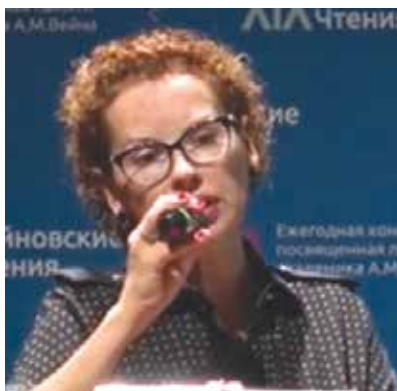




Неврология диабета. Новости, которыми хочется поделиться

В декабрьском номере журнала *British Medical Journal Open Diabetes Research & Care* за 2022 г. были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования в параллельных группах ЦИЛИНДР (CYLINDER) по изучению эффективности препарата Цитофлавин у пациентов с диабетической полиневропатией. Препарат доказал свою эффективность по сравнению с плацебо.

В скором времени ожидается регистрация нового показания. В рамках XIX Междисциплинарной конференции «Вейновские чтения» (9 февраля 2023 г.) состоялся симпозиум по актуальным вопросам диагностики и лечения неврологических осложнений сахарного диабета. Ведущие российские эксперты обсудили современные подходы к ведению пациентов с нарушением толерантности к глюкозе или предиабетом и сахарным диабетом.



Профессор, д.м.н.
Е.В. Екушева

Симпозиум открыла д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, ведущий консультант Клиники головной боли и вегетативных расстройств им. А.М. Вейна и Гута-клиники Евгения Викторовна ЕКУШЕВА сообщением о поражении периферической нервной системы при предиабете и сахарном диабете (СД). Она отметила, что распространенность данных патологических состояний в мире достигла масштабов эпидемии и из года в год продолжает неуклонно расти. При этом СД зна-

Поражение периферической нервной системы при предиабете и сахарном диабете

чительно влияет на продолжительность и качество жизни пациентов. По данным систематического обзора и метаанализа 57 109 исследований, наличие осложнений, в частности поражения периферической нервной системы (ПНС), является одним из важных факторов, существенно влияющих на снижение качества жизни пациентов с СД¹.

Диабетическая невропатия представляет собой комплекс полиморфных клинических и субклинических синдромов, характеризующихся очаговым или диффузным поражением волокон периферической и/или автономной нервной системы в результате метаболических, сосудистых и других нарушений, сопутствующих СД, и имеет характерные проявления и течение. Диабетическая невропатия наряду с нефропатией и ретинопатией считается одним из наиболее значимых осложнений СД, которое может длительное время протекать без клинических проявлений. В зависимости от используемых критериев диагностики и методологии обследо-

вания диабетическая невропатия выявляется почти в 90% случаев². Следует отметить, что на момент установления диагноза у четверти пациентов с СД уже наблюдаются клинические проявления поражения нервной системы, и нередко именно диабетическая невропатия развивается за несколько лет до клинической манифестации основного заболевания.

Выделяют разные клинические варианты диабетической невропатии: генерализованные, автономные или вегетативные формы и атипичные формы (мононевропатии, радикуло- или полирадикулопатии). Последние нередко протекают бессимптомно или сочетаются с другими вариантами невропатии, что затрудняет их своевременную диагностику. Наиболее часто встречается дистальная симметричная полиневропатия, которая подразделяется на клинические варианты: с преимущественным поражением толстых волокон, тонких волокон или смешанным вовлечением толстых и тонких волокон.

¹ Jing X., Chen J., Dong Y., et al. Related factors of quality of life of type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual. Life Outcomes*. 2018; 16 (1): 189.

² Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L., et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40 (1): 136–154.

XIX Междисциплинарная конференция с международным участием
«Вейновские чтения»

Среди факторов риска ее развития у пациентов с СД выделяют:

- хроническую гипергликемию;
- длительность заболевания;
- возраст, степень тяжести заболевания;
- артериальную гипертензию;
- гипoinsулинемию;
- дислипидемию, генетические особенности метаболизма;
- курение, чрезмерное употребление алкоголя.

В клинической практике в подавляющем большинстве случаев наблюдается *дистальная сенсомоторная диабетическая полиневропатия* (ДПН), поэтому для ее своевременного выявления у пациентов с СД необходимо на каждом приеме проводить диагностический скрининг, включающий анализ жалоб (в том числе характерных проявлений и дискомфорта в конечностях), сбор анамнеза, полноценный неврологический осмотр с исследованием болевой, температурной и вибрационной чувствительности и осмотр стоп. При обследовании пациентов следует обращать внимание на такие жалобы, как онемение, ощущение «хождения по вате»/«надетого носка» в ногах, шаткость походки, нарушение равновесия, судороги в мышцах голени, стоп, синдром беспокойных ног. Это обусловлено тем, что поражение периферической нервной системы при СД не всегда дебютирует болевым синдромом.

По данным исследований, бессимптомная форма дистальной симметричной ДПН при СД выявляется в 50% случаев, причем у 50–75% пациентов наблюдаются нетравматические ампутации. Поэтому крайне важно своевременно диагностировать и начать лечение как общего заболевания, так и невропатии, что позволит уменьшить риск тяжелых и необратимых осложнений у пациентов с СД^{3, 4}.

Вегетативная (автономная) невропатия обусловлена поражением центрального и/или периферического отделов вегетативной нервной системы, и ее наличие во многом определяет течение СД и ассоциируется с низким уровнем качества жизни, выраженной дезадаптацией, высокими показателями смертности больных. Этот вариант диабетической невропатии может протекать субклинически или проявляться широким спектром полиморфных признаков с изолированным нарушением функции отдельных органов и систем, а также в различных сочетаниях. При этом недостаточно контролировать уровень глюкозы и регулярно принимать сахароснижающую терапию или обезболивающие препараты с доказанной эффективностью при ее болевой форме. Такие пациенты требуют комплексного лечения, направленного на патогенетические механизмы развития и дальнейшего прогрессирования поражения ПНС.

При поражении ПНС у пациентов с СД может развиваться сенсорная болевая форма невропатии, характеризующаяся жгучей болью, парестезией, дизестезией, онемением и гипестезией, что сопровождается нарушением сна, депрессивными расстройствами, дезадаптацией и выраженным снижением качества жизни.

У пациента с болевой формой ДПН не всегда удается определить поражение ПНС с помощью электронейромиографии (ЭНМГ) или при исследовании вибрационной чувствительности, поскольку в патологический процесс могут вовлекаться преимущественно маломиелинизированные или немиелинизированные волокна, являющиеся источником боли и/или неприятных ощущений. В частности, при острой сенсорной невропатии показатели вибрационной чувст-

вительности могут быть неизменными, тогда как при хронической форме ДПН – сниженными. При проведении дифференциального диагноза болевого синдрома или дискомфорта в нижних конечностях необходимо знать характерные особенности невропатической боли при поражении ПНС. Так, пациенты с диабетической невропатией предъявляют жалобы на жгучую, острую, стреляющую боль в стопах, реже – в голених или бедрах, которая усиливается по ночам и уменьшается при движении. Таким образом, диагноз диабетической невропатии устанавливается на основании предъявляемых жалоб, данных анамнеза, клинического обследования и результатов инструментальных методов исследования (ЭНМГ, количественного сенсорного тестирования и др.). Эффективным методом диагностики поражения тонких волокон при СД считается также конфокальная микроскопия роговицы. Для определения риска развития диабетической стопы применяют простой тест легкого касания (*англ.* Ipswich test), который включает в себя легкое прикосновение указательным пальцем к кончикам первого, третьего и пятого пальцев ног и тыльной стороне большого пальца стопы в течение одной-двух секунд. Отсутствие чувствительности более чем в двух прикосновениях свидетельствует о риске развития диабетической стопы.

Сегодня все больше внимания уделяется ранней диагностике нарушений углеводного обмена или нарушения толерантности к глюкозе, для обозначения которого также используется термин «предиабет», который занимает промежуточное место по показателям гликемии между нормальными показателями и таковыми при СД 2-го типа. Это патологическое состояние характеризуется

³ Ziegler D., Papanas N., Vinik A.I., Shaw J.E. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb. Clin. Neurol.* 2014; 126: 3–22.

⁴ Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016; 19 (2): 104–112.



нарушением гликемии натощак и/или нарушением толерантности к глюкозе. Пациенты с предиабетом имеют повышенный риск развития в будущем СД 2-го типа, в частности, каждый год у 11% лиц с предиабетом регистрируется это заболевание.

Пациенты с предиабетом, ожирением и метаболическим синдромом также относятся к группе повышенного риска развития полиневропатии. По данным системного анализа 29 исследований с участием 9351 пациента, распространенность поражения ПНС у больных с предиабетом имеет широкий диапазон в зависимости от используемых методов диагностики. Преимущественно выявляются поражения периферических нервов малого диаметра: при использовании метода мультимодального количественного сенсорного тестирования – в 71% случаев, ЭНМГ – в 66%, подошвенной термографии – 77% случаев⁵. Безусловно, регулярный контроль гликемического статуса необходим пациентам с предиабетом и СД 2-го типа, поскольку позволяет предотвратить дальнейшее прогрессирование патологического процесса. Однако только коррекция уровня гликемии недостаточно для восстановления пораженного периферического волокна и требует назначения специфической, патогенетически обоснованной терапии, направленной на восстановление их функциональной состоятельности.

Одним из эффективных лекарственных средств, используемых в клинической практике для лечения заболеваний различного генеза, является отечественный

препарат Цитофлавин®, в состав которого входят два субстрата энергообмена клетки (янтарная кислота и инозин) и два предшественника коферментов дегидрогеназ НАД+ и ФАД+ (рибофлавин и никотинамид). Цитофлавин® оказывает мультимодальное и плеiotропное действие. Вещества в составе препарата Цитофлавин® обладают доказанным взаимопотенцирующим влиянием, причем каждый играет определенную роль в коррекции метаболических нарушений при диабетической невропатии. Так, янтарная кислота снижает концентрацию лактата, влияет на фосфорилирование белков и компоненты окислительного стресса, улучшает тканевое дыхание, активируя резервный путь окисления и увеличивая таким образом продукцию энергии в клетке. Никотинамид участвует в процессах тканевого дыхания, жирового и углеводного обменов, влияет на окислительно-восстановительные процессы и энергетический обмен, оказывает противовоспалительный эффект, уменьшая выработку интерлейкинов 2, 5, 6, фактора некроза опухоли альфа⁶. Рибофлавин влияет на баланс флавиновых ферментов митохондрий, поддержание окислительно-восстановительных реакций и системы глутатиона, оказывая тем самым антиоксидантное и антигипоксикантное действие. В свою очередь инозин активизирует процессы анаэробного гликолиза, стимулирует синтез ключевых ферментов-нуклеотидов, подавляет продукцию воспалительных цитокинов и последующих сигнальных реакций, оказывая противовоспалитель-

ное и иммуномодулирующее действие⁷.

В недавно проведенном зарубежном исследовании убедительно продемонстрировано мультимодальное влияние инозина, оказывающего противовоспалительный, противомикробный и нейропротективный эффекты и способного воздействовать на процессы апоптоза⁸. Согласно полученным данным, Цитофлавин® активно воздействует на разнообразные патологические процессы и считается патогенетически обоснованным и эффективным лекарственным средством у пациентов с СД. Профессор Е.В. Екушева подчеркнула, что основной задачей при лечении пациентов с поражением ПНС вследствие СД является не только уменьшение выраженности болевого синдрома, но и улучшение качества их жизни. Она представила результаты отечественного многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования 216 пациентов в возрасте 45–74 лет с подтвержденным диагнозом СД 2-го типа длительностью один год и более, проведенного в десяти российских центрах. Все пациенты принимали сахароснижающую терапию, имели дистальную сенсомоторную ДПН и были рандомизированы на группу больных, принимавших Цитофлавин® (внутривенно в течение десяти дней с последующим пероральным приемом в течение 75 дней), и группу плацебо⁹. В группе пациентов, принимавших Цитофлавин®, отмечалось статистически значимое по сравнению с группой плацебо

⁵ Kirthi V., Perumbalath A., Brown E., et al. Prevalence of peripheral neuropathy in pre-diabetes: a systematic review. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2021; 9 (1): e002040.

⁶ Jung K.I., Han J.S., Park C.K. Neuroprotective nicotinamide (vitamin B₃) on neurodegeneration in diabetic rat retinas. *Nutrients.* 2022; 14 (6): 1162.

⁷ Haskó G., Kuhel D.G., Németh Z.H., et al. Inosine inhibits inflammatory cytokine production by a posttranscriptional mechanism and protects against endotoxin-induced shock. *J. Immunol.* 2000; 164 (2): 1013–1019.

⁸ Kim I.S., Jo E.K. Inosine: bioactive metabolite with multimodal actions in human diseases. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 1043970.

⁹ Kharitonova T., Shvarts Y.G., Verbovoy A.F., et al. Efficacy and safety of the combined metabolic medication, containing inosine, nicotinamide, riboflavin and succinic acid, for the treatment of diabetic neuropathy: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group clinical trial (CYLINDER). *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2022; 10 (3): e002785.



XIX Междисциплинарная конференция с международным участием
«Вейновские чтения»

уменьшение выраженности проявлений симптомов дистальной сенсомоторной ДПН (парестезии, жжения, стреляющей боли и онемения). Важно отметить, что достоверное клиническое улучшение (снижение выраженности парестезий и онемения) наблюдалось уже по окончании инфузионной терапии через десять дней и сохранялось на протяжении 12 недель перорального приема препарата Цитофлавин®.

После окончания курса терапии у исследуемых пациентов отмечалось достоверное уменьшение проявлений невропатического болевого синдрома.

По мнению профессора Е.В. Екушевой, на основании полученных данных Цитофлавин® можно рекомендовать к широкому использованию у пациентов с диабетической невропатией, проводя регулярные курсы терапии этим лекарственным средством как минимум два раза в год,

поскольку применение препарата Цитофлавин® не просто влияет на качество жизни больных с СД, но и способствует восстановлению функциональной активности периферических нервных волокон. Проведение дальнейших исследований эффективности препарата Цитофлавин® у пациентов с предиабетом или нарушением толерантности к глюкозе является актуальным и перспективным направлением клинической медицины.

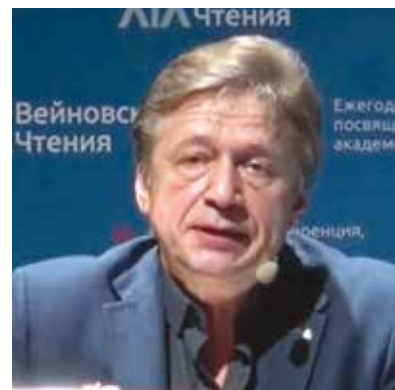
Поражение центральной нервной системы при сахарном диабете

В начале своего выступления д.м.н., профессор, президент региональной общественной организации «Северо-Западное общество по изучению боли», профессор кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Дмитрий Анатольевич ИСКРА отметил, что СД – многокомпонентное заболевание, которое включает группу хронических патологий и требует применения комплексных методов лечения. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением различных органов, развитием осложнений, в частности диабетической ретинопатии, ДПН, сердечно-сосудистой патологии. При этом ряд вопросов, связанных с этиологией осложнений СД, остаются без ответов. Прежде всего до конца не выяснено, почему у одних пациентов с СД развиваются неврологические осложнения или болевой синдром, а у других нет. Чем вызвано появление болевых феноменов при ДПН? Почему при предиабете болевой синдром встречается гораздо чаще, чем при манифестной форме заболевания?

Сегодня в мире продолжают исследования в этой области, разрабатываются новые препараты для комплексного лечения СД и его осложнений.

В настоящее время доказано, что СД является фактором риска развития сосудистой патологии. Патологические реакции, связанные с гипергликемией, гиперлипидемией, гипоксемией, повышением вязкости крови, при СД 2-го типа приводят к поражению крупных и мелких сосудов. Активация выработки провоспалительных цитокинов, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, активация макрофагов и локализация липидов ассоциируются с повреждением нейронов и трансформацией клеток головного мозга. Особенностью атеросклеротического поражения малых сосудов головного мозга при СД 2-го типа является доминирование воспалительных реакций¹⁰.

У пациентов с СД 2-го типа не только развивается системное воспаление, но и происходят структурные изменения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Роль ГЭБ в патогенезе связанных с СД 2-го типа осложнений в центральной нервной системе изучена в ряде иссле-



Профессор, д.м.н.
Д.А. Искра

дований. Показано, что на фоне хронической гипергликемии изменяется плотность капилляров, утолщается базальная мембрана, нарушается целостность ГЭБ, происходит дегенерация перицитов¹¹. Как следствие – ишемическое повреждение головного мозга¹². Накопленные данные свидетельствуют о том, что при СД может развиваться широкий спектр патологических изменений мозга: ишемические цереброваскулярные заболевания, инфаркт мозга, преходящие нарушения мозгового кровообращения, а также сосудистые когнитивные расстройства, геморрагические цереброваскулярные заболевания¹⁰. Хроническая гипергликемия и диабетические сосудистые осложнения служат ведущими патогенети-

¹⁰ Zhou H., Zhang X., Lu J. Progress on diabetic cerebrovascular diseases. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2014; 14 (4): 185–190.

¹¹ Bogush M., Heldt N.A., Persidsky Y. Blood brain barrier injury in diabetes: unrecognized effects on brain and cognition. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2017; 12 (4): 593–601.

¹² Shukla V., Shakya A.K., Perez-Pinzon M.A., Dave K.R. Cerebral ischemic damage in diabetes: an inflammatory perspective. *J. Neuroinflammation.* 2017; 14 (1): 21.



ческими причинами когнитивных нарушений при СД. Показано, что снижение регионального мозгового кровотока обусловлено ухудшением когнитивных функций у пациентов с СД 2-го типа¹³.

В настоящее время в ряде исследований изучается связь СД 2-го типа с нейродегенеративным процессом, в частности болезнью Альцгеймера. К когнитивному дефициту приводит нейродегенеративная патология, которая развивается на фоне хронической гипергликемии под воздействием таких факторов, как окислительный стресс, конечные продукты гликирования, воспаление, дисфункция аутофагии. Повреждение ГЭБ, центральное воспаление и нейровоспаление на фоне инсулинорезистентности при СД способствуют развитию дегенеративных процессов в головном мозге и являются причиной когнитивной дисфункции у пациентов с болезнью Альцгеймера¹⁴.

Таким образом, существует четкая взаимосвязь между диабетом и структурными поражениями головного мозга. Профессор Д.А. Искра подчеркнул, что когнитивная дисфункция как маркер центрального поражения нервной системы при СД имеет ряд особенностей, которые должны учитывать практикующие врачи. Когнитивная дисфункция в изолированном варианте наблюдается почти у 65% пациентов с СД, причем в большинстве случаев проявляется легкими и умеренно выраженными когнитивными расстройствами¹⁵.

Недостаточное внимание клиницистов к проблеме когнитивного дефицита у пациентов с СД 2-го типа и ДПН приводит к развитию сосудистой деменции и снижению качества жизни больных. Важно, что наличие даже умеренно выраженных когнитивных расстройств у пациента с СД 2-го типа снижает возможность эффективно выполнять рекомендации по лечению. Соответственно в отсутствие эффективной терапии СД 2-го типа наблюдается прямая связь между скоростью прогрессирования когнитивного дефицита и выраженностью метаболических нарушений. Этот факт подтверждают результаты клинических исследований. Так, продолжительность СД 2-го типа более 15 лет на 57–114% увеличивает риск развития когнитивных расстройств. Наличие умеренного когнитивного расстройства коррелирует с дебютом СД до 65 лет, наличием диабетических осложнений и необходимостью использования инсулина¹⁶. СД является независимым фактором риска развития когнитивных расстройств, а сопутствующие сосудистые нарушения их усугубляют. Так, сочетание СД с высоким уровнем артериального давления увеличивает риск сосудистой деменции в шесть раз¹⁷. Кроме того, у пациентов с СД с увеличением длительности заболевания развиваются аффективные нарушения, депрессия, так называемый диабетический дистресс. Эти факторы ухудшают не только качество жизни пациентов с СД, но и прогноз их лечения.

В последние годы получены данные, подтверждающие, что СД – акселератор процесса старения мозга. До 60 лет у больных СД снижается лишь психомоторная активность, а память и способность к обучению остаются сохранными. После 60–65 лет присоединяются мнестические нарушения и ухудшается способность к обучению¹⁸. Нарушения памяти напрямую связаны с СД 2-го типа, а нейродинамическая недостаточность вторична по отношению к цереброваскулярным заболеваниям¹⁹. Когнитивные расстройства при СД похожи на когнитивные расстройства при подкорковой артериосклеротической энцефалопатии, дегенеративных заболеваниях с преимущественным поражением базальных ганглиев и других патологических состояниях с поражением глубоких отделов серого и белого вещества головного мозга²⁰.

Таким образом, у пациентов с СД для профилактики диабетической энцефалопатии необходимо выявлять СД и его осложнения на раннем этапе. Схема лечения определяется степенью когнитивных расстройств и включает в себя препараты нейрометаболического, сосудистого, антиоксидантного действия, а также нейротрансмиттерные лекарственные средства. Необходимо отметить, что регулярная физическая активность у больных СД благотворно влияет на метаболический контроль и приводит к снижению риска когнитивных нарушений и деменции. В отечественном исследовании оценивали эффективность четырехкомпонентного нейропротектора

¹³ Bangen K.J., Werhane M.L., Weigand A.J., et al. Reduced regional cerebral blood flow relates to poorer cognition in older adults with type 2 diabetes. *Front. Aging Neurosci.* 2018; 10: 270.

¹⁴ Pugazhenth S., Qin L., Reddy P.H. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2017; 1863 (5): 1037–1045.

¹⁵ Bruce D.G., Casey G.P., Grange V., et al. Cognitive impairment, physical disability and depressive symptoms in older diabetic patients: the Fremantle cognition in diabetes study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2003; 61 (1): 59–67.

¹⁶ Grodstein F., Chen J., Wilson R.S., Manson J.E. Type 2 diabetes and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Diabetes Care.* 2001; 24 (6): 1060–1065.

¹⁷ Posner H.B., Tang M.X., Luchsinger J., et al. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology.* 2002; 58 (8): 1175–1181.

¹⁸ Ryan C.M., Geckle M.O. Circumscribed cognitive dysfunction in middle-aged adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000; 23 (10): 1486–1493.

¹⁹ Gregg E.W., Engelgau M.M., Narayan V. Complications of diabetes in elderly people. *BMJ.* 2002; 325 (7370): 916–917.

²⁰ Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал.* 2006; 11 (1): 4–12.



XIX Междисциплинарная конференция с международным участием
«Вейновские чтения»

Цитофлавин® при коррекции когнитивных нарушений у больных СД 2-го типа и его влияние на уровень мозгового нейротрофического фактора. Анализ результатов лечения и обследования 60 пациентов с СД 2-го типа продемонстрировал, что применение в схеме комплексной терапии пациентов с СД 2-го типа препарата Цитофлавин® обеспечивает более эффективную коррекцию когнитивных нарушений по сравнению с базисной терапией. Кроме того, оценка уровня мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови показала достоверное повышение показателя в динамике у пациентов, получавших Цитофлавин®²¹. Сегодня эффективности препарата Цитофлавин® в лечении различных неврологических заболеваний посвящено много клинических исследований. Он имеет обширную доказательную базу и широко представлен в Кокрейновской библиотеке, в базах данных PubMed и MEDLINE.

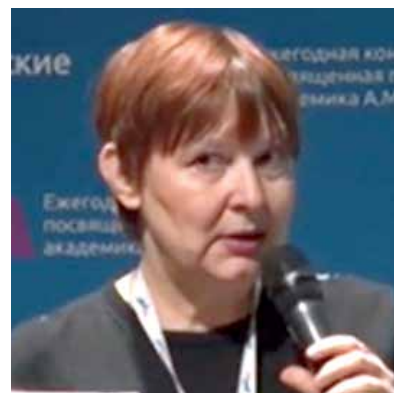
В частности, в нашей стране было проведено многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование клинической эффективности препарата Цитофлавин® у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Исследование показало высокую клиническую эффективность четырехкомпонентного нейропротектора. Цитофлавин® положительно влиял на когнитивно-мнестические функции, концентрацию, внимание, качество кратковременной и долговременной памяти пациентов. На фоне применения препарата Цитофлавин® улучшалось качество жизни больных. Отмечалась хорошая переносимость терапии, частота нежелательных явлений на фоне лечения была минимальной²². В 2021 г. была опубликована метааналитическая оценка клинической эффективности препарата Цитофлавин® у пациентов с хронической ишемией головного мозга. В систематический отчет было

включено 15 рандомизированных контролируемых клинических исследований за 15 лет применения препарата, в которых Цитофлавин® применялся в лекарственной форме таблетки или ступенчатым курсом терапии с продолжительностью не менее 25 дней. Метааналитическая оценка продемонстрировала, что Цитофлавин® устойчиво повышает вероятность наступления позитивного исхода в отношении купирования вестибулярно-атактического и астенического синдромов, жалоб на повышенную утомляемость, головную боль, головокружение, шум в голове, нарушение памяти. Четырехкомпонентный нейропротектор Цитофлавин® обладает высокой клинической эффективностью, оказывает благотворное влияние на качество жизни пациентов, способствует улучшению когнитивных функций и характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью²³.

Новые «маски» сахарного диабета

В продолжение темы д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Марина Викторовна ПУТИЛИНА рассказала об особенностях диагностики предиабета и СД в реальной клинической практике. На современном этапе выявление неврологических заболеваний, ассоциированных с нарушением гликемического статуса, не всегда простая задача – нередко болезнь скрывается под маской других заболеваний. Кроме того, диагностический поиск усложняется из-за

большого числа пациентов с постковидным синдромом, характеризующимся разнообразием симптомов, в том числе головной болью, снижением когнитивных функций. Докладчик представила клинический случай пациентки с СД с нетипичными симптомами. Пациентка А., 22 года, обратилась за медицинской помощью с жалобами на головную боль без четкой локализации, повышенную утомляемость, тошноту, боль в правом подреберье. Со слов пациентки, головная боль продолжается около пяти лет, характер боли разнообразный, чаще сжимающий, обычно в заушной области. Последний год головная боль возникла три раза в неделю. Пациентка принимала Спазмалгон постоянно, сейчас препарат не оказывает должного эффекта. Из анамнеза известно, что с 12 лет пациентка испытывала боль в желудке, отмечалось вздутие кишечника



Профессор, д.м.н.
М.В. Путилина

²¹ Гацких И.В., Веселова О.Ф., Брикман И.Н. и др. Эффективность препарата Цитофлавин® при коррекции когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом 2 типа. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015; 78 (11): 21–25.
²² Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А. и др. Клиническая эффективность Цитофлавина у больных с хронической ишемией головного мозга (многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование). Врач. 2006; 13: 13–23.
²³ Журавлева М.В., Городецкая Г.И., Разникова Т.С. и др. Метааналитическая оценка клинической эффективности комплексного метаболического нейропротектора у больных с хронической ишемией головного мозга. Антибиотики и химиотерапия. 2021; 66 (9-10): 39–53.



ка. В 14 лет проявилась дисменорея, в 16 лет – аменорея. Через год цикл восстановился самостоятельно, но остался нерегулярным. Пациентка указывала на плохое заживление ран, кожный демодекоз. Односторонняя головная боль впервые возникла после стресса. Сначала боль отмечалась один раз в месяц, затем один раз в неделю, сейчас три раза в неделю. Сон облегчения не приносил. Обращалась к неврологу, был уставлен диагноз «головная боль напряжения». Два года назад присоединились боль в шее и суставах. Пациентка принимала нестероидные противовоспалительные препараты, после чего появились боль в желудке, постоянная тошнота. Терапевт назначил домперидон. Пациентка принимала его последние три месяца. Стала раздражительной, постоянно мерзли пальцы рук. Хронические заболевания отрицает. Прабабушка по материнской линии болела СД. В результате осмотра обнаружены гипергидроз, цианоз кончиков пальцев, умеренно выраженное ливедо, мелкие микрокровоизлияния с нарушением целостности микрососудов на пальцах ног. Наблюдаются признаки дисплазии – сглаженность поясничного лордоза, асимметрия лопаток. При оценке неврологического статуса установлены только умеренный дефанс лестничных мышц, незначительно выраженная пастозность лица, век. При исследовании глазного дна выявлены признаки нарушения венозного оттока и интракраниальной гипертензии. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга, патологических изменений в венозных синусах головного мозга нет, отмечаются очаги ишемии, микроангиопатия, начальные проявления хронической ишемии мозга (энцефалопатия), признаки гипоплазии левого поперечного и сигмовидного венозного синусов. По словам профессора М.В. Путиловой, на фоне высокого уровня гомоцистеина головная боль – ча-

стое явление. Поэтому при выраженной головной боли пациентам целесообразно проводить скрининг гипергомоцистеинемии. В данном клиническом случае показатели гомоцистеина, а также глюкозы, общего белка, мочевины, холестерина были в пределах нормы, за исключением несколько сниженного уровня фибриногена.

Данные об антифосфолипидном синдроме отсутствуют. Развернутый анализ уровня витаминов группы В показал дефицит витаминов В₂ и В₃. Через сутки после обращения за медицинской помощью у пациентки появились жалобы на выделения из молочных желез. Была направлена на консультацию эндокринолога. Назначены анализы, касающиеся эндокринной системы. По данным исследований, обнаружено повышение уровня пролактина.

Учитывая выявленные изменения со стороны эндокринной системы, пациентке назначили расширенные исследования для выявления нарушений углеводного обмена. Согласно результатам, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) – 7,5% (референсные значения – 4–6,2%), глюкозотолерантный тест – 8,3 ммоль/л, С-пептид – 0,77 нг/мл. Как известно, в норме величины концентрации С-пептида в сыворотке крови у взрослых составляют 0,78–1,89 нг/мл. Кроме того, у пациентки обнаружена мутация MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) 2-го типа.

В данном случае перед клиницистами стояла задача определить степень нарушений метаболизма глюкозы у пациентки и соответственно диагностировать СД 2-го типа или предиабет.

На сегодняшний день разработана классификация СД, в которую входит описание генетических дефектов, мутаций, возникающих у пациентов с СД 2-го типа. При возникновении СД 2-го типа в молодом возрасте может потребоваться дифференциальная диагностика с моно-

генными формами диабета (MODY). В таких ситуациях СД 2-го типа, как правило, длительно остается нераспознанным из-за отсутствия видимых проявлений. Пациенты могут предъявлять неспецифические жалобы на слабость, раздражительность, быструю утомляемость, снижение памяти, внимания. Причиной первого обращения к врачу могут быть кожные инфекции, зуд, плохое заживление ран, различные проявления микро- и макроангиопатий²⁴. В настоящее время термин «MODY-диабет» используется для определения диабета взрослого типа у молодых. Он представляет собой передаваемые по наследству дефекты секреции панкреатического гормона инсулина, которые проявляются в возрасте от 10 до 40 лет. MODY – неоднородная группа генетических заболеваний, характеризующаяся аутосомно-доминантным типом наследования и обусловленная мутациями генов, приводящими к дисфункции бета-клеток поджелудочной железы. На текущий момент известно 14 типов MODY, наиболее частыми из которых являются типы MODY1, MODY2 и MODY3. MODY-диабет диагностируется в 2–5% случаев от общего количества людей с разными типами СД²⁵.

При MODY1 у пациентов могут развиваться микро- и макрососудистые осложнения, метаболический синдром, повышаться уровни липидов в сыворотке крови. В свою очередь подтип MODY2 редко связан с сосудистыми осложнениями диабета. Высокий риск макро- и микрососудистых осложнений наблюдается у носителей MODY3. Таким образом, в ряде случаев пациентам с подозрением на предиабет или СД необходимо проводить дифференциальную диагностику, учитывая не только клинические симптомы, жалобы пациента, но и результаты генетических исследований. Следует помнить, что патология со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – одна из ведущих проблем,

²⁴ Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020; 23 (25): 4–102.

²⁵ Hoffman L.S., Fox T.J., Anastopoulou C., Jialal I. Maturity onset diabetes in the young. 2022 / StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.



Жизнь продолжается!

Цитофлавин®

- Показал эффективность у пациентов с диабетической полинейропатией в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании¹
- Положительно влияет на нейропластичность (рост уровня BDNF) при гипергликемии и когнитивную функцию у пациентов с сахарным диабетом 2 типа²
- Улучшает качество жизни у пациентов с ДПН и СД2³



Инструкция
Цитофлавин таб.



Инструкция
Цитофлавин амп.

1. Kharitonova T, Shwarts YG, Verbovov AF, et al. Efficacy and safety of the combined metabolic medication, containing inosine, nicotinamide, riboflavin and succinic acid, for the treatment of diabetic neuropathy: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group clinical trial (CYLINDER). *BMJ Open Diab Res Care* 2022;10:e002785. doi:10.1136/bmjdr-2022-002785
2. Газиев В.В., Петрова М.М. с соавт. «Динамика когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом второго типа» // Журнал «Клиническая Медицина», 2016, 94(7)
3. Щеланович Л.А., Такашви М.М. с соавт. «Терапевтические возможности улучшения качества жизни у пациентов с полинейропатией» // Журнал «Эффективная фармакотерапия», 2018

РЕКЛАМА. Информация предназначена для специалистов здравоохранения
Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой №50, №100, рег. номер ЛП-№(000923)-(P)-RU)-040722. Раствор для внутреннего применения рег. номер 003135/01 от 29.06.2016.



способная манифестировать при начале предиабета.

К клиническим маскам СД относятся головная боль, нарушения микроциркуляции, венозные тромбозы, острые нарушения мозгового кровообращения, патология ЖКТ, кожные заболевания, эндокринопатии, гормональные нарушения. При этом важно помнить, что диагностика различных типов MODY на основании только клинической картины невозможна. Сегодня генетическое тестирование проводят с помощью секвенирования панели AS 468 «Сахарный диабет-гиперинсулинизм» на 27 генов.

Профессор М.В. Путилина перечислила основные показания к генетическому тестированию:

- выраженный семейный анамнез СД, появляющийся на 2–5-м десятилетии жизни;
- низкая масса тела;
- отрицательные аутоантитела;
- низкий почечный порог, значительное повышение уровня глюкозы в крови при проведении перорального глюкозотолерантного теста, более низкие, чем ожидалось, уровни С-реактивного белка, нормальные показатели С-пептида;
- высокая чувствительность к инсулину;
- диагноз СД 1-го типа у детей, у которых отсутствуют антитела и наблюдается повышенный уровень С-пептида²⁵.

При постановке диагноза «предиабет» и на первой стадии заболевания, когда уровни глюкозы в крови и HbA1C находятся в «недиабетическом» диапазоне, разумной стратегией является перевод пациентов на низкоуглеводную диету. Кроме того, целесообразно применение комбинированных препаратов с антиоксидантным и антигипоксическим действием, направленных на коррекцию метаболических нарушений.

Как уже отмечалось, в рассматриваемом клиническом случае у пациентки имел место дефицит витаминов В₂ и В₃. Активные формы рибофлавина (витамин В₂) необходимы для синтеза ниацина, фолиевой кислоты, витамина В₆ и всех белков гема. Он также необходим для метаболизма углеводов, белков и жиров в глюкозу. Его антиоксидантный эффект жизненно важен для клеточного дыхания и функции иммунной системы. Витамин В₃ (ниацинамид) оказывает гиполипидемическое действие через рецептор-независимые и рецептор-зависимые механизмы, снижает концентрацию общего холестерина, аполиппротеина А, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и повышает уровень липопротеинов высокой плотности, влияет на нейрогенез.

Инозин принимает непосредственное участие в обмене глюкозы и способствует активизации обмена при гипоксии и отсутствии аденозинтрифосфата, стимулирует окислительно-восстановительные процессы. Последние данные показали, что инозин не только проявляет гипогликемический эффект, но и эффективен в отношении вызванной гипергликемией ДПН.

Согласно современным рекомендациям, использование инозина следует рассматривать как потенциальную профилактическую терапию у лиц, предрасположенных к развитию СД²⁶.

Возвращаясь к рассмотрению клинического случая, докладчик представила схему лечения пациентки. Ей было рекомендовано отказаться от анальгетиков, принимать Цитофлавин® по две таблетки два раза в день в течение 25 дней, соблюдать диету и контролировать уровень глюкозы. На начальных стадиях MODY-диабета (MODY1, MODY2) можно не применять специфическую липидснижающую

терапию. Назначение препарата Цитофлавин® в этом случае патогенетически обосновано, поскольку в его состав входят необходимые метаболически активные компоненты (инозин, никотинамид, рибофлавин, сукцинат) в оптимальной дозе с взаимопотенцирующим действием. Данный клинический пример наглядно демонстрирует необходимость использования современных диагностических методов и персонализированного подхода к диагностике и лечению. Подводя итог, профессор М.В. Путилина отметила, что эффективность и безопасность препарата Цитофлавин® в составе комплексного лечения неврологических заболеваний различной этиологии подтверждены в большом количестве клинических исследований. Так, в отечественном рандомизированном проспективном исследовании ЦИТАДЕЛЬ доказана его эффективность при реабилитации больных с постковидным синдромом. Назначение препарата Цитофлавин® позволило добиться выраженного антиастенического эффекта и коррекции когнитивных нарушений. Применение препарата Цитофлавин® не требовало возрастной корректировки и хорошо сочеталось с базовой терапией²⁷. Имеющиеся на сегодняшний день данные о клинической эффективности четырехкомпонентного нейротектора Цитофлавин® позволяют рассматривать его применение при целом ряде заболеваний, в том числе у коморбидных пациентов, а также при СД 2-го типа как перспективный метод лечения ДПН. Проведение дальнейших исследований эффективности препарата Цитофлавин® у пациентов с СД, предиабетом или нарушением толерантности к глюкозе является актуальным и перспективным направлением клинической медицины. *

²⁶ Mabley J.G., Rabinovitch A., Suarez-Pinzon W., et al. Inosine protects against the development of diabetes in multiple-low-dose streptozotocin and nonobese diabetic mouse models of type 1 diabetes. *Mol. Med.* 2003; 9 (3-4): 96–104.

²⁷ Путилина М.В., Теплова Н.В., Баирова К.И. и др. Эффективность и безопасность Цитофлавина при реабилитации больных с постковидным синдромом: результаты проспективного рандомизированного исследования ЦИТАДЕЛЬ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021; 121 (10): 45–51.