Когнитивные нарушения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

40

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor of the Issue

O.S. LEVIN

Editorial Council

M.B. ANTSEFEROV, I.A. BONDAR,

S.V. DOGADIN, G.R. GALSTYAN,

Yu.Sh. KHALIMOV, O.M. LESNYAK,

Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,

V.A. PETERKOVA, N.A. PETUNINA,

M.V. SHESTAKOVA, V.P. SMETNIK,

O.M. SMIRNOVA, V.A. TERESCHENKO,

V.S. ZADIONCHENKO

© Medforum Medical Information Agency

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

G. MANUKYAN

g.manukyan@medforum-agency.ru

Contents

People. Events. Date

- Professor O.S. LEVIN: 'Treatment of Neurological Complications Related to Diabetes Mellitus Should Be Considered as a Complex Interdisciplinary Problem, and Its Solution Requires Cooperation of Neurologists, Endocrinologists, General Practitioners, Cardiologists, and Surgeons' 4

Subject of Issue: Neurological Complications of Diabetes

- O.S. LEVIN
Focal and Multifocal Peripheral Neuropathy during Diabetes Mellitus 6
- O.A. GANKINA, O.S. LEVIN, F.N. ILYASOVA
Cognitive Impairment in Patients with Metabolic Syndrome 16
- F.N. ILYASOVA, O.S. LEVIN
The Influence of Diabetes Mellitus on the Course of Stroke 24
- O.S. LEVIN, O.V. BABKINA
Cerebrum Diabeticum: Does Diabetic Encephalopathy Exist? 32
- Ye.Ye. VASENINA, O.S. LEVIN
Cognitive Impairment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus 40

Четвертая международная научно-практическая конференция

КЛИНИЧЕСКАЯ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ И НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

neuro2016.onfd.ru

24 и 25 ноября 2016 года
Санкт-Петербург

СЕКЦИИ

- электромиография
- электроэнцефалография
- транскраниальная магнитная стимуляция
- вызванные потенциалы
- нейрореабилитация
- нейроофтальмология
- нейроортопедия
- биологическая обратная связь
- реабилитация в сестринском деле

МАСТЕР-КЛАССЫ

- электромиография
- транскраниальная магнитная стимуляция
- УЗИ нервов и мышц
- биологическая обратная связь
- акустические вызванные потенциалы

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ КОНФЕРЕНЦИИ

Лобзин Ю. В. – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки, академик РАН,
директор ФГБУ НИИДИ ФМБА России

Программа и регистрация на сайте neuro2016.onfd.ru

Санкт-Петербург, ул. Лодейнопольская, д. 5, «Петроконгресс»



Профессор О.С. ЛЕВИН: «Лечение неврологических осложнений сахарного диабета нужно рассматривать как сложную междисциплинарную проблему, решение которой требует сотрудничества неврологов, эндокринологов, терапевтов, кардиологов и хирургов»

Сегодня в нашей стране большое внимание уделяется проблеме сахарного диабета и его осложнений, особое место среди которых занимает диабетическая полиневропатия. Заболевание оказывает существенное влияние на качество и продолжительность жизни пациентов. На вопросы корреспондента о современных методах диагностики и терапии диабетической полиневропатии и других неврологических нарушений у больных сахарным диабетом отвечает заведующий кафедрой неврологии ГБОУ ДПО РМАПО, член правления Всероссийского общества неврологов, д.м.н., профессор Олег Семенович ЛЕВИН.



– Олег Семенович, чем обусловлена актуальность проблемы диагностики и лечения неврологических осложнений сахарного диабета?

– На сегодняшний день во всем мире неуклонно растет число пациентов, страдающих сахарным диабетом. Сахарный диабет становится причиной широкого спектра осложнений, которые существенно снижают качество жизни больных, приводят к ранней инвалидизации и смерти.

К наиболее частым осложнениям сахарного диабета относится клиническое или субклиническое поражение периферических нервов – диабетическая полиневропатия. На фоне диабетической невропатии и других осложнений развивается комплекс анатомо-функциональных изменений, получивший название диабетической стопы. Последняя нередко приводит к ампутации конечностей. Поэтому проблема диагностики и лечения диабетической полиневропатии исключительно актуальна как для неврологов, так и для эндокринологов.

– Каковы главные механизмы патогенеза диабетической полиневропатии?

– Важную роль в патогенезе заболевания играет гипергликемия, в условиях которой активизируется каскад метаболических нарушений: активация альтернативных путей распада глюкозы, окислительный стресс и угнетение процессов обмена энергии в нервных тканях. Как следствие, неуклонно прогрессирующее поражение тонких и толстых волокон.

– Какие клинические признаки должны насторожить врача и какие диагностические критерии позволяют поставить диагноз «диабетическая полиневропатия»?

– Особое коварство данного состояния заключается в том, что на ранних стадиях пациент не предъявляет никаких жалоб. В то же время провести адекватную коррекцию проявлений невропатии можно только в случае ранней ее диагностики. Поэтому одна из приоритетных задач врача – своевременно выявить признаки поражения периферической нервной системы у пациентов, которым уже поставлен диагноз «сахарный диабет».

Необходимо помнить, что диабетическая полиневропатия может начинаться как сенсорное или вегетативное расстройство. Первыми клиническими признаками могут быть уменьшение тактильной, вибрационной, болевой чувствительности на стопах и голенях, снижение сухожильных рефлексов, вегетативные нарушения. При ранней диагностике полиневропатии у больных сахарным диабетом независимо от наличия или отсутствия характерных жалоб необходимо исследовать тактильную чувствительность с помощью монофиламента и градуированного камертона. Снижение чувствительности свидетельствует о риске развития диабетической стопы.

– Какие методы диагностики позволяют выявить кардиоваскулярную диабетическую невропатию?



Актуальное интервью

Эндокринология

– Наиболее чувствительным и простым тестом для выявления нарушений вегетативной иннервации внутренних органов считается исследование дыхательной аритмии. Во время проведения исследования анализируется изменение частоты сердечных сокращений при медленном глубоком дыхании. В норме разница между максимальной (вдох) и минимальной (выдох) частотами сердечных сокращений должна составлять не менее 10 ударов в минуту.

С целью скрининга тесты на раннее выявление невропатий рекомендуется проводить у больных сахарным диабетом каждый год.

– **Расскажите о подходах к терапии диабетической полиневропатии.**

– Лечение пациентов с диабетической полиневропатией предполагает комплексный подход, включающий контроль уровня глюкозы, патогенетическую, симптоматическую терапию.

При сахарном диабете 1 типа контроль уровня гликемии позволяет не только стабилизировать состояние периферической нервной системы, но и добиться регресса симптомов заболевания. При сахарном диабете 2 типа ситуация менее определенная. Гликемический контроль у таких пациентов в лучшем случае способствует стабилизации состояния.

Для восстановления функции пораженных нервов используют антиоксиданты (альфа-липоевую кислоту), витамины группы В (тиамин), препараты, которые корректируют инсулинорезистентность. Подтвердить эффективность применения ингибиторов альдозоредуктазы, протеинкиназы, ангиотензинпревращающего фермента, а также нейротрофических средств, потенциально способных сдерживать развитие диабетической невропатии, в клинических испытаниях пока не удалось. Важную роль играет симптоматическая терапия, прежде всего болевого синдрома, вегетативной недостаточности.

– **Возможна ли профилактика диабетической полиневропатии у больных сахарным диабетом?**

– Несомненно. Профилактические мероприятия должны начинаться как можно раньше. Это комплекс мер, направленных на общее оздоровление организма: контроль уровня глюкозы в крови, сердечно-сосудистых факторов риска, артериальной гипертензии, правильная и своевременная коррекция дислипидемии, массы тела, метаболического синдрома.

Особая роль в профилактике заболевания отводится школам сахарного диабета. Их целью является повышение информированности пациентов в вопросах самоконтроля диабета и контроля факторов риска его осложнений.

– **Олег Семенович, на Ваш взгляд, необходимы ли изменения в системе образования врачей для улучшения качества диагностики и лечения больных сахарным диабетом с неврологическими осложнениями и какие?**

– Лечение неврологических осложнений сахарного диабета нужно рассматривать как сложную междисциплинарную проблему, которая требует сотрудничества врачей разных специальностей: неврологов, эндокринологов, терапевтов, кардиологов и хирургов. На сегодняшний день в нашей стране есть специалисты неврологи и эндокринологи, которые занимаются проблемой неврологических осложнений сахарного диабета, но их недостаточно.

Поскольку число больных продолжает расти, необходимо усиление взаимодействия врачей, повышение уровня их профессиональных знаний не только в своей, но и смежной специальности.

Безусловно, следует повышать образовательный уровень в области неврологии и эндокринологии врачей общей практики, потому что от них в большей степени зависит судьба пациента.

– **Какие направления научно-исследовательской работы в области совершенствования методов лечения различных форм диабетической невропатии считаются наиболее перспективными?**

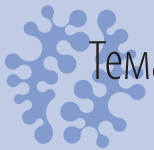
– На мой взгляд, наиболее перспективным является исследование этиопатогенеза разных форм диабетической невропатии. Оно будет способствовать созданию новых методов лечения, а также определению факторов риска развития неврологических осложнений сахарного диабета. Работы в этой области также могут содействовать появлению новых стандартов профилактики и лечения диабетических невропатий.

Еще одним перспективным направлением считаю генетические исследования сахарного диабета. В настоящее время роль генетических факторов в развитии заболевания и его осложнений доказана. Дальнейшие генетические исследования позволят приблизиться к идентификации генов, предрасполагающих к развитию осложнений, и разработать эффективные методы прогнозирования течения заболевания и профилактики развития его осложнений.

– **Какие меры сейчас принимаются в мире для улучшения оказания медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом?**

– Тема профилактики, диагностики и лечения сахарного диабета и его осложнений сегодня привлекает внимание большого числа специалистов в разных странах. Разрабатываются программы, предусматривающие раннюю диагностику заболевания, инновационные методы его профилактики и лечения, проводятся клинические исследования.

Будем надеяться, что в недалеком будущем в клинической практике появятся новые эффективные методы ранней диагностики и терапии сахарного диабета, которые позволят своевременно предупреждать развитие и прогрессирование осложнений, в том числе поражение центральной и периферической нервной системы. ☼



Российская
медицинская академия
последипломного
образования

Фокальные и мультифокальные периферические невропатии при сахарном диабете

О.С. Левин

Адрес для переписки: Олег Семенович Левин, oslevin@mail.ru

Поражения периферической нервной системы относятся к наиболее частым осложнениям сахарного диабета (СД), наряду с поражением глаз и почек. Большинство случаев поражения периферической нервной системы при СД составляет полиневропатия, характеризующаяся диффузным симметричным поражением нервных волокон. К диагностике и лечению полиневропатии обычно привлечено основное внимание неврологов и эндокринологов, оказывающих помощь пациентам с СД. Между тем фокальные и мультифокальные формы поражения периферической нервной системы (радикулопатии и радикулоплексопатии, множественные и изолированные мононевропатии) хотя и встречаются реже, протекают более остро, драматично и зачастую вызывают сложные проблемы в диагностике и лечении. В их развитии ключевую роль играет сосудистый механизм, тогда как метаболические нарушения имеют более важное значение в формировании медленно прогрессирующих полиневропатий. Поскольку в развитии фокальных и мультифокальных форм диабетической невропатии решающее значение имеет диабетическая микроангиопатия, важным направлением в их терапии может считаться применение препаратов с вазомоторным действием (прежде всего пентоксифиллина), которые способны предотвращать или корригировать дисфункцию нервных волокон за счет улучшения перфузии и оксигенации нервной ткани.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая невропатия, фокальная невропатия, диабетическая радикулоплексопатия, пентоксифиллин

СД варьирует в широких пределах – от 10 до 90% в зависимости от методологии исследования и применяемых критериев диагностики. В среднем она составляет около 25%, при углубленном неврологическом исследовании возрастает до 50%, а при применении электрофизиологических методов исследования, исследовании вегетативных функций и количественной оценке чувствительности – до 90%. У 5–10% пациентов неврологические нарушения являются первыми симптомами заболевания и позволяют в последующем диагностировать СД [1–3]. Большинство случаев поражения периферической нервной системы при СД составляет полиневропатия, характеризующаяся системным избирательным поражением нервных волокон. К диагностике и лечению полиневропатии обычно привлечено основное внимание неврологов и эндокринологов, оказывающих помощь пациентам с СД. Между тем другие фокальные и мультифокальные формы поражения периферической нервной системы хотя и встречаются реже, протекают более драматично и зачастую вызывают проблемы в диагностике и лечении. Во многом это объясняется тем, что фокальные и мультифокальные невропа-

Поражения периферической нервной системы относятся к наиболее частым осложнениям сахарного диабета (СД), наряду с поражением глаз и почек. По данным различных исследований, частота периферических невропатий среди больных



тии возникают на ранней стадии СД, когда основной диагноз еще не поставлен [1, 4, 5].

Классификация диабетической невропатии

Варианты диабетической невропатии различаются по клинике, патогенезу, гистологическим изменениям, течению, реакции на лечение, прогнозу (см. таблицу). Как и другие заболевания периферической нервной системы, диабетические невропатии условно могут быть разделены [1, 6]:

- ✓ на фокальные (мононевропатии, радикулопатии, плексопатии);
- ✓ множественные, или мультифокальные (радикулоплексопатии, множественные невропатии, множественные радикулопатии);
- ✓ диффузные (полиневропатии).

Полиневропатия – наиболее частая форма поражения периферической нервной системы при СД, которая характеризуется диффузным поражением нервных волокон, вовлекающим их независимо от того, в состав какого нерва они структурно входят, и проявляющимся относительно симметричной симптоматикой. Особенностью СД является комбинация различных форм поражения периферической нервной системы, поэтому выделить чистые формы представляется возможным далеко не всегда [1, 7].

По течению диабетические невропатии можно разделить на острые (краниальные и другие мононевропатии, радикулопатии, радикулоплексопатия, острая сенсорная полиневропатия и др.) и хронические (дистальная сенсомоторная и вегетативная полиневропатии, туннельные невропатии и т.д.). Первые часто бывают обратимыми, могут развиваться на любой стадии диабета, в том числе на ранней, а их тяжесть плохо коррелирует с уровнем гипергликемии. Невропатии с грубым дефектом могут развиваться даже на фоне умеренной гипергликемии. Они чаще возникают у пациентов с СД 2 типа, особенно у мужчин среднего и пожилого возраста, и могут не сопровождаться другими ос-

Таблица. Формы диабетической невропатии

Течение	Симметричные	Асимметричные
Острые/обратимые	Транзиторная гипергликемическая полиневропатия Острая сенсорная полиневропатия Проксимальная моторная невропатия	Радикулоплексопатия Множественная мононевропатия Краниальные невропатии
Хронические/прогрессирующие	Дистальная сенсомоторная полиневропатия Вегетативная полиневропатия	–

ложнениями СД. Вторые наблюдаются более часто и, как правило, возникают у лиц, длительно страдающих СД и имеющих другие его осложнения. Они примерно с одинаковой частотой наблюдаются у пациентов с СД 1 и 2 типов, у мужчин и женщин. Их тяжесть в большей степени соответствует уровню и длительности гипергликемии.

По распределению симптомов невропатии могут быть разделены на симметричные и асимметричные. По определению только первые могут быть формально отнесены к полиневропатиям и в данной статье не рассматриваются.

Асимметричные формы связаны с фокальным и мультифокальным поражением периферической нервной системы.

Весьма вероятно, что в основе различных вариантов диабетической невропатии могут лежать неодинаковые механизмы. В частности, при остро развивающихся асимметричных невропатиях ключевую роль играет сосудистый механизм, тогда как метаболические нарушения имеют более важное значение в развитии медленно прогрессирующих симметричных полиневропатий.

Диабетическая радикулоплексопатия

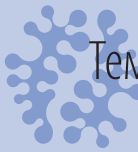
Диабетическая радикулоплексопатия характеризуется мультифокальным поражением корешков, спинномозговых нервов и сплетений преимущественно на пояснично-крестцовом уровне (диабетическая пояснично-крестцовая радикулоплексопатия – ДПКРП). В прошлом для ДПКРП исполь-

зовали термины «диабетическая моторная невропатия», «диабетическая амиотрофия», «синдром Брунса – Гарланда», «проксимальная диабетическая невропатия», «диабетическая полирадикулопатия» и т.д.

Клинически ДПКРП проявляется двумя формами, различия между которыми весьма условны: асимметричной, как правило с более быстрым развитием, и симметричной – с более медленным развитием и преимущественным поражением дистальных участков проксимальных моторных ветвей. Хотя асимметричную форму чаще связывают с ишемическим повреждением нервных волокон вследствие микроангиопатии, а симметричную – с метаболическим поражением, по-видимому, они образуют единый спектр и имеют общие механизмы патогенеза. Одним из полюсов этого спектра можно считать односторонние радикулопатии, которые рассмотрены ниже [3, 6, 8].

В последние годы накапливаются данные о том, что в части случаев ДПКРП обусловлена аутоиммунным микроваскулитом, который вызывает ишемию нервных стволов с развитием аксональной дегенерации и сегментарной демиелинизации, в связи с чем предпринимаются попытки ее лечения иммуномодулирующими средствами [3]. Распространенность ДПКРП неизвестна, однако, по некоторым данным, она развивается примерно у 1% больных СД. ДПКРП может быть первым проявлением диабета, но чаще возникает при длительном его течении. Несмотря на то что ДПКРП часто вызывает

эндокринология



тяжелые неврологические расстройства, она тем не менее имеет благоприятный прогноз – в течение нескольких месяцев (иногда одного-двух лет) у подавляющего большинства больных происходит спонтанное восстановление.

Асимметричная форма ДПКРП (асимметричная проксимальная моторная полиневропатия, диабетическая амиотрофия второго типа) преимущественно характеризуется мультифокальным повреждением верхнепоясничных корешков и/или поясничного сплетения.

Первым проявлением обычно бывает интенсивный болевой синдром, преимущественно по передней поверхности бедра, в пояснице, иногда ягодице, который часто ошибочно принимается за вертеброгенную люмбаго-ишиалгию. Однако в отличие от вертеброгенной боли пациенты с диабетической невропатией, чтобы приглушить боль, которая часто усиливается ночью, вынуждены вставать с постели и ходить по комнате. В отличие от дистальной полиневропатии больные часто могут назвать день, когда у них развилось заболевание. Боль может быть различного характера: простреливающая или пронизывающая, жгучая, глубинная, мозжащая и т.д. Иногда боль бывает столь сильной, что требует введения наркотических анальгетиков. Вслед за болевым синдромом в течение нескольких дней или недель развиваются слабость и атрофия передних мышц бедра и мускулатуры тазового пояса, иногда с фасцикуляциями мышц. Из-за слабости мышц и боли у больных особенно затруднены вставание со стула и подъем по лестнице. Нарушения чувствительности обычно минимальны или отсутствуют. Иногда выявляются гипералгезия и механическая аллодиния, характеризующаяся тем, что тактильные раздражения ощущаются как болевые.

Нередко отмечается усиление или появление боли при разгибании тазобедренного сустава (положительный симптом Вассермана).

Первоначально односторонняя, симптоматика со временем становится более распространенной и, как правило, переходит на другую сторону, оставаясь асимметричной. У части пациентов вовлекаются не только проксимальные, но и дистальные отделы конечностей. Иногда амиотрофия сопровождается необъяснимым снижением массы тела (на 10–50%) и диабетической кахексией. У таких больных часто подозревают злокачественные новообразования.

Осмотр выявляет слабость и атрофию передних мышц бедра, слабость сгибателей бедра (подвздошно-поясничной мышцы) и мышц, приводящих бедро. В то же время функция ягодичных мышц и задней группы мышц бедра остается относительно сохранной. Снижение чувствительности может быть выражено минимально. Коленный рефлекс обычно выпадает. Хотя функция разгибателей и сгибателей стоп часто остается сохранной и больные могут успешно ходить как на пятках, так и на носках, у многих больных одновременно отмечаются проявления дистальной симметричной полиневропатии.

Часто всего вовлекаются мышцы, иннервируемые бедренным и запирательным нервами, что указывает на поражение корешков L2–L4 или поясничного сплетения. Различить эти два состояния можно лишь с помощью электромиографии (ЭМГ), которая выявляет денервационные изменения в параспинальных мышцах только при радикулопатии, но не при плексопатии. У больных нередко отмечаются фасцикуляции мышц, как спонтанные, так и провоцируемые перкуссией. Изредка амиотрофия возникает в области верхних конечностей.

При стимуляции бедренного нерва выявляется уменьшение амплитуды М-ответа при неглубоком снижении скорости проведения по моторным волокнам, при игольчатой ЭМГ – признаки денервации и реиннервации в проксимальных и дистальных мышцах, свидетельствующие

об аксональном типе поражения. Тем не менее при исследовании биоптата промежуточного кожного нерва бедра и запирательного нерва иногда отмечаются признаки демиелинизации, а также воспалительная инфильтрация *vasa nervorum*. Иногда выявляется увеличение латенции F-волны. Анализ данных электронейромиографии может затрудняться и из-за наличия признаков сопутствующей дистальной сенсомоторной полиневропатии [4, 8]. При исследовании цереброспинальной жидкости может отмечаться повышение уровня белка, в некоторых случаях – минимальный лимфоцитарный плеоцитоз. Иногда выявляется увеличение скорости оседания эритроцитов. При проведении магнитно-резонансной томографии могут выявляться изменения интенсивности сигнала от пояснично-крестцовых корешков и сплетения.

Даже в тяжелых случаях, когда больные на некоторое время утрачивают способность к самостоятельному передвижению, прогноз относительно благоприятен. Боль обычно проходит в течение нескольких недель, но иногда длится шесть – девять месяцев. Парез и атрофия сохраняются в течение многих месяцев. Иногда восстановление занимает несколько лет, а у некоторых больных сохраняется резидуальный дефект. Восстановление коленного рефлекса происходит лишь у 50% больных. Дифференциальную диагностику приходится проводить с радикулопатиями и плексопатиями недиабетической природы (в частности, с гематомой или лимфомой ретроперитонеального пространства), со сдавлением конского хвоста (например, при травме или опухоли), стенозом поясничного позвоночного канала, а также с ишемией мышц бедра, возникающей иногда при тяжелом СД и проявляющейся острой болью, локальной болезненностью и отеком бедра. Особенно часто поражаются латеральная головка четырехглавой мышцы, отводящие мышцы и двуглавая мышца бедра.



Симметричная форма ДПКРП (симметричная проксимальная моторная полиневропатия, или диабетическая амиотрофия первого типа) встречается существенно реже, ее выделение в отдельную форму оспаривается многими авторами. Она характеризуется подостро, на протяжении нескольких недель или месяцев, нарастающей слабостью и атрофией проксимальных мышц ног (прежде всего четырехглавой мышцы бедра, подвздошно-поясничной мышцы и задних мышц бедра), иногда – мышц плечевого пояса и плеча. У некоторых больных возникает слабость в дистальных отделах конечностей. Как и при асимметричной форме, может отмечаться тяжелый болевой синдром, однако нарушения чувствительности выражены минимально или отсутствуют. Сухожильные и периостальные рефлексы выпадают. Электрофизиологически выявляются признаки как сегментарной демиелинизации, так и аксонопатии. При исследовании цереброспинальной жидкости обычно выявляется умеренное повышение уровня белка – до 1 г/л. На фоне нормогликемии обычно наблюдается хорошее восстановление в течение нескольких месяцев, однако иногда оно бывает неполным.

Данное состояние иногда ошибочно принимают за первичное мышечное поражение или миелопатию. Избежать ошибки помогают тщательный осмотр, выявляющий нарушение чувствительности и выпадение рефлексов на верхних и нижних конечностях, отсутствие проводниковых нарушений, данные электронейромиографии, а также исследование активности креатинфосфокиназы, повышение которой характерно для многих миопатий.

Другие варианты фокальной диабетической невропатии

Диабетическая радикулопатия близка к описанной выше радикулоплексопатии и некоторыми авторами рассматривается как ее разновидность. Радикулопатия

чаще всего вовлекает грудные, поясничные и крестцовые, реже шейные корешки. Обычно она сопровождается болью и потерей чувствительности, гиперестезией или аллодинией в соответствующей зоне иннервации. В результате поражения нижнегрудных (D6–D12) корешков развивается так называемая торакоабдоминальная радикулоневропатия. Клинически обычно выявляется поражение одного-двух смежных корешков. Иногда симптоматика бывает двусторонней и сопровождается признаками поражения верхнепоясничных корешков.

Характерна интенсивная опоясывающая боль в средней или нижней части грудной клетки, иррадирующая в верхние или средние отделы живота, которую нередко ошибочно принимают за проявление патологии органов брюшной полости, сердца, плевры. Иногда таких больных даже подвергают операции (особенно часто холецистэктомии). Вследствие тактильной аллодинии малейшее соприкосновение с одеждой или постельным бельем может усиливать боль.

При исследовании выявляется гипестезия или гиперестезия в соответствующих дерматомах. Одновременно страдают и двигательные волокна, но их поражение чаще остается субклиническим. При вовлечении нескольких смежных корешков, иннервирующих мышцы стенки живота, возможно формирование абдоминальной грыжи. Клинически состояние напоминает опоясывающий герпес до появления высыпаний.

Денервация параспинальных мышц при ЭМГ свидетельствует о поражении корешка или спинномозгового нерва. Боль обычно проходит в течение нескольких дней, тогда как нарушение чувствительности регрессирует в течение четырех – шести недель.

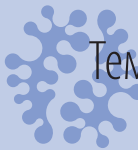
Радикулопатии возникают преимущественно у пожилых больных СД 2 типа и реже при продолжительном СД 1 типа. Быстрое развитие симптомов часто наводит на мысль об остром тора-

Радикулопатии возникают преимущественно у пожилых больных СД 2 типа и реже при продолжительном СД 1 типа. Быстрое развитие симптомов часто наводит на мысль об остром торакальном или абдоминальном заболевании, что заставляет врачей проводить ряд диагностических процедур, оказывающихся тщетными (следует отметить, что боль при инфаркте миокарда может отсутствовать при развитии вегетативной невропатии)

кальном или абдоминальном заболевании, что заставляет врачей проводить ряд диагностических процедур, оказывающихся тщетными (следует отметить, что боль при инфаркте миокарда может отсутствовать при развитии вегетативной невропатии) [9].

Радикулопатия проявляется строго унилатеральными симптомами и часто сопровождается признаками легкой полиневропатии. Разрешение симптомов происходит самое большее в течение трех месяцев.

Мононевропатии чаще всего представлены компрессионными (туннельными), реже некомпрессионными невропатиями, которые, как правило, возникают на фоне полиневропатии и бывают двусторонними. Особенно часто выявляется компрессия срединного нерва в области запястного канала и локтевого нерва в области локтя. Выраженные нарушения чувствительности или амиотрофии в области кисти у больных с минимальным вовлечением ног обычно обусловлены именно синдромом запястного канала. На ногах чаще поражаются большеберцовый, бедренный нервы, латеральный кожный нерв бедра, малоберцовый нерв. Поражение нервов сопровождается интенсивной болью. Соответствия между их возникновением, состоянием углеводного обмена и проводи-



мой антидиабетической терапией не выявляется [10].

Краниальная невропатия особенно часто вовлекает глазодвигательный (III) нерв, реже – отводящий (VI), очень редко – блоковый (IV) (острая диабетическая офтальмоплегия). Обычно поражаются лица старше 50 лет. Поражение нервов обычно имеет ишемическую природу. Заболевание начинается остро с односторонней интенсивной, иногда плохо переносимой боли в периорбитальной области, которая опережает появления слабости на несколько дней. При осмотре наблюдается ограничение подвижности глазного яблока при сохраненных зрачковых реакциях. Это объясняется тем, что при ишемии страдают центральные волокна нерва, тогда как парасимпатические волокна, расположенные по периферии, остаются сохраненными. При компрессии нерва, например аневризме задней соединительной артерии, первым симптомом обычно бывает расширение зрачка. Прогноз благоприятный – полное восстановление в течение трех – шести месяцев. Однако иногда процесс несколько затягивается. В отдельных случаях краниальные невропатии рецидивируют.

Множественная мононевропатия проявляется острым ишемическим поражением отдельных периферических нервов, одновременным или последовательным. Некоторые авторы предлагают не выделять данную форму как самостоятельную, а рассматривать ее как вариант радикулоплексопатии.

Патогенез диабетической невропатии

Любая форма диабетической невропатии в конечном итоге связана с гипергликемией. Ключевая роль гипергликемии подтверждается тем фактом, что развитие невропатии можно предотвратить, если поддерживать нормальный уровень глюкозы в крови в течение длительного времени. Однако при фокальной и мультифокальной невропатии патогенная роль ги-

пергликемии опосредована поражением микроваскулярного русла. Нервная ткань характеризуется высоким уровнем метаболизма, причем основным источником энергии является процесс окисления углеводов. Парадоксально, но избыток внутриклеточной глюкозы оказывает неблагоприятное воздействие на функцию нервов. В эксперименте показано, что при СД выработка энергии нейронами снижается на 20–30%.

Следствием повышенного содержания глюкозы в клетках является интенсификация неферментативного гликирования. Это ведет к быстрому накоплению в клетках токсичных конечных продуктов гликирования, которые могут играть важнейшую роль в развитии многих осложнений СД. Содержание конечных продуктов гликирования в нервных волокнах и *vasa nervorum* у больных СД 2 типа существенно выше нормы, более того – коррелирует с плотностью миелинизированных волокон в периферическом нерве. В эксперименте показано, что, воздействуя на специфические рецепторы, конечные продукты гликирования повышают продукцию моноцитами и эндотелиальными клетками цитокинов и адгезивных молекул. Диабетическая микроангиопатия, поражающая *vasa nervorum*, вызывает ишемическое повреждение и дегенерацию нервных волокон. Микроангиопатия при СД характеризуется повреждением эндотелиальных клеток за счет накопления гликогенсодержащих структур, дегенерацией перicytот (клеток, формирующих слой, наружный по отношению к эндотелию микрососудов, и, возможно, играющих роль в поддержании гематоневрального барьера), а также утолщением базальной мембраны, что приводит к сужению просвета капилляров и нарушает микроциркуляцию в пораженных областях. При биопсии нервов у больных СД выявляются утолщение стенок и изменение калибра капилляров, микротромбозы, частичная или полная закупорка капилляров.

Главным фактором, вызывающим повреждение сосудистых стенок, по-видимому, является гипергликемия, на фоне которой происходит увеличение поглощения глюкозы эндотелиоцитами.

Накопление конечных продуктов гликирования, продуктов воспаления, интенсификация перекисного окисления липидов могут быть основными факторами, приводящими к дисфункции эндотелия. О дисфункции эндотелиальных клеток свидетельствует повышение уровня эндотелина в плазме, что в свою очередь усугубляет поражение сосудистой стенки.

Дисфункция эндотелия приводит к снижению продукции NO, простагличина PGI₂ и увеличению содержания в плазме фактора Виллебранда. В результате могут повышаться свертывающая активность крови и уровень активации тромбоцитов.

Дисфункция тромбоцитов при СД выражается в повышении метаболизма арахидоновой кислоты и продукции тромбоксана, а также в снижении продукции NO. Таким образом, снижение продукции NO может быть результатом дисфункции как эндотелиальных клеток, так и тромбоцитов.

Ключевое значение в развитии диабетической невропатии имеют повышенная продукция свободных радикалов и истощение антиоксидантных механизмов с развитием окислительного стресса.

Предполагают, что определенную роль в развитии диабетической невропатии, особенно радикулоплексопатии и множественной мононевропатии, играют воспалительные аутоиммунные процессы. В частности, у больных диабетической радикулоплексопатией выявлялась повышенная продукция провоспалительных цитокинов, а при исследовании биоптата нервов – признаки васкулита.

Лечение диабетической невропатии

Диабетическую невропатию проще предупреждать, чем лечить. Хороший контроль СД позволяет существенно снизить риск ее



развития. В исследовании DCCT (1993), включавшем более тысячи больных СД 1 типа, было показано, что на фоне интенсивной инсулинотерапии частота развития невропатии и микроангиопатий через шесть с половиной лет была на 60% ниже, чем при традиционной терапии инсулином.

Аналогичные выводы были сделаны и в исследовании UKPDS, включавшем более 5000 больных СД 2 типа. Показано, что при проведении интенсивной терапии, при которой уровень глюкозы поддерживался на уровне ниже 6 ммоль/л, частота полиневропатии к концу девятого года исследования была на 16%, к концу пятнадцатого года – на 40% ниже, чем в группе пациентов, у которых концентрация глюкозы поддерживалась на более высоком уровне (≤ 15 ммоль/л).

Связь между улучшением контроля гипергликемии и более благоприятным течением невропатии особенно четко прослеживается у пациентов с СД 1 типа, в то же время у пациентов с СД 2 типа ситуация менее определенная. В нескольких исследованиях не удалось показать, что более интенсивная терапия СД 2 типа ускоряет регресс симптомов или хотя бы замедляет прогрессирование невропатии. Нет убедительных данных о том, что перевод больных СД 2 типа, страдающих диабетической невропатией, с пероральных противодиабетических препаратов на инсулин способствует стабилизации или улучшению их состояния. Тем не менее при развитии диабетической радикулоплексопатии (диабетической амиотрофии) на фоне плохо контролируемого СД 2 типа часто рекомендуют временно перейти на терапию инсулином.

В целом следует отметить, что оптимизация контроля гипергликемии – единственный известный метод предупреждения развития диабетической невропатии и главная составляющая ее лечения, но, к сожалению, она не решает всех проблем, связанных с этим осложнением СД [9, 11–13]. Таким об-

разом, сохраняется потребность в лекарственных средствах, воздействующих на различные звенья патогенеза диабетической невропатии.

Применение препаратов нейрометаболического действия

Для лечения диабетической невропатии в разные годы были предложены различные средства нейрометаболического действия, однако в клинической практике наиболее широкое распространение получили препараты жирорастворимых производных тиамин и тиоктовой кислоты.

Механизм действия тиамина при диабетической невропатии может быть связан прежде всего с его способностью тормозить гликолиз, образование лактата и конечных продуктов гликирования. Благодаря этому ослабляется токсический эффект гипергликемии. Тормозя гликирование белков, тиамин и его активный метаболит – тиаминпирофосфат могут препятствовать развитию невропатии у больных СД и способствовать регрессу поражения нервных волокон.

Бенфотиамин создает более высокую концентрацию тиамина в крови, чем традиционные препараты, причем после его приема достаточно высокая концентрация поддерживается в течение более длительного времени [14]. Кроме того, бенфотиамин значительно лучше проникает через гематоневральный барьер и создает более высокую концентрацию внутри нервного волокна. Применение бенфотиамина может способствовать регрессу болевого синдрома, нарушений чувствительности, вегетативных проявлений невропатий. Бенфотиамин назначается в виде монотерапии или в комбинации с другими витаминами группы В.

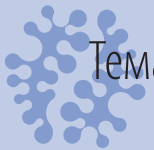
Благоприятное влияние тиоктовой кислоты на микроциркуляцию у больных диабетической полиневропатией доказано с помощью видеокапилляроскопии. Клиническая эффективность тиоктовой кислоты при диабетической

невропатии подтверждена результатами нескольких рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований. Применение препаратов тиоктовой кислоты позволяет уменьшить как субъективные, так и объективные проявления диабетической невропатии, болевой синдром, улучшает чувствительность [13, 15]. При выраженных симптомах полиневропатии тиоктовую кислоту первоначально назначают внутривенно в дозе 600 мг ежедневно в течение 10–15 дней. В наиболее тяжелых случаях внутривенные инфузии проводят более длительно – до трех-четырех недель. Следует иметь в виду, что тиоктовая кислота – фоточувствительное соединение, поэтому разведенный препарат должен быть защищен от света во время инфузии.

По окончании курса внутривенных инфузий препарат назначают перорально по 600 мг один раз в сутки натощак, обычно за 30–45 минут до завтрака. Лечение проводят курсами – один-два месяца с перерывом три месяца.

При ДПКРП, в основе которой может лежать аутоиммунный васкулит, имеется положительный опыт применения глюкокортикостероидов и иммуноглобулина (внутривенно) [3, 4, 8]. Глюкокортикостероиды обычно применяют коротким курсом. В тяжелых случаях с выраженным болевым синдромом используют высокие дозы метилпреднизолона (500 мг внутривенно капельно в течение трех – пяти дней). В период лечения глюкокортикостероидами следует тщательно контролировать уровень глюкозы в крови и своевременно корректировать дозу инсулина или пероральных противодиабетических препаратов. Пациентам с СД не рекомендуется назначать глюкокортикостероиды через день во избежание резких колебаний уровня глюкозы в крови.

При применении иммуноглобулина (0,5 г/кг/сут в течение четырех дней) следует учитывать повышенный риск развития при



Поскольку в развитии фокальных и мультифокальных форм диабетической невропатии решающее значение имеет диабетическая микроангиопатия, поражающая *vasa nervorum* и приводящая к снижению кровотока, важным направлением терапии может стать применение препаратов с вазомоторным действием, которые в этом случае потенциально способны предотвращать или корректировать дисфункцию нервных волокон вследствие улучшения перфузии и оксигенации нервной ткани

СД острого тубулярного некроза с развитием почечной недостаточности. Для поддержания эффекта после первого курса лечения может потребоваться повторное ежемесячное внутривенное введение иммуноглобулина (0,5 г/кг). При плазмаферезе у пациентов с подтвержденной или подозреваемой вегетативной невропатией риск весьма серьезных побочных эффектов не уравнивается относительно скромными клиническими достижениями.

Применение пентоксифиллина при диабетической невропатии

Поскольку в развитии фокальных и мультифокальных форм диабетической невропатии решающее значение имеет диабетическая микроангиопатия, поражающая *vasa nervorum* и приводящая к снижению кровотока (нейроваскулярная недостаточность с явлениями эндоневральной гипоксии), важным направлением терапии может стать применение препаратов с вазомоторным действием, которые в этом случае потенциально способны предотвращать или корректировать дисфункцию нервных волокон вследствие улучшения перфузии и оксигенации нервной ткани.

Наиболее убедительные преклинические предпосылки и резуль-

таты клинических испытаний имеет применение пентоксифиллина. Пентоксифиллин – производное метилксантина – обладает широким спектром клинко-фармакологических эффектов. Как показывают клинические и экспериментальные данные, пентоксифиллин улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови. По фармакологическому действию он относится к неселективным ингибиторам фосфодиэстеразы и может вызывать вазодилатацию как за счет эндотелийзависимого, так и за счет эндотелийнезависимого механизма. Кроме того, пентоксифиллин тормозит продукцию фактора активации тромбоцитов, снижая их способность к агрегации, повышает эластичность (деформируемость) мембраны эритроцитов и (что может быть особенно важным) тормозит продукцию воспалительных цитокинов, особенно фактора некроза опухоли альфа [3].

Показано, что диабетическая невропатия сопряжена с повышением уровня циркулирующего фактора некроза опухоли альфа. Фактор некроза опухоли альфа нарушает кровоснабжение нервных волокон, в том числе за счет активации протеинкиназы C и стимуляции нуклеарного фактора каппа B в эндотелиальных клетках. В результате усиливается синтез эндотелина 1, снижается продукция NO и изменяется экспрессия молекул адгезии. Пентоксифиллин блокирует этот механизм, нарушающий микроциркуляцию в *vasa nervorum*.

Пентоксифиллин обладает антиоксидантным действием – уже упоминалась роль окислительного стресса при СД, способствующего развитию эндотелиальной дисфункции и эндоваскулярного дефицита.

Снижение агрегации тромбоцитов под действием пентоксифиллина, вероятно, зависит от торможения фосфодиэстеразы тромбоцитов и повышения в них уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Это снижает продукцию тромбоксана, что само по себе, как показывают экспериментальные

данные, способствует повышению проводимости по двигательным волокнам при диабетической невропатии.

Усиление проводимости и кровотока в нервных волокнах с помощью пентоксифиллина может блокироваться ингибиторами циклооксигеназы, но не ингибитором синтетазы NO. Это свидетельствует о том, что позитивное действие пентоксифиллина на кровоток в сосудах нервов и нервную проводимость может опосредоваться повышением уровня простагличина [1, 5].

Простагличин способствует дилатации сосудов за счет расслабления гладких мышц через цАМФ-зависимый механизм. Таким образом, основное действие пентоксифиллина может быть связано с торможением фосфодиэстеразы, вызывающим повышение уровня цАМФ и способствующим вазореклаксирующему действию эндогенного простагличина. Это позволяет частично компенсировать снижение уровня синтеза простагличина в сосудах нервных волокон и объясняет способность аналогов простагличина в эксперименте улучшать проводимость и кровоток нервных волокон. Повышение кровотока в нервных волокнах сопровождается относительным увеличением артериовенозного шунтирования, что находится в соответствии со способностью пентоксифиллина потенцировать действие простагличина. Действие пентоксифиллина может усиливаться гамма-линоленовой кислотой, также способствующей повышению синтеза простагличина.

Клинические наблюдения показывают, что пентоксифиллин способствует уменьшению как субъективных, так и объективных признаков невропатии и, как следствие, может применяться для лечения фокальных или мультифокальных форм диабетической невропатии.

Важно, что он также является препаратом выбора при перемежающейся хромоте у пациентов с атеросклерозом нижних конечностей, который нередко развивается у пациентов с СД.



Ясность мысли

Свобода движения

Используется при следующих заболеваниях:



Заболевания периферических артерий:

- атеросклеротического генеза («перемежающаяся хромота», диабетическая ангиопатия)
- трофические нарушения (в том числе трофические язвы голеней, гангрена)



Нарушения мозгового кровообращения:

- последствия церебрального атеросклероза (нарушение концентрации внимания, головокружение, ухудшения памяти)
- ишемические и постинсультные состояния



Дегенеративные изменения на фоне патологии сосудов внутреннего уха и снижения слуха



Нарушения кровообращения в сетчатке и сосудистой оболочке глаза



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Трентал:

ТРЕНТАЛ® МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Пентоксифиллин. **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО.** Пентоксифиллин. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ.** Таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, 100 мг. Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг. Концентрат для приготовления раствора для инфузий. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА.** Вазодилатирующее средство. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Оклюзионная болезнь периферических артерий атеросклеротического или диабетического генеза. Трофические нарушения. Нарушения мозгового кровообращения, ишемические и постинсультные состояния. Нарушения кровообращения в сетчатой и сосудистой оболочке глаза. Отосклероз, дегенеративные изменения на фоне патологии сосудов внутреннего уха и снижения слуха. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к пентоксифиллину, другим метилксантинам или к любому вспомогательному веществу препарата; массивные кровотечения; обширные кровоизлияния в сетчатую оболочку глаза; кровоизлияния в головной мозг; острый инфаркт миокарда; возраст до 18 лет; беременность; период грудного вскармливания; только для препарата Трентал® 100 мг: непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции. **БЕРЕМЕННОСТЬ.** Препарат Трентал® не рекомендуется к применению при беременности. **ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ.** При необходимости применения препарата следует прекратить грудное вскармливание. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Дозировка устанавливается врачом в соответствии с индивидуальными особенностями больного. Таблетки. Обычная доза составляет: одна таблетка Трентал® 100 мг 3 раза в сутки с последующим медленным повышением дозы до 200 мг 2–3 раза в сутки или одна таблетка Трентал® 400 мг 2–3 раза в сутки. Максимальная разовая доза – 400 мг. Максимальная суточная доза – 1200 мг. Препарат следует проглатывать целиком во время или сразу после приема пищи, запивая достаточным количеством воды. Концентрат для приготовления раствора для инфузий: обычная доза составляет от 100 мг до 600 мг препарата Трентал®, разведенного в 250 мл или 500 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида или раствора Рингера, 1 или 2 раза в сутки. Совместимость с другими инфузионными растворами должна тестироваться отдельно; использовать можно только прозрачные растворы. 100 мг препарата

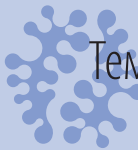
Трентал® должны вводиться по меньшей мере в течение 60 минут. Общая суточная доза препарата Трентал® не должна превышать 1200 мг. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Головная боль, головокружение, асептический менингит, судороги. Ажитация, нарушения сна, тревога. Тахикардия, аритмия, снижение артериального давления, стенокардия. «Приливы» крови к кожным покровам, кровотечения. Ксеростомия, анорексия, атония кишечника, чувство давления и переполнения в области желудка, тошнота, рвота, диарея, запор, гиперсаливация. Внутрипеченочный холестаз, повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы. Лейкопения/нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения, гипопфириногенемия. Нарушение зрения, скотома. Кожный зуд, эритема, крапивница, повышенная ломкость ногтей, отеки. Анафилактические/анафилактикоидные реакции, ангионевротический отек, анафилактический шок, бронхоспазм. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** Лечение симптоматическое. Особое внимание должно быть направлено на поддержание артериального давления и функции дыхания. При судорожных припадках вводят диазепам. Специфический антидот неизвестен. Только для концентрата для приготовления раствора для инфузий: при появлении первых признаков передозировки немедленно прекращают введение препарата. Обеспечивают более низкое положение головы и верхней части туловища. **ФОРМЫ ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, 100 мг: по 10 или 15 таблеток в блистер и ПВХ / алюминиевой фольги. Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг: по 10 таблеток в блистер и ПВХ/алюминиевой фольги. Концентрат для приготовления раствора для инфузий: по 5 мл в ампулы прозрачного, бесцветного стекла с точкой разлома. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** Хранить в недоступном для детей месте. Таблетки: в сухом месте при температуре не выше 25 °С. Концентрат: в защищенном от света месте при температуре от 8 °С до 25 °С. Срок годности всех лекарственных форм: 4 года. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА.** Отпускается по рецепту. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР.** П N014229/01-030216 (таблетки 100 мг), П N014747/01-290116 (таблетки 400 мг) и П N014229/02-030216 (концентрат для приготовления раствора для инфузий). С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

* Инструкция по медицинскому применению препарата Трентал®, Трентал® 400. Регистрационные удостоверения №: П N014229/01-030216 (таблетки 100 мг), П N014747/01-290116 (таблетки 400 мг) и П N014229/02-030216 (концентрат для приготовления раствора для инфузий).



Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi-aventis.ru

SARU.PEN.16.07.1126



В зависимости от клинической картины пентоксифиллин может назначаться как внутривенно капельно в дозе 100–200 мг в начале лечения, так и перорально в дозе 400 мг два-

три раза в сутки в течение 8–24 недель. Максимальная суточная доза препарата составляет 1200 мг. Сравнительные исследования продемонстрировали более высокую

эффективность и безопасность оригинального препарата пентоксифиллина (Трентал) по сравнению с таковыми шести его дженериков [16].

Литература

1. Левин О.С. Полиневропатия. М.: МИА, 2016.
2. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 3. P. 770–776.
3. Dyck P.J., Novell J.E., Dyck P.J. Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy // *Neurology*. 1999. Vol. 53. № 9. P. 2113–2121.
4. Dyck P.J.B. Diabetic radiculoplexus neuropathies // *Neurological therapeutics: principles and practice* / ed. by J.H. Noseworthy, 2003.
5. Flint H., Cotter M., Cameron N. Pentoxifylline effects on nerve conduction velocity and blood flow in diabetic rats // *Int. J. Exp. Diabetes Res.* 2000. Vol. 1. № 1. P. 49–58.
6. Trence D.L. Case study: peripheral neuropathy in diabetes: is it diabetic neuropathy? // *Clin. Diabetes*. 2002. Vol. 20. № 2. P. 103–104.
7. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia*. 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.
8. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. № 4. P. 956–962.
9. Sumner C.J., Sheth S., Griffin J.W. et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance // *Neurology*. 2003. Vol. 60. № 1. P. 108–111.
10. Parisi T.J., Mandrekar J., Dyck P.J., Klein C.J. Meralgia paresthetica: relation to obesity, advanced age, and diabetes mellitus // *Neurology*. 2011. Vol. 77. № 16. P. 1538–1542.
11. Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M. et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM complications study // *Diabetologia*. 1996. Vol. 39. № 11. P. 1377–1384.
12. Vinik A.I., Mehrabyan A. Diabetic neuropathies // *Med. Clin. North Am.* 2004. Vol. 88. № 4. P. 947–999.
13. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain: how far have we come? // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31. Suppl. 2. P. S255–S261.
14. Stracke H., Linemann A., Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1996. Vol. 104. № 4. P. 311–316.
15. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau R.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy // *Diabetes Care*. 1999. Vol. 22. № 8. P. 1296–1301.
16. Муравьев А.В., Буслаева В.С., Замышляев А.В. и др. Сравнение эффективности пентоксифиллинов разных фирм-производителей: степень изменения микроциркуляции эритроцитов // *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2013. № 1 (53). С. 38.

Focal and Multifocal Peripheral Neuropathy during Diabetes Mellitus

O.S. Levin

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Oleg Semyonovich Levin, oslevin@mail.ru

Injury of peripheral nervous system are considered as the most common complications of diabetes mellitus (DM) along with injury of eyes and kidneys. The majority of injuries in peripheral nervous system during DM are presented by polyneuropathy characterized by diffuse symmetric injury of nervous fibers. Main attention of neurologists and endocrinologists providing aid to patients with DM is usually attracted to diagnostics and treatment of polyneuropathy. In the meanwhile, focal and multifocal injuries of peripheral nervous system (radiculopathy and radiculoplexopathy, multiple and isolated mononeuropathy) are less common, although proceed more sharply, dramatically and often result in complex problems in diagnostics and treatment. A role in their development is played by vascular mechanism, whereas metabolic disturbances are more important in development of slowly progressive polyneuropathy. Because diabetic microangiopathy has a critical importance in development of focal and multifocal diabetic neuropathy, use of drugs with vasomotor action (primarily pentoxifylline) able to prevent or correct dysfunction of nervous fibers due to improving perfusion and oxygenation of nervous tissue is considered as an important therapeutic approach.

Key words: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, focal neuropathy, diabetic radiculoplexopathy, pentoxifylline

Главное медицинское управление
Управления делами Президента Российской Федерации
ФГБУ ДПО "Центральная государственная медицинская академия" УДП РФ

6 октября 2016, Москва

Ежегодная научно-практическая конференция

Персонализированный подход к лечению и профилактике социально значимых заболеваний в терапевтической и общей врачебной практике



Председатели конференции

Академик РАН **А. И. Мартынов** – президент Российского научного медицинского общества терапевтов;

Профессор **С. А. Чорбинская** – заведующая кафедрой семейной медицины с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ

В программе конференции:

- Новые терапевтические возможности в лечении сердечно-сосудистых заболеваний
- Современные алгоритмы диагностики и лечения сахарного диабета
- Остеопороз в клинической практике – междисциплинарный подход.
- НПВП-гастропатии. Факторы риска развития гастропатий, лечение и профилактика
- Рациональная антибактериальная терапия в общей врачебной практике
- Терапевтические возможности в диагностике и лечении неврологических заболеваний

Начало регистрации и работа выставки с 09.00

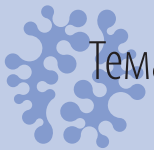
Начало научной программы конференции в 10.00

Место проведения

г. Москва, здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9

Регистрация и подробная информация

на сайте www.eecmedical.ru, по эл. почте: info@eecmedical.ru
или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29



Когнитивные нарушения у пациентов с метаболическим синдромом

О.А. Ганькина, О.С. Левин, Ф.Н. Ильясова

Адрес для переписки: Олег Семенович Левин, oslevin@mail.ru

Метаболический синдром – один из самых распространенных типов нарушений обмена веществ, встречающийся у 15–30% взрослых и характеризующийся сочетанием абдоминального ожирения с дислипидемией, артериальной гипертензией, гипергликемией. В развитии основных компонентов метаболического синдрома ключевую роль играет инсулинорезистентность. Тесная взаимосвязь метаболического синдрома с сердечно-сосудистой и неврологической патологией (в том числе сопровождающейся когнитивной дисфункцией) определяет важность его своевременной диагностики и терапии. Неблагоприятное влияние на деятельность мозга могут оказывать все основные клинические составляющие метаболического синдрома, прежде всего артериальная гипертензия, ожирение и гипергликемия, и особенно их комбинация. Основные направления лечения метаболического синдрома включают меры по снижению массы тела, в том числе повышение физической активности, прием препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину, гиполипидемических и антигипертензивных средств. Обсуждаются возможности современных пептидергических средств в коррекции когнитивной дисфункции у пациентов с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: метаболический синдром, когнитивные нарушения, деменция, Ноопепт

Одним из самых распространенных нарушений обмена веществ является метаболический синдром. Среди взрослых его частота, по данным разных авторов, составляет 15–30%. В ближайшие 20 лет ожидается увеличение числа таких пациентов на 50%. Тесная взаимосвязь метаболического синдрома с сердечно-сосудистой и неврологической патологией определяет важность своевременной диагностики и терапии имеющих нарушения.

Метаболический синдром

Метаболический синдром характеризуется сочетанием абдоминального (висцерального) ожирения с дислипидемией (высоким уровнем триглицеридов при относительно низком уровне липопротеинов высокой плотности), артериальной гипертензией, гипергликемией вследствие нарушения толерантности к глюкозе или сахарного диабета (СД) 2 типа. Метаболический синдром принято диагностировать при наличии трех и более из пяти критериев NCEP-ATP III (National

Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel) (см. таблицу). Согласно данным критериям метаболический синдром может быть констатирован у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и дислипидемией даже в отсутствие признаков СД и артериальной гипертензии [1–4].

Примерно 40% лиц старше 50 лет имеют признаки метаболического синдрома, который является одним из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний.

G.M. Reaven (1988), назвавший данное состояние «синдромом X», первым указал на ключевую роль инсулинорезистентности в развитии основных компонентов метаболического синдрома [5]. Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину приводит к увеличению продукции инсулина и повышению уровня глюкозы в крови, периферических тканях и центральной нервной системе. Первоначально инсулинорезистентность проявляется лишь как нарушение толерантности к глюкозе, поскольку поджелудочная железа в состоянии вырабатывать достаточно инсулина, чтобы поддерживать уровень глюкозы ниже критического уровня, позволяющего диагностировать СД. Со временем секреция инсулина снижается, хотя его повышенный уровень в крови может сохраняться за счет уменьшения метаболизма. В результате уровень глюкозы в крови растет и со временем превышает порог, поз-



воляющий диагностировать СД 2 типа [6, 7].

Непосредственные причины инсулинорезистентности остаются понятными. Некоторое значение, по-видимому, имеет наследственная предрасположенность [2].

Однако основным фактором развития метаболического синдрома считается висцеральное ожирение вследствие гиподинамии и несбалансированного питания. Вырабатываемые жировыми клетками соединения (прежде всего фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)) не только способны блокировать инсулиновые рецепторы, вызывая инсулинорезистентность, но и приводят к развитию системного воспалительного процесса. Длительная периферическая гиперинсулинемия приводит к уменьшению транспорта инсулина через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), результатом является снижение его уровня в мозге [2, 8–10].

Церебральные эффекты инсулина

Длительное время считалось, что инсулин не играет сколько-нибудь значительной роли в деятельности мозга, хотя бы в силу того, что размер молекулы инсулина препятствует ее проникновению через ГЭБ. Однако в последующем оказалось, что инсулин пересекает ГЭБ с помощью специального переносчика и, более того, синтезируется клетками коры и гиппокампа [3]. И хотя он не играет в мозговой ткани той роли в утилизации глюкозы, которую выполняет в периферических тканях, его функции в мозге весьма заметны, хотя и недостаточно изучены [5, 6].

Рецепторы инсулина в головном мозге выявлены преимущественно в лимбических структурах (обонятельных луковицах, гиппокампе, гипоталамусе, миндалине, перегородке), а также в коре головного мозга. Значительная численность рецепторов инсулина в гиппокампе и средней височной коре указывает на его участие в процессах памяти. Экспериментальные и нейровизуализационные исследова-

Таблица. Критерии диагностики метаболического синдрома NCEP – ATP III

Критерий	Значение
Окружность талии, см	> 88 у женщин > 102 у мужчин
Уровень триглицеридов в крови, мг%	> 150
Уровень липопротеинов высокой плотности, мг%	< 50 у женщин < 40 у мужчин
Артериальное давление, мм рт. ст.	> 130/85 или контролируемая гипертензия
Уровень глюкозы натощак, мг%	> 100

дования подтверждают роль инсулина в регуляции когнитивных процессов. Так, введение инсулина сопряжено с увеличением нейрональной активности в теменной области и стимуляцией когнитивных процессов [11].

Кроме того, инсулин в головном мозге способствует клиренсу бета-амилоида, усиливая его выведение в цереброспинальную жидкость, а также снижает его синтез в клетках мозга [9].

Метаболический синдром и когнитивные нарушения

В целом ряде исследований показано, что у пациентов с метаболическим синдромом повышен риск развития когнитивных нарушений, как преддементных, так и достигающих степени деменции [11, 12–18]. При этом влияние инсулинорезистентности на когнитивные функции нельзя объяснить лишь пожилым возрастом больных или другими метаболическими нарушениями, связанными со старением. Даже молодые люди с нарушением толерантности к глюкозе хуже выполняли тесты на логическую и ассоциативную память, независимо от уровня глюкозы в крови в момент тестирования [11]. У лиц среднего возраста (40–59 лет) с нарушением толерантности к глюкозе также отмечено снижение показателей тестов, оценивающих нейродинамические и мнестические процессы (независимое от влияния других факторов) относительно возрастной нормы. Аналогичное когнитивное снижение отмечено у лиц среднего возраста с СД 2 типа [13, 15, 17, 19].

С возрастом когнитивные нарушения, обусловленные инсулиноре-

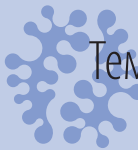
зистентностью, имеют тенденцию к нарастанию, даже в отсутствие СД 2 типа, при этом преимущественно ухудшается выполнение тестов на внимание, регуляторные функции, слухоречевую память с немедленным и отсроченным воспроизведением, что указывает на преобладание подкорково-лобного типа нейропсихологических нарушений. Зрительно-пространственные и речевые функции остаются относительно сохранными.

Отмечена связь метаболического синдрома с развитием депрессии, что также может вносить вклад в развитие когнитивной дисфункции и согласуется с подкорково-лобным нейропсихологическим профилем. У пациентов с умеренным когнитивным расстройством, страдающих метаболическим синдромом, риск конверсии в деменцию повышается примерно в 2 раза [3, 13].

Показано, что когнитивный дефицит может уменьшаться при хорошем контроле уровня глюкозы в крови. Однако когнитивные нарушения при инсулинорезистентности могут быть необратимыми, особенно при умеренном и тяжелом СД 2 типа, и продолжаться нарастать с увеличением возраста и длительности заболевания [10].

Механизм развития когнитивных нарушений при метаболическом синдроме

Неблагоприятное влияние на деятельность мозга могут оказывать все основные клинические составляющие метаболического синдрома, прежде всего артериальная гипертензия, ожирение и гипергликемия. При комбинации не-



скольких факторов риск развития когнитивных расстройств существенно увеличивается. В то же время показано, что когнитивное снижение в большей степени зависит от инсулинорезистентности [3, 10, 13, 20].

Влияние инсулинорезистентности может быть опосредовано изменением уровня глюкозы в крови. Головной мозг крайне чувствителен к изменению уровня глюкозы, так как, составляя только 2% от общей массы тела, потребляет примерно 25% доступной глюкозы. При общей тенденции к гипергликемии при метаболическом синдроме уровень глюкозы становится более вариабельным, что не может не сказываться на работе мозга.

Риск умеренных когнитивных нарушений повышается с увеличением уровня гликированного гемоглобина как у больных СД, так и у больных без СД.

Гиппокамп и лобные доли можно считать основными мишенями метаболического синдрома. Это может быть связано с более высокой потребностью в глюкозе и предопределять особую уязвимость данных структур к дисрегуляции ее уровня, а также высокую частоту нарушений памяти и регуляторных функций [8, 14, 19, 21].

Предполагают, что повышение активности гиппокампа, сопровождающееся усиленным расходом глюкозы, может приводить к функциональной гипогликемии, что нарушает течение мнестических процессов. Так как глюкоза пассивно не проникает через ГЭБ, ее транспорт обеспечивается специальными белками-переносчиками (GLUT), особенно GLUT-1, локализуемым в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов. Чтобы компенсировать повышенный расход глюкозы, должны расширяться мелкие сосуды, в результате больше транспортеров GLUT-1 контактируют с кровью (рекрутирование капилляров). Этот процесс нарушается при инсулинорезистентности, в результате острое снижение

уровня глюкозы в гиппокампе и, возможно, в других мозговых структурах при их активации остается некомпенсированным, что ведет к функциональной гипогликемии и развитию когнитивного дефицита. Со временем хроническая функциональная гипогликемия может приводить к развитию атрофического процесса в гиппокампе и других структурах мозга [11, 22, 23].

Снижение реактивности мелких сосудов может объясняться повреждением эндотелиальных клеток вследствие гипергликемии. Нарушение функции эндотелия приводит к нарушению транспорта глюкозы через ГЭБ. Кроме того, гипергликемия может сопровождаться повышенной продукцией токсических соединений (например, свободных радикалов), что способно приводить к повреждению нейронов.

Важную роль могут играть конечные продукты гликирования, выработка которых при гипергликемии быстро возрастает. Конечные продукты гликирования вызывают повреждение белков, нарушают структуру клеток, способствуют развитию окислительного стресса и системной воспалительной реакции [3].

Кроме того, при инсулинорезистентности нарушается функция инсулина в мозге, который вовлечен в процессы обучения и консолидации следов памяти. Предполагают, что нарушение функции гиппокампа, по крайней мере, частично можно объяснить нарушением функции инсулиновых рецепторов. Более того, инсулин связан с регуляцией тонуса сосудов через влияние на продукцию оксида азота в эндотелиальных клетках. Гипергликемия и воспаление препятствуют реализации эффектов инсулина, что является фактором развития эндотелиальной дисфункции. Инсулинорезистентность приводит к снижению реактивности сосудов и церебральной перфузии, что является дополнительным фактором развития функциональной гипогликемии.

Показано, что инсулинорезистентность коррелирует с когнитивным статусом только у пациентов, имеющих высокие показатели воспалительного процесса (С-реактивный белок, интерлейкин 6) [10].

Метаболический синдром и цереброваскулярная патология

Основные компоненты метаболического синдрома (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет) относятся к факторам риска развития цереброваскулярной патологии. Риск ишемического инсульта и немого инфаркта у лиц с метаболическим синдромом увеличивается в 2–4 раза, лейкоареоза – в 5 раз. Риск развития сосудистой деменции повышается примерно в 5 раз, при наличии воспалительных процессов – в 9,5 раз [22, 24–26].

Инсулин оказывает непосредственное влияние на вазореактивность и региональную перфузию. Он повышает продукцию NO – основного медиатора вазодилатации и контролирует вазоконстрикцию через эндотелин 1. При инсулинорезистентности уменьшается количество NO и увеличивается уровень эндотелина 1, что способствует сужению сосудов и снижению наполнения капилляров. Эндотелиальная дисфункция в свою очередь уменьшает транспорт инсулина. Порочный круг – прогрессирующая эндотелиальная дисфункция и нарастающая инсулинорезистентность – замыкается [19].

Артериальная гипертензия, являющаяся одним из компонентов метаболического синдрома, усугубляет эндотелиальную дисфункцию и ослабляет феномен функциональной гиперемии, который обеспечивает координацию деятельности мозговых структур и региональной мозговой перфузии. Непосредственной причиной нарушения функциональной гиперемии являются снижение продукции вазоактивных посредников (NO), окислительный стресс, структурные изменения кровеносных сосудов [3].

**Инсулинорезистентность и риск развития болезни Альцгеймера**

Данные о влиянии инсулинорезистентности на риск развития и прогрессирования болезни Альцгеймера противоречивы. С одной стороны, в многочисленных исследованиях показана связь между СД 2 типа, ожирением, артериальной гипертензией (особенно у лиц среднего возраста) и повышением риска развития болезни Альцгеймера в пожилом возрасте [17, 23]. Показано, что риск таковой у лиц с инсулинорезистентностью повышается в 1,3 раза [3]. Недавно опубликованные результаты Роттердамского исследования показали, что риск развития болезни Альцгеймера у больных СД непосредственно связан с наличием инсулинорезистентности и уровнем инсулина в крови (но только в первые три года наблюдения) [10].

Ранее уже упоминалась роль повышенной продукции ФНО-альфа в патогенезе метаболического синдрома. Показано, что в веществе головного мозга и cerebrospinalной жидкости у пациентов с болезнью Альцгеймера и умеренным когнитивным расстройством повышено содержание ФНО-альфа. Сопряженные с этим воспалительные изменения, препятствуя транспорту бета-амилоида из головного мозга, способствуют его накоплению, что может запускать механизм альцгеймеровской дегенерации. Нарушение продукции и транспорта бета-амилоида может усугубляться из-за нарушения липидного обмена. Экспериментально показано, что повышение секреции липопротеинов очень низкой плотности на периферии, а также увеличение в рационе количества насыщенных жиров способствуют накоплению бета-амилоида в головном мозге [3, 10].

Способствовать отложению амилоида в паренхиме и сосудах головного мозга может и связанное с патологией мелких церебральных сосудов повреждение ГЭБ.

В свою очередь отложение бета-амилоида в сосудах головного мозга вызывает воспалительный процесс, сопровождающийся повреждением эндотелия. Таким образом, данные процессы могут взаимно усиливать друг друга, формируя порочный круг [22]. Вместе с тем в ряде патоморфологических исследований у пациентов с СД отмечена та же выраженность альцгеймеровских изменений в мозге, что и у лиц, не страдавших СД. Более того, по данным нескольких патоморфологических исследований, у пациентов с СД в среднем выявлено более низкое накопление амилоида в мозге, чем у лиц того же возраста без деменции [27]. В одном из клинических исследований у пациентов с болезнью Альцгеймера, страдавших СД, отмечено более медленное когнитивное снижение, чем у пациентов с болезнью Альцгеймера без СД [25]. У пациентов с СД, которым проводилось лечение диабета, отмечался более низкий уровень накопления бета-амилоида, чем у лиц, не болевших СД, но имевших одинаковый с ними уровень деменции, и примерно та же выраженность амилоидной патологии, что и у больных СД, не имевших деменции. В то же время у больных СД с деменцией, не получавших лечение диабета, накопление амилоида было выражено в той же степени, что и у пациентов с деменцией, не имевших СД. По-видимому, противодиабетическое лечение препятствует накоплению амилоида, хотя и не препятствует развитию деменции, которая в данной ситуации в большей степени развивается вследствие цереброваскулярной патологии [3, 9, 12, 14, 24, 28].

Общие подходы к лечению метаболического синдрома

Основные направления лечения метаболического синдрома включают [1, 2]:

- снижение массы тела (низкокалорийная диета, повышение физической активности и др.);

- прием препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину: производных тиазолидиндиона (например, троглитазона или пиоглитазона) или бигуанидов (метформина); гиполипидемических препаратов (статинов и фибратов); антигипертензивных средств.

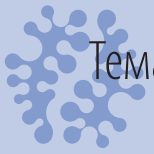
Наличие когнитивного дефицита должно учитываться при планировании терапии: лечение в этом случае должно быть максимально упрощено и корректироваться поэтапно, чтобы обеспечить оптимальный результат.

При уже развившемся когнитивном дефиците в программы лечения должны включаться средства, улучшающие когнитивные функции. В частности, пациентам с деменцией, развившейся вследствие болезни Альцгеймера или цереброваскулярной патологии, показано применение ингибиторов холинэстеразы и мемантина, у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями одним из препаратов выбора может быть Ноопепт.

Применение Ноопепта при умеренном когнитивном расстройстве

Ноопепт – этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина. Препарат относится к фармакологической группе биоактивных пептидов. На экспериментальных моделях когнитивных нарушений показано, что Ноопепт может тормозить высвобождение глутамата, противодействуя эксайтотоксичности, модулировать N-холинорецепторы, препятствовать токсическому воздействию амилоида, активировать антиоксидантные системы, повышать экспрессию трофических факторов в мозге и таким образом оказывать нейропротективный эффект. Данный профиль фармакологических эффектов делает препарат перспективным для применения у лиц с когнитивными нарушениями, возникающими при метаболическом синдроме.

Клиническое изучение эффективности и переносимости Но-



опепта проведено в Научно-исследовательском институте фармакологии им. В.В. Закусова, Государственном научном центре социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского, Московском научно-исследовательском институте психиатрии, Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М. Сеченова.

В ряде клинических исследований показан благоприятный эффект Ноопепта у пациентов с умеренным когнитивным расстройством. Установлено, что в отличие от пирацетама Ноопепт улучшает первоначальную обработку информации, ее фиксацию и консолидацию, а также извлечение. Препарат обладает мягким антиастеническим действием, поэтому не вызывает избыточного стимулирующего эффекта, усиления тревоги или нарушения сна.

Во всех проведенных исследованиях отмечена хорошая переносимость Ноопепта, однако у некоторых пациентов на фоне его приема наблюдались подъемы артериального давления. Это стало одной из причин проведения нами открытого observationalного клинического исследования эффективности и безопасности Ноопепта у 30 пациентов с дисциркуляторной гипертонической энцефалопатией и умеренным когнитивным расстройством. У трети из них, имевших тенденцию к более быстрому когнитивному снижению, выявлялись отдельные признаки метабол-

ического синдрома (в том числе СД 2 типа – у 28% пациентов) [7].

Ноопепт назначался внутрь в течение первого месяца по одной таблетке (10 мг) два раза в день, в течение второго и третьего месяцев – по одной таблетке три раза в день (последний прием не позже 18 часов).

Результаты исследования свидетельствовали о том, что прием Ноопепта способствовал выраженному и умеренному улучшению состояния у 76% пациентов, прежде всего за счет уменьшения выраженности нарушений памяти и внимания. Уменьшение жалоб на снижение памяти отмечено у 77% пациентов, на рассеянность – у 58%, на раздражительность – у 54%, на утомляемость – у 50%. При объективной оценке когнитивных функций установлено достоверное увеличение оценки по тесту «Кодирование» (на 14%), показателя отсроченного воспроизведения в тесте на слухоречевую память (на 28%) и зрительной памяти (на 37%), оценки по тесту «Рисование часов» (на 9%), тесту на фонетическую речевую активность (на 7%). Необходимо отметить, что степень улучшения когнитивных функций зависела от дозы препарата и достигала максимума при суточной дозе 30 мг. Эффект терапии оказался выше у пациентов с дисрегуляторным типом когнитивных нарушений, наиболее четко связанным с микроваскулярной патологией головного мозга.

Переносимость препарата в течение периода наблюдения была

хорошей. Опасение, связанное с возможностью ухудшения течения артериальной гипертензии на фоне приема Ноопепта, не подтвердилось. Только у 10% пациентов, включенных в исследование, было зафиксировано транзиторное повышение артериального давления, не потребовавшее снижения дозы или отмены препарата. Более того, к концу исследования в группе отмечена тенденция к снижению артериального давления. Эффективность и безопасность терапии Ноопептом у пациентов с признаками метаболического синдрома и в исследуемой группе в целом не различались.

Заключение

Для достижения более выраженных результатов у пациентов с когнитивными расстройствами, возникающими на фоне соматической патологии, в том числе метаболического синдрома, представляется особенно важным не только своевременная коррекция соматического статуса, но и проведение мероприятий по профилактике развития и усугубления когнитивного дефицита. Важной задачей может стать формирование когнитивного резерва. Решение этой задачи достигается не только применением средств, улучшающих когнитивные функции, но и адекватной умственной и физической нагрузкой, активной социальной деятельностью, методиками направленной нейропсихологической реабилитации [29].

Литература

1. Маколкин В.И. Метаболический синдром. М.: МИА, 2010.
2. Чазова Е.И., Мычка В.Б. Метаболический синдром // Consilium Medicum. 2002. № 11.
3. Farooqui T., Farooqui A. Metabolic syndrome and neurological diseases. 2013.
4. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement // Circulation. 2005. Vol. 112. № 17. P. 2735–2752.
5. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition // Annu. Rev. Med. 1993. Vol. 41. P. 121–131.
6. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Основы патогенеза и терапии. М., 2003.
7. Левин О.С. Эффективность Ноопепта при дисциркуляторной гипертонической энцефалопатии // Пожилой пациент. 2016. № 1 (4). С. 30–35.
8. Schrijvers E.M., Witteman J.C., Sijbrands E.J. et al. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: the Rotterdam Study // Neurology. 2010. Vol. 75. № 22. P. 1982–1987.
9. Watson G.S., Peskind E.R., Asthana S. et al. Insulin increases CSF Aβ42 levels in normal older adults // Neurology. 2003. Vol. 60. № 12. P. 1899–1903.



НООПЕПТ®
таблетки 10 мг №50

otc pharm
ОТИСИФАРМ

КРЕПКОЙ ПАМЯТИ СЕКРЕТ!

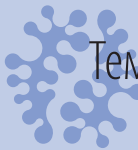
- **ИННОВАЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПАМЯТИ И ВНИМАНИЯ¹**
- **УЛУЧШАЕТ СОСТОЯНИЕ В 90% СЛУЧАЕВ²**
- **ДЕЙСТВУЕТ С ПЕРВОЙ НЕДЕЛИ ТЕРАПИИ³**



2x2
ТАБЛЕТКИ
В ДЕНЬ УПАКОВКИ
НА КУРС

1. При состояниях, сопровождающихся нарушением когнитивных функций
2. Прием Ноопепта приводил к выраженному и значительному улучшению состояния по Шкале общего клинического впечатления у 90,5% пациентов с органическим эмоционально-лабильным расстройством сосудистого генеза. (Незнамов Г.Г., Телешова Е.С., Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2008, №3)
3. Терапевтическое действие препарата у больных с органическими расстройствами центральной нервной системы проявляется, начиная с 5-7 дней лечения. Инструкция по медицинскому применению препарата Ноопепт, ЛС-001577.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.



10. Yaffe K., Kanaya A., Lindquist K. et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline // JAMA. 2004. Vol. 292. № 18. P. 2237–2242.
11. Convit A., Wolf O.T., Tarshish C., de Leon M.J. Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003. Vol. 100. № 4. P. 2019–2022.
12. Awad N., Gagnon M., Messier C. The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and cognitive function // J. Clin. Exp. Neuropsychol. 2004. Vol. 26. № 8. P. 1044–1080.
13. Biessels G.J., Staekenborg S., Brunner E. et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review // Lancet Neurol. 2006. Vol. 5. № 1. P. 64–74.
14. Craft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: two roads converged // Arch. Neurol. 2009. Vol. 66. № 3. P. 300–305.
15. Gold S.M., Dziobek I., Sweat V. et al. Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes // Diabetologia. 2007. Vol. 50. № 4. P. 711–719.
16. Jeong S.K., Nam H.S., Son M.H. et al. Interactive effect of obesity indexes on cognition // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2005. Vol. 19. № 2-3. P. 91–96.
17. Kumari M., Marmot M. Diabetes and cognitive function in a middle-aged cohort: findings from the Whitehall II study // Neurology. 2005. Vol. 65. № 10. P. 1597–1603.
18. Panza F., Frisardi V., Capurso C. et al. Metabolic syndrome and cognitive impairment: current epidemiology and possible underlying mechanisms // J. Alzheimers Dis. 2010. Vol. 21. № 3. P. 691–724.
19. Muniyappa R., Iantorno M., Quon M.J. An integrated view of insulin resistance and endothelial dysfunction // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2008. Vol. 37. № 3. P. 685–711.
20. Raz N., Rodrigue K.M., Acker J.D. Hypertension and the brain: vulnerability of the prefrontal regions and executive functions // Behav. Neurosci. 2003. Vol. 117. № 6. P. 1169–1180.
21. Левин О.С., Рустамова Ф.Н. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2-го типа // Эффективная фармакотерапия. 2010. Эндокринология. № 1. С. 58–63.
22. Giannopoulos S., Boden-Albala B., Choi J.H. et al. Metabolic syndrome and cerebral vasomotor reactivity // Eur. J. Neurol. 2010. Vol. 17. № 12. P. 1457–1462.
23. Korf E.S., van Straaten E.C., de Leeuw F.E. et al. Diabetes mellitus, hypertension and medial temporal lobe atrophy: the LADIS study // Diabet. Med. 2007. Vol. 24. № 2. P. 166–171.
24. Arvanitakis Z., Schneider J.A., Wilson R.S. et al. Diabetes is related to cerebral infarction but not to AD pathology in older persons // Neurology. 2006. Vol. 67. № 11. P. 1960–1965.
25. Beeri M.S., Silverman J.M., Davis K.L. et al. Type 2 diabetes is negatively associated with Alzheimer's disease neuropathology // J. Geront. A Biol. Med. Sci. 2005. Vol. 60. № 4. P. 471–475.
26. Kwon H.M., Kim B.J., Lee S.H. et al. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people // Stroke. 2006. Vol. 37. № 2. P. 466–470.
27. Heitner J., Dickson D. Diabetics do not have increased Alzheimer-type pathology compared with age-matched control subjects. A retrospective postmortem immunocytochemical and histofluorescent study // Neurology. 1997. Vol. 49. № 5. P. 1306–1311.
28. Beeri M.S., Schmeidler J., Silverman J.M. et al. Insulin in combination with other diabetes medication is associated with less Alzheimer neuropathology // Neurology. 2008. Vol. 71. № 10. P. 750–757.
29. Левин О.С., Голубева Л.В. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты // Consilium Medicum. 2006. № 12. С. 106–110.

Cognitive Impairment in Patients with Metabolic Syndrome

O.A. Gankina, O.S. Levin, F.N. Ilyasova

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Oleg Semyonovich Levin, oslevin@mail.ru

Metabolic syndrome is one of the most common metabolic disorders observed in 15–30% adults, which is characterized by combined abdominal obesity together with dyslipidemia, arterial hypertension, and hyperglycemia. Insulin resistance plays an important role in developing major components of metabolic syndrome. A close relationship between metabolic syndrome and cardiovascular and neurological pathologies (including cognitive impairment) determines importance of its timely diagnostics and therapy. All main clinical components comprising metabolic syndrome primarily arterial hypertension, obesity and hyperglycemia, especially their combination, may exhibit unfavorable influence on brain activity. Mainly, treatment of metabolic syndrome includes measures on reducing body weight including increased physical activity, administration of drugs elevating sensitivity of body tissues to insulin as well as hypolipidemic and anti-hypertensive agents. Opportunity of using current peptidergic agents in correction of cognitive impairment in patients with metabolic syndrome is discussed.

Key words: metabolic syndrome, cognitive impairment, dementia, Noopept



ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ЗДОРОВЬЯ

12-14 ОКТАБРЯ 2016

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
КОНГРЕССНО-
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
ЭКСПОФОРУМ

ЖДЁМ ВАС НА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВЫСТАВКАХ



МЕДИЗ Санкт-Петербург. МЕДИЦИНА И ЗДОРОВЬЕ

Международная выставка медицинской техники, оборудования, услуг и технологий для больниц, поликлиник, лабораторий и частных клиник
mediz-spb.ru



БИОИНДУСТРИЯ

Выставка-конференция биотехнологических решений для медицинской и фармакологической отраслей
bio.expoforum.ru



ФАРМАЦИЯ

Международная выставка лекарственных препаратов, пищевых и биологически активных добавок
pharmaexpo.ru



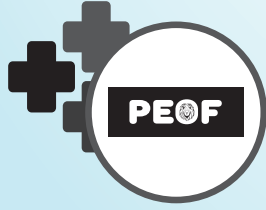
HEALTH & MEDICAL TOURISM

Международная выставка продуктов и услуг в сфере медицинского и оздоровительного туризма
healthtourism-expo.ru



ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Международная выставка продукции и услуг для эстетической медицины и косметологии
aestheticmed.ru

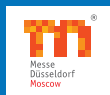


ПЕТЕРБУРГСКАЯ ОПТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВКА

Выставка и конференция оптики, оптометрии и офтальмологии

ОРГАНИЗАТОРЫ:

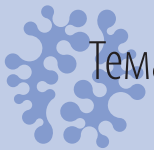
EXPOFORUM



Market Assistant Group

PMFZ.EXPOFORUM.RU
+7 (812) 240 40 40





Влияние сахарного диабета на течение инсульта

Ф.Н. Ильясова, О.С. Левин

Адрес для переписки: Олег Семенович Левин, oslevin@mail.ru

Во всем мире инсульт является ведущей причиной инвалидизации и второй по распространенности причиной смерти. У пациентов с сахарным диабетом риск инсульта возрастает примерно в два раза. Этиология инсульта у больных диабетом связана прежде всего с микрососудистым поражением и развитием мелких субкортикальных инфарктов. Кроме того, среди таких пациентов высока частота поражения крупных внутричерепных сосудов. В обзоре рассматриваются факторы риска развития инсульта у больных диабетом и роль вмешательств, позволяющих снизить риск такового. Подчеркивается важность адекватного контроля гликемии как для первичной, так и для вторичной профилактики инсульта.

Ключевые слова: инсульт, сахарный диабет, когнитивные нарушения

Инсульт остается одной из самых актуальных медико-социальных проблем, являясь ведущей причиной инвалидизации и второй по частоте причиной смерти в популяции. В России ежегодно регистрируется около 450 000 случаев инсульта, 70% из которых – ишемические [1]. В Москве ежедневно регистрируется не менее 120 случаев инсульта [2].

На сегодняшний день примерно 10% популяции страдают сахарным диабетом (СД) [3–5]. В настоящее время в мире насчитывается около 350 миллионов пациентов,

в России зарегистрировано почти 8 млн. Ишемический инсульт часто развивается на фоне длительного течения диабета (более 15–20 лет) [6, 7]. Поэтому СД 2 типа считается одним из основных факторов риска развития такового [8]. Риск ишемического инсульта у больных СД 1 типа повышен примерно в той же степени, что и у больных СД 2 типа, однако ввиду более старшего возраста у последних частота инсульта выше.

По данным Фремингемского исследования, относительный риск развития инсульта у пациентов

с СД в 1,8–6 раз выше среднегопуляционного, риск смерти от инсульта в 2,8 раза выше, чем у лиц без СД, и в 3,8 раза – если инсульт ишемический [9].

Результаты двадцатилетнего популяционного исследования, проведенного в Голландии, продемонстрировали, что СД 2 типа повышает риск развития кардиальной и цереброваскулярных заболеваний и смерти от них независимо от других факторов риска. При этом риск инсульта увеличивался в 2–6,5 раза среди женщин и в 1,5–2 раза среди мужчин [10].

Факторы риска, патогенез и предикторы инсульта при сахарном диабете 2 типа

Высокая частота ишемического инсульта при СД 2 типа может объясняться поражением как крупных церебральных артерий (атеросклероз), так и мелких глубоких пенетрирующих артерий головного мозга.

Клинические, эпидемиологические и экспериментальные данные свидетельствуют, что в патогенезе атеросклероза при СД 2 типа играют определенную роль гормональные, метаболические, иммунологические и генетические факторы, а также факторы внешней среды [11]. Атеросклеротические изменения сосудов у па-



циентов с СД 2 типа происходят на 10–12 лет раньше, чем у лиц с нормальным гликемическим профилем. Помимо церебральных артерий атеросклероз часто поражает артерии сердца и ног. Согласно данным эпидемиологических исследований у больных СД ишемическая болезнь сердца диагностируется в 2–3 раза чаще, чем в популяции, перемежающаяся хромота – в 4–7 раз чаще [7, 12, 13].

В результате неферментативного гликозилирования апобелков нарушается клиренс липопротеинов низкой плотности, что служит одной из причин более быстрого развития атеросклероза при СД 2 типа [14, 15].

Немаловажно воздействие инсулина и глюкозы на мозг. Неблагоприятное влияние метаболических нарушений на мозговую ткань осуществляется двумя путями: ацидотоксическим, при котором глюкоза в условиях недостатка кислорода превращается в молочную кислоту, и эксайтотоксическим, при котором происходит накопление возбуждающих аминокислот [5, 16, 17]. Головной мозг может приспосабливаться к гипер- и гипогликемии, однако этого зачастую бывает недостаточно.

Большое значение в развитии цереброваскулярной патологии при СД 2 типа отводится атеросклеротическому поражению сонных и позвоночных артерий [18]. Хроническая гипергликемия и ассоциированные с ней метаболические нарушения играют далеко не последнюю роль. У больных СД 2 типа каротидный стеноз вследствие атеросклероза встречается в 3 раза чаще, чем у лиц с нормальным гликемическим профилем [19]. Японские исследователи установили связь между толщиной комплекса «интима – медиа» сонной артерии (индекс IMT) и риском ишемического инсульта у пациентов с СД 2 типа. Со значимыми значениями IMT независимо коррелировали возраст, величина систолического артериального давления, уровень гликированно-

го гемоглобина и липопротеинов низкой плотности [20].

В исследовании SMART показано, что бессимптомный стеноз сонных артерий – независимый предиктор инсульта и даже смерти от него у пациентов с инсулиннезависимым СД [21].

Заболевания периферических артерий, в том числе и нижних конечностей, считаются маркером системного атеросклероза [22]. Результаты многих исследований подтверждают повышение риска развития кардио- и цереброваскулярных заболеваний при поражении периферических артерий [6, 23]. Кроме того, инсулиннезависимый тип диабета ассоциируется с увеличением риска летального исхода у пациентов с поражением периферических артерий и уровнем липопротеина (а) в сыворотке более 36 мг/дл [24]. Гипергликемия – основной фактор развития церебральной микроангиопатии при СД 2 типа [4]. Одним из проявлений микроангиопатии является диабетическая ретинопатия. Она развивается в среднем через 10–15 лет от начала СД и наблюдается у 90% больных [3]. Артериолы сетчатки как по морфологии, так и по физиологии близки к артериолам головного мозга, поэтому их патологические изменения могут свидетельствовать о наличии цереброваскулярной патологии [25, 26]. Преходящая монокулярная слепота или инфаркт сетчатки могут быть предвестниками патологии крупных мозговых артерий. После таких нарушений зрения ишемический инсульт развивается в бассейне ипсилатеральной сонной артерии.

Кроме того, гипергликемия может быть фактором риска развития кардиоваскулярных заболеваний даже у не страдающих диабетом [27].

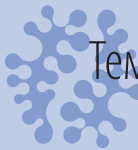
Клинические признаки острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с СД 2 типа имеют ряд особенностей. Инсульт чаще развивается днем, в период активной деятельности, нередко на фоне повышенного артериаль-

ного давления. При этом у лиц с СД чаще, чем у лиц без СД, наблюдаются атеротромботический (41,2 против 27,0%) и лакунарный инфаркты (35,1 против 23,9%) [28]. Причинами атеротромботического инсульта, наряду с атеросклерозом сосудов мозга, могут стать повышение вязкости и свертывающей способности крови [29]. Инфаркт мозга нетромботического характера является следствием хронической мозговой недостаточности и может быть связан с вегетативной невропатией и окислительным стрессом [30]. Наличие СД в меньшей степени ассоциируется с внутримозговыми кровоизлияниями и в большей – с субкортикальными инфарктами, причем крупные сосуды поражаются почти в 2 раза чаще, чем мелкие [9].

Одни исследователи утверждают, что различий в функциональных исходах инсульта между пациентами с СД и без него нет [31]. Другие сообщают о более тяжелом течении инсульта [32].

Установлено, что повышение уровня липопротеинов и глюкозы в крови у пациентов в острой фазе инсульта отражает тяжесть острого нарушения мозгового кровообращения и не зависит от предыдущей инсулинорезистентности [33]. Более того, получены данные, что пациенты с СД 2 типа в остром периоде инсульта не отличаются от лиц без эндокринопатии по уровню липидов, липопротеинов, гликозилированного гемоглобина [33, 34]. Диабетический тип сахарной кривой в первые 48 часов после инсульта признан рядом авторов физиологическим ответом на инсульт как у лиц с СД, так и у лиц без СД [26]. Доказано, что гипергликемия может способствовать увеличению площади очага поражения [35]. Некоторыми авторами установлено прямое отрицательное влияние повышенного уровня глюкозы крови на ишемизацию поврежденного участка головного мозга [36].

Таким образом, повышение глюкозы в крови в острейшей фазе



инсульта, скорее всего, связано с нарастающим отеком головного мозга и ответом организма на стресс и отражает тяжесть острого нарушения мозгового кровообращения. Следовательно, данный показатель можно рассматривать в качестве предиктора неблагоприятного краткосрочного прогноза [37].

Немые инфаркты головного мозга, по данным японских исследователей, происходят у 13% больных СД. При этом такие пациенты старше и имеют более высокие показатели артериального давления, чем пациенты без немых инфарктов. У больных с немymi инфарктами отмечался более высокий уровень молекул межклеточной адгезии 1 типа (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1 – ICAM-1), однако уровень С-реактивного белка был одинаков в обеих группах. Следовательно, ICAM-1 может служить маркером немых инфарктов, которые способны привести к развитию сосудистой деменции [38].

Способы профилактики инсульта

СД повышает риск развития инсульта, а также оказывает неблагоприятное влияние на его течение и исходы [26], поэтому в популяции больных диабетом необходимы тщательная оценка факторов риска и рациональная профилактика инсульта. Последняя предполагает контроль гликемии, артериальной гипертензии и гиперлипидемии (с учетом калибра поражаемых мозговых сосудов), повышение физической активности, снижение массы тела, отказ от курения и т.д.

Антитромботические препараты и статины пациентам с СД назначаются по общим правилам, однако данные о специфике их эффекта в этой популяции отсутствуют.

Восстановление когнитивных функций после инсульта и противодиабетическая терапия

Важной проблемой является развитие или усугубление когнитивных нарушений после перенесенного инсульта. Обследование

в динамике 60 пациентов с СД 2 типа после инсульта показало, что у них хуже протекает процесс восстановления когнитивных функций. Причиной тому могут быть обусловленный гипергликемией тканевый ацидоз, усиливающий повреждение нейронов в острую фазу инсульта, а также характерное для СД поражение мелких церебральных сосудов, способствующее снижению репаративных возможностей головного мозга.

Вопрос о влиянии сахароснижающей терапии на процессы восстановления, в том числе у пациентов с разным генезом (сосудистым или дегенеративным) снижения когнитивных функций и деменции, остается открытым.

К настоящему времени опубликованы результаты ряда относительно краткосрочных клинических исследований влияния различных методов лечения СД 2 типа на когнитивные функции у больных с различными видами деменции или умеренными когнитивными расстройствами.

Так, предполагалось, что тиазолидиндионы и агонисты PPAR-гамма, являющиеся сенситизаторами инсулина, способны приводить к снижению отложения бета-амилоида и замедлению прогрессирования болезни Альцгеймера [13, 22, 39]. Первоначальное исследование росиглитазона у 30 пациентов с болезнью Альцгеймера или умеренным когнитивным расстройством продемонстрировало улучшение показателей при проведении теста на отсроченное воспроизведение слов через четыре и шесть месяцев лечения, а также улучшение внимания через шесть месяцев [40]. Однако последующие рандомизированные клинические исследования не выявили влияния терапии росиглитазоном на основные показатели когнитивных функций по сравнению с плацебо [41, 42]. Возможно, если применять тиазолидиндионы на более ранних стадиях, например у пациентов с легкими когнитивными нару-

шениями, удастся снизить риск развития деменции.

Прием метформина, относящегося к классу бигуанидов, приводит к снижению уровня инсулина, а также риска развития метаболического синдрома. Однако исследование на клеточных моделях продемонстрировало способность метформина повышать образование бета-амилоида, что может приводить к повышению риска развития деменции [17, 43–45]. Исследование Е.М. Мооге и соавт. [46] подтвердило ухудшение когнитивных функций у больных СД 2 типа, принимавших метформин, по сравнению с контрольной группой.

Контроль диабета также может оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на когнитивные функции. Результаты исследования ACCORD-MIND показали, что жесткий контроль гликемии не улучшает когнитивный исход, однако приводит к замедлению атрофии головного мозга [47].

В исследовании IDEATel улучшение контроля СД 2 типа ассоциировалось с менее выраженным снижением когнитивных функций в течение шести лет наблюдения [39].

Возможности антиглутаматергической терапии

Эксайтотоксичность, обусловленная активацией N-метил-D-аспартат (NMDA) глутаматных рецепторов, считается основной причиной гибели нейронов при инсульте.

Ранее отмечалось, что негативное влияние СД на течение инсульта может быть связано с усилением эксайтотоксичности.

Глутамат – основной возбуждающий нейромедиатор головного мозга, широко представленный в неокортексе и гиппокампе и опосредующий как межкортикальные, так и кортико-субкортикальные связи. В норме при активации пресинаптического нейрона высвобождающийся в синаптическую щель глутамат связывается с NMDA-рецепто-

АКАТИНОЛ.

Если дальше
не вяжется.

Проверено временем

Акатинол – эффективный и безопасный препарат для лечения деменции.
Производится в Германии.

Доказано исследованиями

Акатинол улучшает состояние пациента при:

- когнитивных нарушениях
- снижении повседневной активности
- поведенческих расстройствах
- проблемах общения

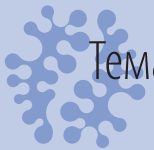
Безопасен при длительном применении.



ООО «Мерц Фарма»: 123317, Москва,
Пресненская наб., 10,
блок С «Башня на набережной».
Тел.: (495) 653 8 555
Факс: (495) 653 8 554
www.merz.ru; www.memini.ru

Акатинол Мемантин. Регистрационный номер: П N014961/01, ЛП-000652, ЛП-001433. Показания к применению: Деменция альцгеймеровского типа, сосудистая деменция, смешанная деменция всех степеней тяжести. Противопоказания: Индивидуальная повышенная чувствительность к препарату, выраженные нарушения функции почек, беременность, грудное вскармливание, дети до 18 лет (в связи с недостаточностью данных). Способ применения и дозы: Назначают в течение 1-й недели терапии в дозе 5 мг/сут, в течение 2-й недели – в дозе 10 мг/сут. В течение 3-й недели – в дозе 15 мг/сут, начиная с 4-й недели – 20 мг/сут. Побочное действие: Часто встречаются: головная боль, сонливость, одышка, запор, головокружение. Форма выпуска: Таблетки 10 мг, № 30, 90. Набор таблеток 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг № 28. Таблетки 20 мг, № 28, 56, 98. Производитель: «Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА», D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне.*

* Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению. Для специалистов здравоохранения. Реклама



Применение мемантина в комбинации с тромболитической терапией на экспериментальной модели ишемического инсульта сокращало риск геморрагических осложнений, вызванных реперфузией, что сопровождалось увеличением выживаемости и более успешным регрессом неврологического дефицита

ром. В результате открывается катионный канал, который в покое закрыт ионами магния. Открытие канала способствует поступлению кальция внутрь нейронов. Хроническая субпороговая деполяризация мембраны (как следствие аномального накопления глутамата в синапсе) приводит к удалению магния из ионного канала, обеспечивая таким образом приток кальция в клетку. Хроническое избыточное поступление кальция нарушает клеточный метаболизм, инициируя процессы нейродегенерации, повреждение синапсов и дендритов, некроз и апоптоз клеток.

Таким образом, избыточная стимуляция NMDA-рецепторов, особенно в условиях дефицита энергии (например, вызванной ишемией), приводит к эксайтотоксичности и нарушению процессов долговременной потенциации, лежащих в основе способности запоминать и обучаться. Об участии подобного рода механизмов в патогенезе болезни Альцгеймера свидетельствует, например, выявление низкого уровня обратного захвата глутамата в лобной и височной коре, снижение уровня синаптофизина (гликопротеина мембраны синаптических пузырьков) и везикулярного транспортера глутамата 1 (Vesicular Glutamate Transporter 1 – VGlu-1) (белка синаптических пузырьков).

Мемантин, являясь неконкурентным низкоаффинным потенциал-зависимым антагонистом NMDA-рецепторов, блокирует катионный канал в состоянии покоя. Однако при полной деполяризации мембраны он удаляется из канала, что обеспечивает нормальную синаптическую передачу и восстановление соотношения полезного сигнала и шумового фона. Следовательно, мемантин способен оказывать нейропротекторный эффект [48].

По результатам доклинических исследований было высказано предположение о потенциальной возможности использования мемантина в качестве нейропротективного или нейрорепаративного средства при ишемическом или геморрагическом инсульте.

Применение мемантина в комбинации с тромболитической терапией на экспериментальной модели ишемического инсульта сокращало риск геморрагических осложнений, вызванных реперфузией, что сопровождалось увеличением выживаемости и более успешным регрессом неврологического дефицита.

Нейрорепаративный эффект мемантина может быть обусловлен усилением продукции нейротрофических факторов, стимуляцией неонейрогенеза и васкуляризации, а также торможением процесса астроглиоза [49, 50].

В многочисленных клинических исследованиях доказана антидементная активность Акатинола Мемантина при основных клинических формах деменции, в том числе при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. Это важно при постинсультной деменции, учитывая гетерогенность ее субстрата. При легкой и умеренной сосудистой деменции на фоне приема Акатинола Мемантина отмечено достоверное улучшение когнитивных функций (по шкале оценки болезни Альцгеймера (Alzheimer Disease Assessment Scale – Cognitive – ADAS-Cog) и краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE)). Более значительный эффект мемантина за-

фиксирован в более тяжелых случаях. Если у пациентов с исходной оценкой по MMSE более 20 баллов показатель увеличивался в среднем на 1,5 балла, при исходной оценке от 15 до 19 баллов – примерно на 2 балла, то у пациентов с исходной оценкой менее 15 баллов – в среднем на 3 балла. Кроме того, было показано, что эффект мемантина выше при наличии признаков поражения мелких артерий (по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии), которые в первую очередь страдают при СД.

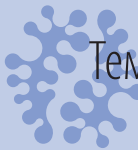
В исследованиях установлено, что мемантин не только улучшает выполнение нейропсихологических тестов, но и замедляет нарастание функционального дефицита и поведенческих нарушений, улучшает общее состояние пациентов (по сравнению с приемом плацебо). Препарат повышает собранность и степень бытовой независимости больных, снижает потребность в уходе. На фоне приема мемантина у пациентов с болезнью Альцгеймера умеренной и тяжелой степени улучшается способность самостоятельно вставать, двигаться, умываться, принимать душ или ванну, одеваться, пользоваться туалетом, убирать стол, вести беседу, пользоваться телефоном [48].

В контролируемых исследованиях также показано, что мемантин уменьшает выраженность поведенческих нарушений, прежде всего возбуждения и агрессии, нарушения пищевого поведения, эмоциональной лабильности и бреда. В результате снижается потребность в нейролептиках, применение которых может быть сопряжено с ухудшением долгосрочного прогноза. Важно отметить, что при уменьшении выраженности поведенческих нарушений существенно ослабляется дистресс у ухаживающих лиц. Таким образом, применение Акатинола Мемантина представляется перспективным для профилактики и коррекции когнитивных нарушений после инсульта у пациентов с СД. 



Литература

1. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. № 9. С. 5–7.
2. Богатырева М.Д., Ключихина О.А., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в Ставропольском крае // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2013. № 1. С. 91–92.
3. Аметов А.С. Эндокринология. М., 2015.
4. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000.
5. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию. Руководство для врачей. М.: Берг, 1998.
6. Federman D.G., Kravetz J.D., Bravata D.M., Kirsner R.S. Peripheral arterial disease. A marker of morbidity and mortality // Postgrad. Med. 2006. Vol. 119. № 2. P. 21–27.
7. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // Diabetes Care. 1993. Vol. 16. № 2. P. 434–444.
8. Кособян Е.П., Ярек-Мартинова И.П., Мартинов М.Ю. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии цереброваскулярного поражения у пациентов с сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2012. № 1. С. 42–48.
9. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study // JAMA. 1979. Vol. 241. № 19. P. 2035–2038.
10. Almdal T., Scharling H., Jensen J.S., Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up // Arch. Intern. Med. 2004. № 12. Vol. 164. № 13. P. 1422–1426.
11. Gremmel T., Kopp C.W., Seidinger D. et al. Impact of diabetes on platelet activation in different manifestations of atherosclerosis // Swiss Med. Wkly. 2013. Vol. 143. ID w13800.
12. Гурьева И.В., Светлова О.В. Патогенетическая терапия синдрома перемежающей хромоты у больных сахарным диабетом // Поликлиника. 2012. № 41. С. 15–18.
13. Sheikh-Ali M., Raheja P., Borja-Hart N. Medical management and strategies to prevent coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus // Postgrad. Med. 2013. Vol. 125. № 1. P. 17–33.
14. Aviram M. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins: paraoxonases protect against atherosclerosis and diabetes development // Curr. Opin. Lipidol. 2012. Vol. 23. № 2. P. 169–171.
15. Marcovina S.M., Morrisett J.D. Structure and metabolism of lipoprotein(a) // Curr. Opin. Lipidol. 1995. Vol. 6. № 3. P. 136–145.
16. Fujioka M., Okuchi K., Hiramatsu K. et al. Specific changes in human brain after hypoglycemic injury // Stroke. 1997. Vol. 28. № 3. P. 584–587.
17. Kitabchi A.E., Tempresa M., Knowler W.C. et al. Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: effects of lifestyle intervention and metformin // Diabetes. 2005. Vol. 54. № 8. P. 2404–2414.
18. Lam T.D., Lammers S., Munoz C. et al. Diabetes, intracranial stenosis and microemboli in asymptomatic carotid stenosis // Can. J. Neurol. Sci. 2013. Vol. 40. № 2. P. 177–181.
19. De Angelis M., Scrucca L., Leandri M. et al. Prevalence of carotid stenosis in type 2 diabetic patients asymptomatic for cerebrovascular disease // Diabetes Nutr. Metab. 2003. Vol. 16. № 1. P. 48–55.
20. Wakabayashi I., Masuda H. Association of pulse pressure with carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus // Blood Press. 2007. Vol. 16. № 1. P. 56–62.
21. Goessens B.M., Visseren F.L., Kappelle L.J. et al. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease: the SMART study // Stroke. 2007. Vol. 38. № 5. P. 1470–1475.
22. Shammass N.W. Epidemiology, classification, and modifiable risk factors of peripheral arterial disease // Vasc. Health Risk Manag. 2007. Vol. 3. № 2. P. 229–234.
23. Hackam D.G., Tan M.K., Lin P.J. et al. Supporting a call to action for peripheral artery disease: insights from two prospective clinical registries // J. Vasc. Surg. 2006. Vol. 44. № 4. P. 776–781.
24. Maca T., Mlekusch W., Doweik L. et al. Influence and interaction of diabetes and lipoprotein (a) serum levels on mortality of patients with peripheral artery disease // Eur. J. Clin. Invest. 2007. Vol. 37. № 3. P. 180–186.
25. Cheung N., Rogers S., Couper D.J. et al. Is diabetic retinopathy an independent risk factor for ischemic stroke? // Stroke. 2007. Vol. 38. № 2. P. 398–401.
26. Walters M.R., Weir C.J., Lees K.R. A randomised, controlled pilot study to investigate the potential benefit of intervention with insulin in hyperglycaemic acute ischaemic stroke patients // Cerebrovasc. Dis. 2006. Vol. 22. № 2-3. P. 116–122.
27. Li W.A., Moore-Langston S., Chakraborty T. et al. Hyperglycemia in stroke and possible treatments // Neurol. Res. 2013. Vol. 35. № 5. P. 479–491.
28. Arboix A., Rivas A., García-Eroles L. et al. Cerebral infarction in diabetes: clinical pattern, stroke subtypes, and predictors of in-hospital mortality // BMC Neurol. 2005. Vol. 5. № 1. P. 9.
29. Khoury J.C., Kleindorfer D., Alwell K. et al. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population // Stroke. 2013. Vol. 44. № 6. P. 1500–1504.
30. Орлова А.С. Соматические расстройства и свободно-радикальные процессы при цереброваскулярной болезни // Фундаментальные исследования. 2012. № 8-1. С. 220–224.
31. Kuwashiro T., Kamouchi M., Ago T. et al. The factors associated with a functional outcome after ischemic stroke in diabetic patients: the Fukuoka Stroke Registry // J. Neurol. Sci. 2012. Vol. 313. № 1-2. P. 110–114.
32. Kiers L., Davis S.M., Larkins R. et al. Stroke topography and outcome in relation to hyperglycemia and diabetes



- tes // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1992. Vol. 55. № 4. P. 263–270.
33. Holanda M.M., Filizola R.G., Costa M.J. et al. Plasma lipoprotein(A) levels: a comparison between diabetic and non-diabetic patients with acute ischemic stroke // Arq. Neuropsiquiatr. 2004. Vol. 62. № 2A. P. 233–236.
 34. Sygitowicz G., Minor A., Jasińska I., Pachecka J. Hyperglycemic and lipid parameters in diabetic and nondiabetic patients after acute cerebral stroke // Acta Pol. Pharm. 1997. Vol. 54. № 2. P. 119–122.
 35. Zsuga J., Gesztelyi R., Kemeny-Beke A. et al. Different effect of hyperglycemia on stroke outcome in non-diabetic and diabetic patients – a cohort study // Neurol. Res. 2012. Vol. 34. № 1. P. 72–79.
 36. Baird T.A., Parsons M.W., Phan T. et al. Persistent post-stroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome // Stroke. 2003. Vol. 34. № 9. P. 2208–2214.
 37. Dora B., Mihçi E., Eser A. et al. Prolonged hyperglycemia in the early subacute period after cerebral infarction: effects on short term prognosis // Acta Neurol. Belg. 2004. Vol. 104. № 2. P. 64–67.
 38. Kawamura T., Umemura T., Kanai A. et al. Soluble adhesion molecules and C-reactive protein in the progression of silent cerebral infarction in patients with type 2 diabetes mellitus // Metabolism. 2006. Vol. 55. № 4. P. 461–466.
 39. Luchsinger J.A., Palmas W., Teresi J.A. et al. Improved diabetes control in the elderly delays global cognitive decline // J. Nutr. Health. Aging. 2011. Vol. 15. № 6. P. 445–449.
 40. Watson G.S., Cholerton B.A., Reger M.A. et al. Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: a preliminary study // Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2005. Vol. 13. № 11. P. 950–958.
 41. Orchard T.J., Tempresa M., Goldberg R. et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial // Ann. Intern. Med. 2005. Vol. 142. № 8. P. 611–619.
 42. Risner M.E., Saunders A.M., Altman J.F. et al. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease // Pharmacogenomics J. 2006. Vol. 6. № 4. P. 246–254.
 43. Chen Y., Zhou K., Wang R. et al. Antidiabetic drug metformin (GlucophageR) increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptides via up-regulating BACE1 transcription // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. Vol. 106. № 10. P. 3907–3912.
 44. Imfeld P., Bodmer M., Jick S.S., Meier C.R. Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study // J. Am. Geriatr. Soc. 2012. Vol. 60. № 5. P. 916–921.
 45. Rabiner E.A., Tzimopoulou S., Cunningham V.J. et al. Effects of 12 months of treatment with the PPAR γ agonist rosiglitazone on brain glucose metabolism in Alzheimer's Disease: A 18F-FDG PET study // Alzheimers Dementia. 2009. Vol. 5. № 4. Suppl. P. P207.
 46. Moore E.M., Mander A.G., Ames D. et al. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin // Diabetes Care. 2013. Vol. 36. № 10. P. 2981–2987.
 47. Launer L.J., Miller M.E., Williamson J.D. et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy // Lancet Neurol. 2011. Vol. 10. № 11. P. 969–977.
 48. Левин О.С. Мемантин как препарат для базисной терапии деменции // Атмосфера. Нервные болезни. 2007. № 4. С. 10–16.
 49. Макотрова Т.А., Трусова Н.А., Шрадер Н.И., Левин О.С. Нейропротективный потенциал акаинола-мемантина при ишемическом инсульте // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. № 72. С. 82–85.
 50. López-Valdés H.E., Clarkson A.N., Ao Y. et al. Memantine enhances recovery from stroke // Stroke. 2014. Vol. 45. № 7. P. 2093–2100.

The Influence of Diabetes Mellitus on the Course of Stroke

E.N. Ilyasova, O.S. Levin

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Oleg Semyonovich Levin, oslevin@mail.ru

Stroke is the leading cause of disability and the second most frequent cause of death worldwide. On the one hand, diabetic patients have a 1.5 to 3-times higher risk of stroke, especially cerebral infarction, than non-diabetic subjects. The etiology of stroke in diabetics is frequently microvascular disease, which causes small subcortical infarcts designated as lacunar strokes. Diabetics also have an increased incidence of large vessel intracranial vascular disease. In this review, the authors discuss the risk factors for stroke with emphasis on the diabetic population, highlighting the interventions that have been shown to decrease stroke risk in this patient population. Clinicians responsible for stroke patients should be aware of the importance of adequate glycaemic control in both primary and secondary prevention of stroke.

Key words: stroke, diabetes mellitus, cognitive impairment

7-й Международный междисциплинарный конгресс
7th International Interdisciplinary Congress



MANAGE PAIN УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

M O S C O W

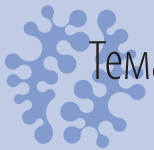
17-19 NOVEMBER
НОЯБРЯ 2016 г.

M O S K B A

Конгресс-парк гостиницы «Рэдиссон Ройал, Москва»
Кутузовский проспект, д. 2/1, стр. 1 (ст. м. «Киевская»)

managepain.ru

Оргкомитет: +7 (499) 264-22-88; info@intermeda.ru



Cerebrum diabeticum: существует ли диабетическая энцефалопатия?

О.С. Левин, О.В. Бабкина

Адрес для переписки: Олег Семенович Левин, oslevin@mail.ru

Воздействие сахарного диабета (СД) на нервную систему традиционно ассоциируется с поражением периферических нервов и нервных волокон. Однако в последние годы все больший интерес вызывает дисфункция головного мозга, связанная с развитием когнитивной дисфункции, которую принято обозначать как диабетическая энцефалопатия (ДЭ). Под ДЭ понимают медленно нарастающие когнитивные нарушения, обычно не достигающие степени деменции и обусловленные метаболическими расстройствами, непосредственно вызываемыми СД.

Субстрат энцефалопатии остается неясным, а ее статус, критерии диагностики продолжают обсуждаться, в связи с чем в последние годы данный термин применяется существенно реже. При СД 1 типа ДЭ носит первичный характер и связана с нарушением действия инсулина и гипергликемией, тогда как при СД 2 типа в значительной части случаев она является следствием сосудистых осложнений.

Ключевые слова: диабетическая энцефалопатия, диабетический мозг, церебральная микроангиопатия, болезнь Альцгеймера, когнитивные нарушения

Сахарный диабет (СД) – одно из самых частых хронических заболеваний, поражающее до 10% населения. Нервная система – одна из основных мишеней СД. Традиционно считалось, что при СД в патологический процесс может вовлекаться центральная нервная система (ЦНС), однако преимущественно страдает периферическая нервная система (ПНС).

Перефразируя знаменитое изречение, можно сказать, что СД «лижет» ЦНС, но «кусает» ПНС. В последние десятилетия представления изменились. Установлено, что дисфункция головного мозга – частое явление при СД. Однако ее патогенез, нозологический статус, клиника, прогноз, критерии диагностики, подходы к терапии плохо изучены и вызывают дискуссии [1–3].

Классификация поражений головного мозга при сахарном диабете

Поражение головного мозга при СД может быть острым или хроническим (см. таблицу). Острые поражения обусловлены метаболическими нарушениями (острые метаболические энцефалопатии, или комы: гипергликемическая, кетоацидотическая, гипогликемическая и т.д.). Как правило, они обратимы, однако могут оставлять после себя (особенно при гипогликемической коме) резидуальный дефект, который от эпизода к эпизоду может «накапливаться». Острым поражением также считается инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), частота которых у лиц с СД существенно выше, чем в популяции [2, 4, 5].

К хроническим, как правило, прогрессирующим поражениям головного мозга относят диабетическую энцефалопатию (ДЭ) и так называемые коморбидные состояния (прежде всего дисциркуляторную энцефалопатию (ДЭП) и болезнь Альцгеймера (БА)), которые представляют собой самостоятельные нозологические формы, патогенетически связанные с СД.

Кроме того, как показывает клиническая практика, существуют



переходные (сочетанные) формы. Они занимают промежуточное положение между ДЭ и БА или ДЭП.

Термин «диабетическая энцефалопатия» предложил R. de Jong в 1950 г., описавший когнитивное снижение у молодого человека с СД 1 типа. Под ДЭ понимают медленно прогрессирующие диффузные изменения в головном мозге, непосредственно связанные с метаболическими нарушениями и проявляющиеся когнитивным снижением, церебральной атрофией и/или диффузным поражением белого вещества головного мозга [1, 5–8].

Частота встречаемости ДЭ среди пациентов с СД колеблется от 5 до 80%. Столь значительный разброс объясняется отсутствием общепринятых критериев диагностики заболевания. В чистом виде ДЭ как дисметаболическое расстройство наблюдается преимущественно у больных СД 1 типа. У данной категории пациентов заболевание обусловлено прежде всего неэффективным контролем гликемии (гипергликемией или гипогликемическими эпизодами). У пациентов с СД 2 типа ДЭ более чем в 80% случаев сопровождается цереброваскулярной патологией, что объясняется более старшим возрастом и широким распространением сосудистых факторов риска (артериальной гипертензии, дислипидемии). Кроме того, если при СД 1 типа решающую роль в развитии метаболических нарушений и дисфункции головного мозга играет дефицит инсулина, при СД 2 типа – инсулинорезистентность [3, 6, 8].

Болезнь Альцгеймера – коморбидное состояние или диабет 3 типа?

Существует параллелизм в развитии СД и БА, который во многом объясняется нарушением функции инсулина. В отличие от периферических тканей в головном мозге инсулин не участвует в утилизации глюкозы, однако участвует в регуляции когнитивных процессов.

Таблица. Классификация поражений ЦНС при СД

Течение	Клинические формы
Острые	Фокальные Инсульты/ТИА Диффузные Острая энцефалопатия Кетоацидотическая кома Гиперосмолярная кома Гипогликемическая кома
Хронические (прогредиентные)	ДЭ Коморбидные ДЭП БА Сочетанные ДЭ-БА ДЭ-ДЭП

Рецепторы инсулина обнаружены в коре головного мозга и гиппокампе. Их активация приводит к усилению когнитивных и прежде всего мнестических функций.

Снижение с возрастом в мозге концентрации инсулина и количества инсулиновых рецепторов частично объясняет возрастную когнитивную дисфункцию. Кроме того, при тяжелой БА в мозге отмечено снижение уровня инсулина и промежуточных продуктов инсулинового сигнального пути. Этому может способствовать нарушение транспорта инсулина в мозг через гематоэнцефалический барьер и снижение синтеза инсулина в мозге. Таким образом, у пациентов с БА при нормальном или высоком уровне периферического инсулина уровень инсулина в цереброспинальной жидкости обычно снижен [9–12]. При БА и СД также выявлено уменьшение уровня инсулина (инсулин-деградирующего фермента), расщепляющего как инсулин, так и амилоидный белок, что нарушает клиренс амилоидного белка из вещества головного мозга.

Кроме того, инсулин инактивирует киназу-3 гликогенсинтазы, препятствуя фосфорилированию тау-протеина и тем самым тормозя накопление и агрегацию указанного белка.

Инсулинорезистентность связана с нарушением обмена амилоида, атрофией гиппокампа, наруше-

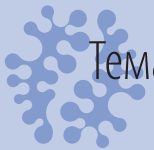
нием памяти и повышением риска развития БА в полтора – два раза. О роли инсулина в регулировании когнитивных процессов свидетельствует улучшение процессов памяти при его внутривенном или интраназальном введении [1, 7, 13].

Общими факторами патогенеза СД и БА являются окислительный стресс и повышенное образование конечных продуктов гликирования. Наблюдается также сходство в дисрегуляции метаболизма глюкозы, нарушении обмена аполинпротеина Е, митохондриальной дисфункции, нарушении гомеостаза кальция. На экспериментальной модели показано, что СД сопровождается поражением нейронов гиппокампа и миндалины – зон, которые страдают на раннем этапе развития БА. Кроме того, пациенты с БА предрасположены к развитию СД 2 типа и чаще имеют гиперинсулинемию и гипергликемию по сравнению со здоровыми лицами того же возраста [8].

Соотношение роли метаболических нарушений и сосудистых факторов риска в поражении головного мозга при сахарном диабете

Сложно сопоставить значимость собственно метаболических расстройств и сосудистых факторов риска, часто наблюдающихся у пациентов с СД 2 типа, в развитии атрофии головного мозга

эндокринология



Отправной точкой метаболического пути поражения головного мозга, вероятно, является гипергликемия, однако конкретные механизмы могут быть связаны с накоплением конечных продуктов гликирования, активных форм кислорода и свободных радикалов (окислительный стресс), дисфункцией инсулинового сигнального пути

или лейкоэнцефалопатии, выявляемых при нейровизуализации, и связанных с ними когнитивных нарушений.

Отправной точкой метаболического пути поражения головного мозга, вероятно, является гипергликемия, однако конкретные механизмы могут быть связаны с накоплением конечных продуктов гликирования, активных форм кислорода и свободных радикалов (окислительный стресс), дисфункцией инсулинового сигнального пути. Токсическое воздействие избытка глюкозы может быть связано с активацией полиолового и гексозаминового путей. При улучшении контроля СД когнитивная дисфункция, отражающая поражение мозга, частично обратима.

Роль гипогликемии в развитии атрофии головного мозга или лейкоэнцефалопатии подтверждена не во всех исследованиях, что, возможно, отражает позитивное влияние инсулина на когнитивные функции [11, 14, 15].

Атрофия мозга и диффузное поражение белого вещества, выявляемые при магнитно-резонансной томографии, ассоциированы с нарушением миелинизации нервных волокон. Рецепторы конечных продуктов гликирования экспрессированы как в сером веществе (гиппокампе и коре головного мозга), так

и в белом, особенно в мозолистом теле и внутренней капсуле. Повышенное количество этих рецепторов объясняется устранением торможения под влиянием нуклеарного (ядерного) фактора κВ, что связано с дисфункцией инсулинового сигнального пути. Этот же фактор влияет на продукцию фактора некроза опухоли альфа, который также участвует в развитии диабетической лейкоэнцефалопатии. Однако лейкоэнцефалопатия при СД может быть вызвана и артериальной гипертензией. Тем не менее результаты исследований показывают, что метаболические нарушения, связанные с СД, теснее коррелируют с развитием церебральной атрофии и изменением белого вещества, тогда как артериальная гипертензия ассоциирована лишь с легким изменением численности нейронов гиппокампа и утратой синапсов. Кроме того, когнитивные нарушения при СД выражены в большей степени и наступают быстрее, чем при наличии только артериальной гипертензии. Таким образом, как клинические, так и экспериментальные данные указывают на синергизм метаболических нарушений и гипертензии в поражении мозга [6, 8, 11, 13, 16].

Роль гиперлипидемии в развитии метаболического поражения мозга не определена. Известно, что повышенный уровень триглицеридов способствует прогрессированию диабетической невропатии. Нарушение метаболизма липидов может вносить существенный вклад в звенья патогенеза, связанные с конечными продуктами гликирования. Оксидация липопротеинов низкой плотности может играть решающую роль в развитии атеросклероза, окислительного стресса и воспалительных процессов [15, 16].

Роль сосудистого фактора в развитии когнитивных нарушений при СД может преувеличиваться в силу более простого выявления сосудистых изменений мозга при визуализации. У больных СД диффузные изменения белого ве-

щества, немые инфаркты и церебральная атрофия могут отражать возрастные изменения, которые не обязательно сопровождаются когнитивным снижением. На экспериментальных моделях ДЭ не выявлено снижения перфузии мозга. Изменений перфузии не установлено и в клинических исследованиях [7, 9, 17].

В то же время у больных СД 2 типа, при котором чаще отмечаются атрофия подкорковых структур и патология белого вещества, как правило, отмечается дисрегуляторный (подкорково-лобный) профиль когнитивных нарушений. Таким образом, корреляция между характером когнитивных нарушений и нейровизуализационными изменениями может отражать вклад сосудистых, дисметаболических и дегенеративных изменений в формирование клинической картины [11, 15, 17].

Когнитивная дисфункция – основное проявление диабетической энцефалопатии

Основным проявлением нарушений головного мозга при СД служат когнитивные и аффективные изменения, что отражает преимущественную дисфункцию фронтостриарных кругов, регулирующих соответствующие нейropsychологические процессы. При СД нарушаются память, внимание, зрительно-пространственные и регуляторные функции.

О прогрессировании заболевания свидетельствует прежде всего снижение памяти (особенно при проведении тестов на отсроченное воспроизведение). В повседневной жизни в большей степени проявляется дисрегуляторный дефицит, определяющий неспособность пациентов обрабатывать неструктурированную информацию, особенно в ситуациях, требующих немедленных решений.

Большинство пациентов с СД 2 типа не страдают деменцией, однако демонстрируют определенные когнитивные затруднения, которые можно характеризовать как умеренные когнитивные рас-



стройства. В то же время у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами повышен риск конверсии их в деменцию [1, 8, 9]. При СД 1 типа, дебютирующем в детском возрасте, отмечаются замедление интеллектуального развития и трудности обучения в школе. Этот дефект персистирует и в более зрелом возрасте, нередко сопровождаясь дальнейшим когнитивным снижением и более выраженной церебральной атрофией. Важную роль играют повторяющиеся эпизоды гипогликемии, которые способствуют усугублению церебральной атрофии.

При СД 2 типа снижение когнитивных функций может происходить параллельно с переходом состояния пациента от нарушения толерантности к глюкозе к развитию СД, что также сопровождается нарастающим влиянием сосудистых факторов риска, таких как артериосклероз и артериальная гипертензия. У лиц пожилого возраста вероятность когнитивного снижения выше, что объясняется возрастными изменениями головного мозга [6, 18, 19].

Риск развития ДЭ не зависит от пола, этнической принадлежности. Однако он повышается при увеличении длительности заболевания, неадекватном контроле гипергликемии, ассоциированном с более значительным микроваскулярным поражением, повышенным уровнем гликированного гемоглобина, отражающего степень персистирования гипергликемии в течение дня.

Конверсия умеренных когнитивных расстройств в деменцию и присоединение коморбидных заболеваний

Развитие деменции, риск которой при ДЭ повышен, вероятно, становится возможным не в рамках самой ДЭ, а в результате присоединения коморбидных заболеваний – БА и/или выраженной цереброваскулярной патологии. Как развитие инсульта, так и хроническая цереброваскулярная патология усугубляют когнитивный

статус пациента с ДЭ. Наличие новых инфарктов мозга у больных СД удваивает риск развития деменции в течение четырех лет [3]. Предикторами конверсии умеренных когнитивных расстройств в деменцию могут выступать генетическая предрасположенность, например аллель APOE4, а также депрессия, которая может отражать как психологические проблемы пациентов, так и нейромедиаторные и структурные изменения в веществе головного мозга.

По некоторым данным, у больных СД чаще диагностируется смешанная форма деменции. Комбинация цереброваскулярного и дегенеративного процессов сопровождается более тяжелой эндотелиальной дисфункцией, нарушением целостности гематоэнцефалического барьера, более тяжелым окислительным стрессом, более интенсивным накоплением бета-амилоида и нейровоспалительным процессом. Кроме того, при сочетании БА и СД возможно развитие церебральной амилоидной ангиопатии. СД ухудшает когнитивный статус пациентов с развивающейся БА. Однако не доказано, что СД усугубляет патоморфологические изменения, свойственные БА.

Лечение диабетической энцефалопатии

Лечение ДЭ должно включать адекватную физическую активность и диету, коррекцию и тщательный контроль уровня гликемии и сосудистых факторов риска [13, 20–22].

Препараты для лечения ДЭ должны быть направлены на усиление активности инсулина, повышение чувствительности рецепторов к инсулину, что может способствовать повышению клиренса бета-амилоида. Модуляторы инсулина в форме небольших пептидов могут усилить гидролиз бета-амилоида, не повышая распад самого инсулина.

Применение пиоглитазона – агониста рецептора пролифератора пероксисом гамма – приводит

к улучшению чувствительности к инсулину. Системное использование препаратов инсулина для лечения заболеваний головного мозга возможно, так как инсулин способен проникать через гематоэнцефалический барьер с помощью специальной транспортной системы. Однако он должен вводиться в количествах, не вызывающих гипогликемию.

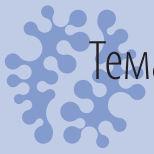
Интраназальное введение инсулина, проникающего в мозг через систему обонятельного и тройничного нервов, может стать альтернативой системному введению. Экспериментальные данные свидетельствуют, что интраназальное введение инсулина способно положительно влиять на когнитивное снижение, степень атрофии головного мозга и изменения белого вещества, но лишь при условии относительного дефицита инсулина, что может наблюдаться как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа [4, 6, 13, 14, 20].

Важен поиск эффективных и безопасных препаратов, противодействующих окислительному стрессу, нейровоспалительному процессу, а также модулирующих глутаматергическую, холинергическую и катехоламинергическую передачу.

Перспективы мультимодальной терапии диабетической энцефалопатии

Терапия, одновременно направленная на несколько ключевых патофизиологических звеньев ДЭ, по-видимому, является наиболее перспективной. В этой связи представляется целесообразным применение комбинаций препаратов или многокомпонентных препаратов. Примером последнего может служить Актювегин [12, 14, 22, 23].

Актювегин – депротеинизированный гемодериват, получаемый из крови телят путем ультрафильтрации, в состав которого входят около 200 низкомолекулярных соединений весом до 5000 дальтон. Актювегин содержит инозитолфосфолигосахариды, которые



активируют транспорт глюкозы и стимулируют активность некоторых ферментов, включая пируватдегидрогеназу – ключевой фермент цикла Кребса. Инсулин-независимая активация переносчиков глюкозы может ослаблять метаболические последствия инсулинорезистентности, являющейся одним из факторов альцгеймеровских изменений в мозге. Установлено, что Актовегин увеличивает утилизацию кислорода, что приводит к увеличению синтеза аденозинтрифосфата и креатинфосфата и, как следствие, защите клеток от гипоксического повреждения. Актовегин оказывает нейропротективный и нейротрофический эффекты, способствуя торможению апоптоза (за счет блокирования каспазы-3), увеличению численности нейронов и синаптических связей. Препарат способен модулировать активность нуклеарного (ядерного) фактора κВ, играющего важную роль в регуляции процессов апоптоза и воспаления. Кроме того, он способен улучшать микро-

циркуляцию в тканях, позитивно воздействуя на эндотелий сосудов [14, 16, 24–28].

В плацебоконтролируемых исследованиях продемонстрирована способность препарата Актовегин улучшать когнитивные функции и степень повседневной активности у пациентов с сосудистой деменцией и БА [27, 29–32].

В ряде открытых исследований показано положительное воздействие препарата Актовегин на состояние когнитивных функций у пациентов с ДЭ [2, 14]. В крупном многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с СД 2 типа на фоне приема препарата Актовегин отмечено улучшение со стороны ПНС и психологического состояния (по шкале качества жизни) [12].

Результаты недавно завершившегося многоцентрового рандомизированного исследования ARTEMIDA, в котором изучалась эффективность препарата у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями при

назначении в остром периоде инсульта, показали, что через шесть месяцев препаратом Актовегин достоверно улучшаются когнитивные функции по сравнению с приемом плацебо. Кроме того, снижается количество пациентов с диагнозом «деменция». Указанный эффект отмечался как через шесть месяцев терапии, так и через шесть месяцев последующего наблюдения [12].

Таким образом, Актовегин может применяться как при легких и умеренных когнитивных нарушениях, так и на стадии деменции в виде монотерапии или в комбинации с препаратами, действующими на нейромедиаторные системы. Учитывая дозозависимый характер действия, препарат необходимо применять в адекватных дозах: внутривенно капельно по 0,4–2 г (на курс до 20 инфузий), перорально – по 400 мг три раза в день. Длительность приема зависит от выраженности симптоматики. В среднем она составляет от четырех – шести недель до шести месяцев. ☼

Литература

- Захаров В.В., Сосина В.Б. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом // Неврологический журнал. 2009. № 4. С. 54–58.
- Строков И.А., Моргоева Ф.Э., Строков К.И. и др. Терапевтическая коррекция диабетической полиневропатии и энцефалопатии Актовегином // Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14. № 9. С. 698–703.
- Brands A.M., Kessels R.P., de Haan E.H. et al. Cerebral dysfunction in type 1 diabetes: effects of insulin, vascular risk factors and blood-glucose levels // Eur. J. Pharmacol. 2004. Vol. 490. № 1. P. 159–168.
- Котов С.В., Рудакова И.Г., Исакова Е.В. Энцефалопатия у больных сахарным диабетом II типа. Клиника и лечение // Неврологический журнал. 2001. № 3. С. 35–37.
- Arvanitakis Z., Wilson R.S., Schneider J.A. et al. Diabetes mellitus and progression of rigidity and gait disturbance in older persons // Neurology. 2004. Vol. 63. № 6. P. 996–1001.
- Строков И.А., Захаров В.В., Строков К.И. Диабетическая энцефалопатия // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 2S. С. 30–40.
- Biessels G.J. Cerebral complications of diabetes: clinical findings and pathogenetic mechanisms // Neth. J. Med. 1999. Vol. 54. № 2. P. 35–45.
- Bresser J., Reijmer Y.D., van der Berg E. et al. Microvascular determinants of cognitive decline and brain volume change in elderly patients with type 2 diabetes // Dement. Geriatr. Dis. 2010. Vol. 30. № 5. P. 381–386.
- Galluzzi S., Sheu C.F., Zanetti O., Frisoni G.B. Distinctive clinical features of mild cognitive impairment with subcortical cerebrovascular disease // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2005. Vol. 19. № 4. P. 196–203.
- McGuinness B., Todd S., Passmore A., Bullock R. Systematic review: Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2008. Vol. 79. № 1. P. 4–5.
- Watson G.S., Craft S. The role of insulin resistance in the pathogenesis of Alzheimer's disease: implications for treatment // CNS Drugs. 2003. Vol. 17. P. 27–32.
- Ziegler D., Movesyan L., Mancovsky B. et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with Actovegin in type 2 diabetic patients // Diabetes Care. 2009. Vol. 32. № 8. P. 1479–1484.
- Farrall A.J., Wardlaw J.M. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease – systematic review and meta-analysis // Neurobiol. Aging. 2009. Vol. 30. № 3. P. 337–352.
- Захаров В.В., Сосина В.Б. Применение антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных с сахарным диабетом // Неврологический журнал. 2008. № 5. С. 39–43.
- Hassing L.B., Hofer S.M., Nilsson S.E. et al. Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cog-



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксанта с комплексным нейропротективным и метаболическим действием для терапии различных заболеваний нервной системы, а также патологий периферических артерий и вен

- **Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция, черепно-мозговая травма)**
- **Периферические сосудистые (артериальные и венозные) нарушения и их последствия**
- **Диабетическая полинейропатия**
- **Заживление ран (язвы различной этиологии, ожоги, трофические нарушения)**

Сокращенная информация по применению препарата Актовегин®

Торговое название препарата: Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой. **Показания к применению.** Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, черепно-мозговая травма; только для таблеток: деменция). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. Только для раствора для инъекций и инфузий: декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью.** Только для таблеток: сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; беременность, период лактации. Только для раствора для инъекций и для инфузий: гиперхлоремия, гипернатриемия; дополнительно только для раствора для инфузий в р-ре декстрозы: сахарный диабет. **Способ применения и дозы. Р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250-500 мл (1000-2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т.ч. и в виде инфузии) от 5 до 50 мл (200-2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. Для инфузий и инъекций: скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь по 1-3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Побочное действие.** Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.**

Информация для специалистов здравоохранения.

Дата выхода рекламы: август 2016.

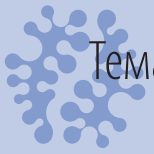
ООО «Такэда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

Реклама

www.actovegin.ru

www.takeda.com.ru



- nitive decline: evidence from a longitudinal study // *Age Ageing*. 2004. Vol. 33. № 4. P. 355–361.
16. Kuninaka T., Senga Y., Senga H., Weiner M. Nature of enhanced mitochondrial oxidative metabolism by a calf blood extract // *J. Cell. Physiol.* 1991. Vol. 146. № 1. P. 148–155.
 17. Manschot S.M., Biessels G.J., de Valk H. et al. Metabolic and vascular determinations of impaired cognitive performance and abnormalities of brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2007. Vol. 50. № 11. P. 2388–2297.
 18. McGuire L.C., Ford E.S., Ajani U.A. The impact of cognitive functioning on mortality and the development of functional disability in older adults with diabetes: the second longitudinal study on aging // *BMC Geriatr.* 2006. Vol. 6. № 8. P. 58–62.
 19. Steffens D.C., Taylor W.D., Krishnan K.R. Progression of subcortical ischemic disease from vascular depression to vascular dementia // *Am. J. Psychiatry*. 2003. Vol. 160. № 10. P. 1751–1756.
 20. Dufouil C., Chalmers C., Coskun O. et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy // *Circulation*. 2005. Vol. 112. № 11. P. 1644–1650.
 21. Mok V.C., Lam W.W., Fan Y.H. et al. Effects of statins on the progression of cerebral white matter lesion: Post hoc analysis of the ROCAS (Regression of Cerebral Artery Stenosis) study // *J. Neurol.* 2009. Vol. 256. № 5. P. 750–757.
 22. Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y. et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 25. P. 2643–2653.
 23. Semlitsch H.V., Anderer P., Saletu B., Hochmayer I. Topographic mapping of cognitive event-related potentials in a double-blind, placebo-controlled study with the hemoderivative Actovegin in age-associated memory impairment // *Neuropsychobiology*. 1990–1991. Vol. 24. № 1. P. 49–56.
 24. Учкин И.Г., Зудин А.М., Багдасарян А.Г., Федорович А.А. Влияние фармакотерапии хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей на состояние микроциркуляторного русла // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2014. Т. 20. № 2. С. 27–36.
 25. Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro // *Neuromolecular Med.* 2011. Vol. 13. № 4. P. 266–274.
 26. Fedorovich A.A. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin // *Microvasc. Res.* 2012. Vol. 84. № 1. P. 86–93.
 27. Herrmann W.M., Bohn-Olszewsky W.J., Kuntz G. Actovegin infusion treatment in patients with primarily degenerative dementia of the Alzheimer type and multi-infarct dementia // *Zeitschrift Geriatr.* Vol. 1992. № 5. P. 46–55.
 28. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H. et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // *J. Neurol. Sci.* 2012. Vol. 322. № 1. P. 222–227.
 29. Михайлова Н.М., Селезнева Н.Д., Калын Я.Б. и др. Эффективность лечения Актовегином больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения сосудистого генеза // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013. № 7. С. 69–76.
 30. Kanowski S., Kinzler E., Lehmann E. et al. Confirmed clinical efficacy of Actovegin in elderly patients with organic brain syndrome // *Pharmacopsychiatry*. 1995. Vol. 28. № 4. P. 125–133.
 31. Kinzler E., Lehmann E., Groth J. et al. Actovegin in der behandlung geriatriischer patienten mit hirnorganischem psychosyndrom // *Munch. Med. Wochenschr.* 1988. Vol. 130. P. 644–646.
 32. 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 // *Neuropsychobiology*. 1990–1991. Vol. 24. № 3. P. 135–148.

Cerebrum Diabeticum: Does Diabetic Encephalopathy Exist?

O.S. Levin, O.V. Babkina

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Oleg Semyonovich Levin, oslevin@mail.ru

Impact of diabetes mellitus (DM) on nervous system is routinely associated with injury of peripheral nerves and nervous fibers. However, recently more interest was risen by dysfunction of the brain related to development of cognitive impairment known as diabetic encephalopathy (DE) implying slowly deteriorating cognitive impairment that usually does not reach (within DE) dementia, and caused by metabolic disorders directly triggered by DM. A substrate of encephalopathy remains unclear, and its state, diagnostic criteria are still debated explaining why this term has been much rarely used in last years. DE develops primary to type 1 DM, which is related to impaired action of insulin and hyperglycemia, whereas during type 2 DM it is a consequence of vascular complications in substantial proportions of cases.

Key words: *diabetic encephalopathy, diabetic brain, cerebral microangiopathy, Alzheimer's disease, cognitive impairment*



ДВАДЦАТЬ ВТОРАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

с 3 по 5 октября 2016 года

**Москва, проспект Вернадского, д. 84,
ст. метро «Юго-Западная»**

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов – Двадцать второй объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 3 по 5 октября 2016 г.** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: просп. Вернадского, д. 84 (ст. м. «Юго-Западная»).

Программа гастронедели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные эксперты.

В рамках гастронедели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих мероприятиях, будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед гастронеделями **с 30 сентября по 2 октября 2016 г.** состоится Международная осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

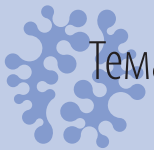
Вход на научные заседания гастронедели свободный.

Почтовый адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО».

Телефон для справок: +7 926 213-25-52.

Электронная почта: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru.

Адреса в Интернете: www.gastro.ru, www.liver.ru.



Когнитивные нарушения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Е.Е. Васенина, О.С. Левин

Адрес для переписки: Олег Семенович Левин, oslevin@mail.ru

Сахарный диабет (СД) 2 типа сопровождается развитием когнитивного снижения у значительной части больных и является фактором риска развития как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера. Ведущим механизмом развития деменции у пациентов с СД 2 типа, по-видимому, является церебральная микроангиопатия, тогда как связь СД с нейродегенеративной патологией представляется более противоречивой. В целом механизмы развития когнитивных нарушений у пациентов с СД во многом остаются неясными, что затрудняет поиск эффективных стратегий предупреждения деменции. Тем не менее уже сейчас необходимы усилия по максимально широкому нейропсихологическому скринингу пожилых пациентов с СД 2 типа для раннего выявления когнитивных нарушений и использование всех имеющихся возможностей их коррекции.

*В этой связи для лечения когнитивного снижения у пациентов с СД представляется перспективным применение препарата с полимодальным действием, такого как стандартизированный экстракт *Ginkgo biloba* EGb 761®.*

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинорезистентность, когнитивные нарушения, сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера

Нервная система – одна из основных мишеней для сахарного диабета (СД) [1, 2]. В отличие от поражения периферической нервной системы, многократно и подробно описанного при СД (диабетические невропатии), к патологии центральной нервной системы и в первую очередь головного мозга исследователи приступили сравнительно недавно. Наиболее частым проявлением дисфункции головного

мозга при СД являются когнитивные нарушения, анализу которых посвящена данная статья [3–5].

Существует ли причинно-следственная связь между диабетом и когнитивными нарушениями?

Учитывая высокую распространенность в пожилом возрасте как СД, так и когнитивных нарушений (соответственно у 18–20 и 25% лиц

старше 60 лет), резонно предположить, что когнитивные нарушения при СД – результат неизбежного наложения двух пересекающихся популяций больных [3, 6]. Тем не менее накопленные в последние десятилетия данные скорее позволяют предположить причинно-следственные отношения между СД и когнитивными расстройствами.

О когнитивном снижении у пациентов с СД известно давно – со времен классической работы W.R. Miles и H.F. Root (1922) [7]. Проводимые с тех пор исследования неизменно показывают, что у пациентов с СД, особенно СД 2 типа, отмечаются более низкие результаты, чем у лиц того же возраста с нормогликемией [6]. При этом обнаруживается как снижение общей оценки когнитивных функций, так и нарушения в отдельных когнитивных сферах. В среднем отклонения от возрастной нормы обнаруживаются примерно у трети пациентов с СД 2 типа. Хотя в большинстве подобных случаев когнитивный дефект остается легким или умеренным, он способен негативно влиять на качество жизни пациентов.

Особенностью нейропсихологического профиля у пациентов с СД является преобладание нейродинамических и регуляторных нарушений, выявляемых в тестах на внимание, скорость психомоторных реакций, речевую активность, спо-



способность к переключению, концептуальное мышление и т.д. В то же время сфера памяти часто остается более сохранной или страдает вторично по отношению к вниманию и регуляции психической деятельности, следствием чего являются проблемы воспроизведения при относительно сохранном процессе запоминания, о чем свидетельствуют относительная сохранность узнавания и эффективность приемов опосредованного запоминания и воспроизведения. Тем не менее в некоторых исследованиях отмечен дефект, выходящий за пределы нейродинамических и регуляторных когнитивных нарушений и связанный, например, с первичным расстройством памяти или зрительно-пространственных функций [6].

Хотя чувствительность шкалы краткого исследования психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE), часто применяемой для общей количественной оценки когнитивного статуса у пожилых, по отношению к когнитивному дефициту, свойственному пациентам с СД, оказывается субоптимальной, у пожилых пациентов с СД 2 типа в среднем выявляется оценка на 1–2 балла ниже, чем у лиц того же возраста без СД, а в перспективе двух лет оценка по MMSE у больных СД в среднем снижается на 0,5 балла быстрее, чем в отсутствие СД [4, 5, 8]. Более точную оценку когнитивного дефицита при СД могут дать тесты на нейродинамические и регуляторные когнитивные функции (внимание, скорость психомоторных реакций, абстрактное мышление, переключаемость, планирование).

Патогенез когнитивных нарушений при СД

Пожилкой возраст пациентов, длительность заболевания повышают вероятность обнаружения когнитивного снижения. Показано, что уровень гликированного гемоглобина коррелирует (хотя и далеко не всегда) с выраженностью когнитивной дисфункции. Более того, при успешном контроле гипергликемии выраженность когнитивных нарушений может уменьшаться, но, как

правило (по крайней мере при СД 2 типа), лишь частично [6, 7]. Таким образом, развитие когнитивной дисфункции может быть индикатором неадекватной терапии СД и в свою очередь способствовать низкой приверженности пациентов лечению. Учитывая связь когнитивного дефицита с метаболическими расстройствами, непосредственно вызываемыми СД, его нередко рассматривают в рамках специфической «диабетической энцефалопатии», существование и статус которой продолжают вызывать дискуссии [7].

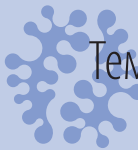
Риск развития деменции у пациентов с СД повышается в среднем в 1,6 раза, при этом риск развития сосудистой деменции повышается в 2–2,6 раза, а риск развития болезни Альцгеймера – примерно в 1,5 раза, независимо от возраста начала СД [9, 10]. Таким образом, деменция, развивающаяся у больного СД, может быть связана как с цереброваскулярной патологией, так и с первично дегенеративным процессом или иметь смешанный характер [4, 11–13].

Патогенез когнитивного снижения при СД во многом остается неясным [4, 13]. Корреляция между когнитивной дисфункцией и степенью гипергликемии, полученная в ряде исследований, может свидетельствовать, что именно это основное метаболическое отклонение у больных СД может быть причиной когнитивных нарушений. Показано, что быстрый подъем уровня глюкозы (в том числе после приема пищи) напрямую сопряжен у больных с СД 2 типа со снижением внимания и других нейродинамических функций [14]. Острая гипогликемия может снижать регионарную перфузию мозга и нарушать осмотическое равновесие в церебральных нейронах [15].

Влияние хронической гипергликемии может быть и более выраженным. Оно может опосредоваться образованием конечных продуктов гликирования, активацией альтернативных полиолового и гексозного метаболических путей, активацией протеинкиназы С и воспалительных процессов в мозге (доказыва-

ется усилением продукции провоспалительных цитокинов, например интерлейкина 6 или фактора некроза опухолей альфа) [4]. В целом, гипергликемия, безусловно, играет роль в развитии когнитивной дисфункции, но непосредственно с ней удается связать лишь умеренный, преимущественно нейродинамический когнитивный дефицит [5, 8]. По-видимому, более важное значение в развитии когнитивного снижения могут играть цереброваскулярная или нейродегенеративная патология, ускоренная метаболическими расстройствами, характерными для СД, а также гипогликемические эпизоды [5–7, 16].

Хорошо известно, что при СД повышается риск развития атеросклероза церебральных сосудов и риск инфарктов мозга [2]. Таким образом, одним из субстратов деменции при СД может быть мультиинфарктное состояние [12]. Однако, по данным ряда исследований, в развитии деменции при СД более важное значение имеет поражение мелких мозговых сосудов, что вызывает диффузную патологию белого вещества больших полушарий, множественные лакунарные очаги и микроинфаркты [5, 13]. В недавнем исследовании J.A. Sonnen и соавт. (2009), проводивших аутопсию 196 пациентов с деменцией, было показано, что у больных с СД число микроинфарктов в мозге было в два раза выше, чем у лиц, не имевших СД [6]. Более важную роль в развитии когнитивного снижения играли микроваскулярные поражения в глубоких отделах мозга, кровоснабжаемых пенетрирующими артериями. О роли микроваскулярной патологии в генезе деменции свидетельствуют корреляции между когнитивным снижением и некоторыми изменениями магнитно-резонансной томографии (лейкоареоз, лакунарные инфаркты, микрогеморрагии, церебральная атрофия и т.д.), а также его связь с патологией сосудов сетчатки и почек [17]. Причина поражения мелких церебральных сосудов при СД не до конца ясна. Предполагают, что формирование конечных продуктов гликирования, как и активация альтернативных путей углеводного метаболизма, способствуют развитию



окислительного стресса, что приводит к повреждению эндотелия сосудов и развитию ишемии мозга. Однако в исследовании J.A. Sonnen и соавт. (2009) молекулярный маркер окислительного стресса F2-изопропан у пациентов с СД был, наоборот, ниже, чем у пациентов с деменцией, не имевших СД [6]. В последние годы показано, что изменение продукции ангионевринов (например, фактора роста сосудистого эндотелия) может опосредовать повреждение мелких сосудов и гибель нейронов [4]. Более сложна и противоречива связь СД с дегенеративным процессом, свойственным болезни Альцгеймера. Можно предположить, что сосудистые и дегенеративные механизмы взаимодействуют в процессе развития деменции [5]. Общим звеном между нейродегенерацией и цереброваскулярной патологией может служить воспалительный процесс, связанный с повышенной выработкой в головном мозге провоспалительных цитокинов и активацией микроглии [13]. В исследовании J.A. Sonnen и соавт. (2009) одним из отличий пациентов с деменцией, страдавших СД, был повышенный уровень интерлейкина 6 [6]. Некоторую роль в когнитивном снижении может играть и активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, приводящая к увеличению уровня кортизола в крови [15]. Гипогликемия, связанная с передозировкой экзогенного инсулина и пероральных гипогликемических средств, – один из важнейших факторов, способствующих снижению внимания и скорости психомоторных процессов. При гипогликемическом эпизоде клетки мозга лишаются необходимых питательных веществ. Наличие эпизодов тяжелой гипогликемии, потребовавших госпитализации или обращения за неотложной помощью, существенно повышает риск развития деменции: при однократном эпизоде риск повышается в 1,4 раза, при многократных – в 2,4 раза. Абсолютный риск деменции после тяжелого эпизода гипогликемии увеличивается на 2,4% в год [16]. Оказывают ли влияние на риск развития деменции

более легкие приступы гипогликемии, остается неясным. Неблагоприятное действие гипогликемии может быть связано с гибелью нейронов, особенно в нескольких наиболее уязвимых зонах мозга, таких как гиппокамп, а также с активацией свертывающих систем крови (за счет повышения агрегации тромбоцитов и формирования фибриногена) и ишемии. Повреждающее действие гипогликемии, по-видимому, преимущественно сказывается у пожилых пациентов, которые в силу более низкого когнитивного (мозгового) резерва и низкой пластичности в меньшей степени способны нивелировать последствия повреждения. У молодых больных СД 1 типа, несмотря на высокую частоту гипогликемических эпизодов, существенного когнитивного снижения даже при многолетнем наблюдении не отмечено [9].

Инсулинорезистентность как фактор развития когнитивных нарушений

У значительного числа лиц с СД 2 типа выявляется резистентность к инсулину, которая часто сопровождается гиперинсулинемией, центральным ожирением, гиперлипидемией, артериальной гипертензией [13]. Инсулин способен проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать разнонаправленный эффект на когнитивные функции. С одной стороны, острое введение инсулина способно улучшать когнитивные функции, возможно, за счет прямого действия на специфические инсулиновые рецепторы, обнаруживаемые на нейронах и астроцитах в коре и лимбических структурах (мозг в норме продуцирует некоторое количество инсулина, выполняющего функции пептидного нейромодулятора) [15]. С другой стороны, хроническая гиперинсулинемия может оказывать принципиально иной эффект, вызывающий когнитивное снижение и повышение риска микроваскулярных осложнений и болезни Альцгеймера [13]. Постоянный избыток инсулина на периферии способен негативно влиять на энергетический метаболизм

клеток и стойко подавлять продукцию эндогенного инсулина в мозге (показано, например, что у больных болезнью Альцгеймера концентрация инсулина в мозге ниже, чем в норме) [15]. С другой стороны, гиперинсулинемия может влиять на метаболизм бета-амилоида и способствовать развитию болезни Альцгеймера на ее ранней фазе [9, 18]. Церебральный клиренс бета-амилоида происходит через микроглиальные захват, опосредованный рецепторами к липопротеину низкой плотности, или протеолитическую деградацию, обеспечиваемую инсулин-деградирующим ферментом, который имеет более высокую аффинность к инсулину, чем к бета-амилоиду. Вступая в конкурентные взаимоотношения с бета-амилоидом, инсулин может способствовать повышению его уровня в мозге. Таким образом, гиперинсулинемия, особенно сопровождающаяся другими метаболическими расстройствами (например, гиперлипидемией и ожирением), может способствовать инициации дегенеративного процесса [13]. Этому способствует также гликирование бета-амилоида, усиливающее его способность к агрегации, а также сосудистые осложнения СД, ведущие к ишемии мозговой ткани [9]. Влияние гиперинсулинемии, особенно у лиц с абдоминальным ожирением, может быть также опосредовано повышением продукции провоспалительных цитокинов [9]. Вместе с тем в ряде клинических и патоморфологических исследований показано, что уже возникшая болезнь Альцгеймера у пациентов с СД 2 типа развивается более медленно, чем у лиц без СД. Так, по данным M. Musicco и соавт. (2009), число случаев с быстрым прогрессированием болезни Альцгеймера у пациентов с СД было на треть ниже, чем у лиц, не имевших СД [19]. Согласно исследованию J.A. Sonnen и соавт. (2009), степень отложения амилоида в паренхиме мозга и мозговых сосудах у больных СД с деменцией была ниже, чем у аналогичных пациентов без СД, хотя и выше, чем у лиц без деменции [6]. Причины данного парадок-



сального феномена на сегодняшний день остаются неясными. Предполагают, что на определенной стадии развития СД 2 типа, когда возникает относительная недостаточность островковых клеток поджелудочной железы и уровень инсулина снижается, дегенерация бета-амилоида может становиться более эффективной. Возможно также, что патогенное действие оказывает не сама по себе гиперинсулинемия, а связанные с ней метаболические расстройства. Сам же инсулин в высокой концентрации может действовать на рецепторы инсулиноподобного фактора роста 1, поддерживая трофику нейронов и противодействуя дегенеративному процессу [8, 18]. Таким образом, роль инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в развитии деменции остается недостаточно изученной.

Другие факторы, способствующие когнитивному снижению у пациентов с СД

Развитию когнитивного снижения могут способствовать и другие осложнения СД, например ишемическая болезнь сердца, а также сопутствующие факторы риска, такие как артериальная гипертензия, курение, недостаточная физическая активность, дислипидемия, ожирение. При сочетании нескольких сосудистых факторов риска вероятность когнитивного снижения повышается. Например, тяжесть поражения мелких мозговых сосудов, во многом опосредующего когнитивное снижение у пациентов с СД, усугубляется при сочетании СД с артериальной гипертензией [13]. Важную роль играют и генетические факторы: у больных СД, являющихся носителями аллеля эпсилон 4 гена апополипротеина Е, риск развития деменции существенно возрастает – в 4,6 раза (в отношении лиц с болезнью Альцгеймера) и 3,9 раза (в отношении смешанной деменции) [5]. Развитию когнитивного снижения может способствовать и депрессия, с повышенной частотой выявляемая у пациентов с СД, а также прием некоторых лекарственных средств, например седативных препаратов или бета-блокаторов [15].

Влияние противодиабетической терапии на когнитивный статус

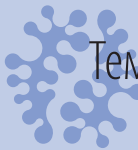
В ряде открытых исследований показано, что адекватное лечение СД связано с улучшением когнитивного статуса. В ряде исследований показано, что применение сахароснижающих средств в течение нескольких месяцев приводит к улучшению памяти и других нейропсихологических функций. Аналогичные результаты получены и в более длительных – двухлетних исследованиях, показавших, что хороший гликемический контроль приводит к улучшению когнитивных функций, особенно у лиц с большей длительностью СД. В одном из исследований применение в течение года меглитинида (специфически влияющего на гипергликемию после приема пищи) сопровождалось более благоприятным влиянием на когнитивные функции, чем лечение сульфонилмочевинной [13, 19]. Таким образом, своевременная (начатая в средние годы жизни) адекватная терапия СД и коррекция других сосудистых факторов риска (гиперлипидемии, артериальной гипертензии, ожирения) могут снижать риск развития деменции в пожилом возрасте, однако данное положение должно быть проверено в длительных контролируемых проспективных исследованиях [13]. Вместе с тем излишне агрессивная терапия, сопровождающаяся развитием гипогликемических эпизодов, может способствовать прогрессированию когнитивного снижения. Более того, недавние патоморфологические исследования принесли парадоксальные результаты: показано, что на фоне противодиабетической терапии (сочетание инсулина и пероральных гипогликемических средств) увеличивалось число микроваскулярных инфарктов в подкорковых структурах, тогда как степень накопления амилоида как в паренхиме, так и в сосудах оказалась ниже, чем у нелеченых больных или лиц, не страдающих СД [20]. Вместе с тем нельзя исключить, что данный результат объясняется более значительной тяжестью диабета у лиц, принимавших лечение (что нашло выражение в более вы-

Своевременная (начатая в средние годы жизни) адекватная терапия СД и коррекция других сосудистых факторов риска (гиперлипидемии, артериальной гипертензии, ожирения) способны снизить риск развития деменции в пожилом возрасте, однако данное положение должно быть проверено в длительных контролируемых проспективных исследованиях

соком уровне глюкозы и гликированного гемоглобина).

В последние годы растет интерес к гипогликемическим препаратам нового поколения (например, тиазолидиндионам росиглитазону и пиоглитазону): предполагают, что в отличие от традиционных противодиабетических средств они лишены способности усиливать микроваскулярную патологию [21]. В любом случае необходимы дополнительные проспективные исследования, оценивающие влияние противодиабетической терапии на когнитивные нарушения.

Наличие выраженного когнитивного дефицита должно учитываться при планировании противодиабетической терапии: лечение в этом случае должно быть максимально упрощено и корригироваться поэтапно, чтобы обеспечить оптимальный результат. При уже развившемся когнитивном дефиците в программы лечения должны включаться средства, усиливающие когнитивные функции, в частности у пациентов с деменцией, вызванной болезнью Альцгеймера или цереброваскулярной патологией, показано применение ингибиторов холинэстеразы и мемантина [3]. Влияние на когнитивное снижение препаратов тиоктовой кислоты, продемонстрировавших умеренную эффективность у больных с диабетической полиневропатией, остается неизученным [6]. Одним из перспективных направлений



лечения когнитивных нарушений у пациентов с СД является применение средств с полимодальным действием (например, препаратов Ginkgo biloba).

Применение стандартизированных препаратов Ginkgo biloba для коррекции когнитивных нарушений

Ginkgo biloba (гинкго двулопастный) – реликтовое дерево, единственный представитель растений класса гинкговых, которые в мезозойскую эру были широко распространены по планете. Оно занимает промежуточное положение между хвойными и лиственными деревьями. О лечебных свойствах гинкго неоднократно упоминают в древних китайских книгах, в том числе в медицинской монографии Ли Ши-чжэня (16 в.). Название Ginkgo (буквально «серебряный плод» или «серебряный абрикос») дерево получило благодаря описанию Е. Кемпфера (1712). Деревья гинкго были распространены в Китае, Японии и Корее и лишь в 18 в. завезены в Европу и Америку. Научное изучение лечебных свойств препаратов, изготовляемых из Ginkgo biloba, началось лишь в 1960-е гг. и первоначально связано с именем немецкого исследователя W. Schwabe [22–24].

В настоящее время состав и механизм действия стандартизированного экстракта Ginkgo biloba EGb 761* хорошо изучены. EGb 761* – это название оригинального экстракта гинкго, содержащегося, например, в препарате Мемоплант. Присвоение этому экстракту собственного имени подчеркивает его особый состав. Основные биологически активные компоненты – это флавоногликозиды (кверцетин, кемпферол, изорамнетин), составляющие около 24% экстракта, и терпенлактоны (гинколиды А, В, С), составляющие около 6% экстракта [15, 22, 25]. Остальные компоненты экстракта также могут иметь определенное значение. Поэтому стандартное, всегда одинаковое их содержание является важным условием эффективности и безопасности готового препарата.

Учитывая сложный состав препарата, логично предположить, что

механизм действия опирается на несколько эффектов. Согласно экспериментальным данным, компоненты экстракта оказывают антиоксидантный, антиагрегантный, противовоспалительные эффекты, стабилизируют состояние митохондрий, защищают нейроны от ишемии, снижают вязкость крови, тормозят формирование бета-амилоида, восстанавливают чувствительность к инсулину, усиливают активность холинергической системы [26, 27]. Некоторые эффекты связаны с нормализацией функции эндотелия. На лабораторной модели болезни Альцгеймера экстракт стимулирует нейрогенез, способствуя пролиферации прогениторных клеток гиппокампа, подавляя также олигомеризацию бета-амилоида. Кроме того, экстракт усиливает высвобождение ацетилхолина в гиппокампе, ослабляя выраженность экспериментальной амнезии, вызванной холинолитиком скополамином. Недавно показана способность компонентов Ginkgo biloba за счет торможения моноаминоксидазы увеличивать уровень дофамина и норадреналина в префронтальной коре, снижение которого может служить одним из факторов снижения когнитивных функций [28, 29].

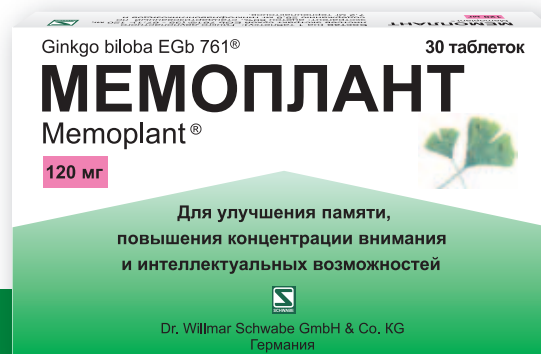
В серии контролируемых клинических испытаний показано, что у пациентов с уже развившейся деменцией стандартизированный экстракт Ginkgo biloba EGb 761* достоверно улучшает состояние когнитивных функций, уменьшает выраженность аффективных нарушений, создает позитивное общее клиническое впечатление (обычно при условии, что суточная доза превышает 200 мг) [30]. Согласно недавно опубликованным результатам исследования, проведенного на Украине, стандартизированный экстракт Ginkgo biloba EGb 761* в дозе 240 мг/сут не только уменьшал выраженность когнитивных и нейропсихиатрических расстройств, но и повышал уровень повседневной активности у пациентов с деменцией. В работе было показано, что степень улучшения была сопоставима при болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменции [30, 31].

У пожилых лиц, испытывающих возрастное когнитивное снижение, укладывающееся в пределы возрастной нормы, препарат Ginkgo biloba улучшает когнитивные функции, прежде всего состояние внимания и рабочей памяти [32]. Способность препарата улучшать состояние когнитивных функций у здоровых пожилых лиц подтверждается данными функциональной нейровизуализации и картирования зрительных вызванных потенциалов [24]. Показано, что препараты Ginkgo biloba EGb 761* вызывают прежде всего улучшение избирательности внимания, отсроченного воспроизведения и регуляторных функций, связанных с планированием и способностью к интеллектуальной гибкости и переключению от одного этапа деятельности к другому [28]. В нескольких недавних крупных плацебоконтролируемых исследованиях оценивалась способность EGb 761* предупреждать когнитивное снижение у пожилых лиц [19]. Так, опубликованные в 2008 г. результаты плацебоконтролируемого исследования, проведенного в США и включавшего 118 здоровых пожилых людей 85 лет и старше, свидетельствуют, что при условии непрерывного регулярного приема экстракт Ginkgo biloba EGb 761* (в дозе 240 мг/сут) предупреждает когнитивное снижение в перспективе четырехлетнего наблюдения [33].

Наиболее крупное на сегодняшний день многоцентровое плацебоконтролируемое исследование GEM, проведенное в 2000–2008 гг. в Северной Америке, оценивало способность стандартизированного препарата Ginkgo biloba предупреждать развитие деменции у лиц старше 75 лет, относящихся как к возрастной норме (более 2500 человек), так и к умеренному когнитивному расстройству (более 500 человек) [22]. Пациенты принимали экстракт Ginkgo biloba EGb 761* в дозе 240 мг/сут или плацебо. Состояние пациентов повторно оценивалось каждые шесть месяцев вплоть до развития в каждом конкретном случае деменции. Средний период наблюдения соста-

МЕМОПЛАНТ

ВОССТАНАВЛИВАЕТ КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

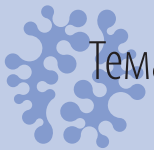


УЛУЧШАЕТ НЕЙРОТРАНСМИССИЮ

- ▶ Улучшает энергетический обмен¹
- ▶ Ускоряет синтез нейротрансмиттеров²
- ▶ Стимулирует нейрогенез³
- ▶ Повышает нейропластичность⁴



1 S. Hoyer, H. Lanner, M. Noeldner, S.S. Chatterjee. Damaged neuronal energy metabolism and behavior are improved by Ginkgo biloba extract (EGb® 761). Journal of Neuronal Transmission (1999) 106: 1171-1188.
2 T. Yoshitake, S. Yoshitake and J. Kehr. The Ginkgo biloba extract EGb® 761 and its main constituent flavonoids and ginkgolides increase extracellular dopamine levels in the rat prefrontal cortex. British Journal of Pharmacology (2010). Feb 1; 159(3): 659-68. Epub 2010 Jan 25.
3 F. Tchantchou, Y. Xu, Y. Wu, Y. Christen, Y. Luo. EGb® 761 enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease. The FASEB Journal article fj.06-7649com. Published online March 13, 2007.
4 W.E. Mueller, J. Heiser, K. Leuner. Effects of the standardized Ginkgo biloba extract EGb® 761 on neuroplasticity International Psychogeriatrics (2012), Vol. 24, Supplement 1, S21-S24.



Экстракт *Ginkgo biloba* EGb 761® может быть включен в комплекс лечебных мероприятий у больных СД при выявлении снижения когнитивных функций разных стадий. Особенно перспективно его применение на ранней стадии заболевания

вил более шести лет. В итоге исследования не удалось продемонстрировать снижения риска развития болезни Альцгеймера, к которой относились большинство случаев вновь развившейся деменции. Тем не менее снижение риска сосудистой деменции, особенно у лиц с исходной возрастной нормой, практически достигло уровня достоверности ($p=0,05$). Поскольку снижение риска сосудистой деменции не сопровождалось уменьшением частоты инсульта, резонно полагать, что указанное снижение риска могло произойти лишь за счет влияния препарата *Ginkgo biloba* на механизмы, свойственные дисциркуляторной энцефалопатии. Полученные результаты можно рассматривать как подтверждение данных серии открытых исследований, проведенных в нашей стране

за последние десять лет, которые свидетельствуют о способности препаратов *Ginkgo biloba* улучшать когнитивные функции и субъективное состояние у пациентов с ранними стадиями дисциркуляторной энцефалопатии [26].

Недавно завершившееся крупнейшее в Европе французское пятилетнее исследование GuidAge, оценивавшее способность стандартизированного экстракта *Ginkgo biloba* EGb 761® в дозе 240 мг/сут предупреждать развитие деменции у пожилых лиц с жалобами на снижение памяти, также принесло обнадеживающие результаты у категории больных, имеющих факторы риска цереброваскулярной патологии и принимавших препарат более четырех лет [32]. Последний факт указывает на более благоприятное медленное прогрессирование заболевания – это можно рассматривать как своего рода предиктор эффекта *Ginkgo biloba*.

Во всех проведенных исследованиях отмечена хорошая переносимость экстракта *Ginkgo biloba* EGb 761®. Частота побочных эффектов препарата в большинстве исследований сопоставима с плацебо. Хотя в литературе описаны казуистические случаи внутримозговых кровоизлияний у лиц, принимавших *Ginkgo biloba*, их связь с приемом препаратов EGb 761® представляется весьма сомнительной.

Таким образом, экстракт *Ginkgo biloba* EGb 761® может включаться в комплекс лечения больных СД при выявлении когнитивного снижения на различных стадиях, но особенно перспективно его применение на ранней стадии заболевания. Полезность препаратов *Ginkgo biloba* определяется также их способностью уменьшать выраженность вестибуло-кохлеарной дисфункции и аффективных нарушений.

Анализ проведенных исследований и практический опыт применения препаратов *Ginkgo biloba* свидетельствуют, что важное значение имеют два сцепленных между собой фактора, в значительной степени предопределяющих эффективность терапии: высокая приверженность пациента терапии, которая делает возможным регулярный прием препарата в течение длительного времени, а также применение достаточно высоких доз препарата EGb 761® (240 мг/сут).

Применение лекарственных форм, содержащих повышенное количество экстракта *Ginkgo biloba* (например, таблеток Мемоплант, 120 мг экстракта EGb 761®), делает возможным двукратный прием лекарственного средства в течение дня, что способствует повышению приверженности пациента лечению и достижению оптимальной дозы препарата (при приеме 120 мг два раза в день). ☺

Литература

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Основы патогенеза и терапии. М., 2003.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М., 2003.
3. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
4. Biessels G.J., Staekenborg S., Brunner E. et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review // *Lancet Neurol.* 2006. Vol. 5. № 1. P. 64–74.
5. Kalaria R.N. Neurodegenerative disease: diabetes, microvascular pathology and Alzheimer disease // *Nat. Rev. Neurol.* 2009. Vol. 5. № 6. P. 305–306.
6. Sonnen J.A., Larson E.B., Brickell K. et al. Different patterns of cerebral injury in dementia with or without diabetes // *Arch. Neurol.* 2009. Vol. 66. № 3. P. 315–322.
7. Mijnhout G.S., Scheltens P., Diamant M. et al. Diabetic encephalopathy: a concept in need of a definition // *Diabetologia.* 2006. Vol. 49. № 6. P. 1447–1448.
8. Luchsinger J.A., Tang M.X., Stern Y. et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort // *Am. J. Epidemiol.* 2001. Vol. 154. № 7. P. 635–641.
9. *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, Jacobson A.M., Musen G. et al.* Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 18. P. 1842–1852.
10. Irie F., Fitzpatrick A.L., Lopez O.L. et al. Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE epsilon4: the Cardiovascular Health Study Cognition Study // *Arch. Neurol.* 2008. Vol. 65. № 1. P. 89–93.
11. Alafuzoff I., Aho L., Helisalmi S. et al. Beta-amyloid deposition in brains of subjects with diabetes // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2009. Vol. 35. № 1. P. 60–68.
12. Arvanitakis Z., Schneider J.A., Wilson R.S. et al. Diabetes is related to cerebral infarction but not to AD pathology in older persons // *Neurology.* 2006. Vol. 67. № 11. P. 1960–1965.



13. Craft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: two roads converged // Arch. Neurol. 2009. Vol. 66. № 3. P. 300–305.
14. Abbatecola A.M., Rizzo M.R., Barbieri M. et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics // Neurology. 2006. Vol. 67. № 2. P. 235–240.
15. Strachan M.W., Reynolds R.M., Frier B.M. et al. The relationship between type 2 diabetes and dementia // British Medical Bulletin. 2008. Vol. 88. № 1. P. 131–146.
16. Whitmer R.A., Karter A.J., Yaffe K. et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus // JAMA. 2009. Vol. 301. № 15. P. 1565–1572.
17. Van Harten B., Oosterman J., Muslimovic D. et al. Cognitive impairment MRI correlates in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus // Age Ageing. 2007. Vol. 36. № 2. P. 164–170.
18. Beeri M.S., Schmeidler J., Silverman J.M. et al. Insulin in combination with other diabetes medication is associated with less Alzheimer neuropathology // Neurology. 2008. Vol. 71. № 10. P. 750–757.
19. Musicco M., Palmer K., Salamone G. et al. Predictors of progression of cognitive decline in Alzheimer's disease: the role of vascular and sociodemographic factors // J. Neurol. 2009. Vol. 256. № 8. P. 1288–1295.
20. Nelson P.T., Smith C.D., Abner E.A. et al. Human cerebral neuropathology of type 2 diabetes mellitus // Biochim. Biophys. Acta. 2008. Vol. 1792. № 5. P. 454–469.
21. Van Harten B., de Leeuw F., Weinstein H.C. et al. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 11. P. 2539–2548.
22. Eckert A., Keil U., Kressmann S. et al. Effects of EGb 761 Ginkgo biloba extract on mitochondrial function and oxidative stress // Pharmacopsychiatry. 2003. Vol. 36. Suppl. 1. P. S15–S23.
23. Mazza M., Capuano A., Bria P., Mazza S. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study // Eur. J. Neurol. 2006. Vol. 13. № 9. P. 981–985.
24. Oken B.S. Ginkgo biloba // Evidence-based Dementia Practice / ed. by N. Qizilbash. Oxford: Blackwell Sciences, 2002. P. 518–523.
25. Birks J., Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. Vol. 18. № 2. ID CD003120.
26. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б. и др. Танакан (EGb 761) в терапии умеренных когнитивных нарушений (мультицентровое исследование) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. Т. 106. № 12. С. 41–46.
27. DeKosky S.T., Williamson J.D., Fitzpatrick A.L. et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial // JAMA. 2008. Vol. 300. № 19. P. 2253–2262.
28. Le Bars P.L., Velasco F.M., Ferguson J.M. et al. Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Ginkgo biloba extract EGb 761 in Alzheimer's disease // Neuropsychobiology. 2002. Vol. 45. № 1. P. 19–26.
29. Volkow N.D., Logan J., Fowler J.S. et al. Association between age-related decline in brain dopamine activity and impairment in frontal and cingulate metabolism // Am. J. Psychiatry. 2000. Vol. 157. № 1. P. 75–80.
30. Schneider L.S., DeKosky S.T., Farlow M.R. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of two doses of Ginkgo biloba extract in dementia of the Alzheimer's type // Curr. Alzheimer Res. 2005. Vol. 2. № 5. P. 541–551.
31. MacKnight C., Rockwood K., Awalt E., McDowell I. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2002. Vol. 14. № 2. P. 77–83.
32. Vellas B., Andrieu S., Ousset P.J. et al. The GuidAge study: methodological issues. A 5-year double-blind randomized trial of the efficacy of EGb 761 for prevention of Alzheimer disease in patients over 70 with a memory complaint // Neurology. 2006. Vol. 67. № 9. Suppl. 3. P. S6–S11.
33. Dodge H.H., Zitzelberger T., Oken B.S. et al. A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline // Neurology. 2008. Vol. 70. № 19. Pt. 2. P. 1809–1817.

Cognitive Impairment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Ye.Ye. Vasenina, O.S. Levin

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Oleg Semyonovich Levin, oslevin@mail.ru

Lowered cognitive functions accompany type 2 diabetes mellitus (T2DM) in many patients. Moreover, T2DM is a risk factor for developing both of vascular dementia and Alzheimer's disease. Cerebral microangiopathy is considered as a lead factor of developing dementia, but relation between DM and neurodegenerative disorders is more controversial.

Because mechanisms of developing cognitive impairment in patients with DM are unclear, it is difficult to search for efficient methods for preventing dementia. Nonetheless, even today every effort should be made for performing broad neuropsychological screening of elderly patients with T2DM for early detection of cognitive impairment and ply all available means for their correction. In connection with this, it is promising to use a medicine with a multimodal action including a standardized extract Ginkgo biloba EGb 761.*

Key words: diabetes mellitus, insulin resistance, cognitive impairment, vascular dementia, Alzheimer's disease

эндокринология

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



~ Только НОВИНКИ ~

~ Книги ЛУЧШИХ медицинских издательств ~

~ Ежедневное обновление ~

~ Без регистрации ~

~ ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки ~

~ Подарки и СКИДКИ покупателям ~

~ Приятный интерфейс и УДОБНЫЙ поиск ~

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.

Зайдите к нам!



РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ



Эндокринологический
научный центр

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»
и ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
приглашают вас принять участие в работе научно-образовательной конференции

Научно-образовательная конференция
ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
В ЭНДОКРИНОЛОГИИ:

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

11 ноября 2016 года
Москва

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

1. Достижения в лечении болезни Иценко – Кушинга
2. Обсуждение клинических рекомендаций по сахарному диабету
3. Гипонатриемия – клинические рекомендации и особенности ведения у нейрохирургических пациентов
4. Нарушение кальций-фосфорного обмена у пациентов с морбидным ожирением
Регуляция обмена глюкозы у пациентов с морбидным ожирением до и после бариатрических операций
5. Трудности и успехи в лечении акромегалии и нейроэндокринных опухолей
6. Лечение и мониторинг гиперпролактинемий. Возможности терапии гормоном роста

ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ:

11 ноября 2016 г.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

ФГБУ «Эндокринологический
научный центр» Минздрава России

АДРЕС:

г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова,
д. 11, корп. 3,
информационно-образовательный
центр

www.endocrinentr.ru



СЕСИЛЬ
КЛИНИКА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ»

1 ноября 2016 | Москва

Организаторы: Сеть диагностических центров «МРТ24»

Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль»
на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко

НОЧУ ДПО «Учебный центр инновационной медицины «Сесиль»

В ПРОГРАММЕ:

- Доклады ведущих неврологов, эпилептологов, онкологов, а также кардиологов, гинекологов и других специалистов
- Мастер-класс по анализу патологий, выявляемых при МРТ-диагностике

**КАЖДОМУ ВРАЧУ, ПОСЕТИВШЕМУ КОНФЕРЕНЦИЮ, БУДЕТ ВЫДАНО
СВИДЕТЕЛЬСТВО С ИНДИВИДУАЛЬНЫМ КОДОМ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ!**

Желающие прочитать свой доклад по теме, близкой к тематике конференции, могут подать заявки и тезисы на рассмотрение до 07.08.2016

 + 7 495 540 540 3 (доб. 272)
+7 916 785 9386

 doc@mrt24.ru
 www.neurology-msk.ru