

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

М.З. ЗАХИДОВА, М.У. ЗАХИДОВА

Центр развития профессиональной квалификации
медицинских работников, Ташкент, Узбекистан

MEDICAL THERAPY OF CONGITIVE DISORDERS IN COMORBID PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND ATHEROSCLEROTIC CONGITIVE DISORDERS

M.Z. ZAKHIDOVA, M.U. ZAKHIDOVA

Center for the development of professional qualification of
medical workers, Tashkent, Uzbekistan

Патогенез метаболического синдрома (МС) имеет комплексный и мультифакторный характер. В основе всех патологических изменений при МС лежит увеличение массы висцерального жира, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, что ведет к развитию нарушений углеводного, липидного обменов, артериальной гипертензии (АГ), повышению вязкости крови и состоянию хронического воспаления. В исследованиях последних лет МС рассматривается в качестве независимого фактора риска когнитивных нарушений (КН), тогда как в других исследованиях не было обнаружено значимой связи между МС и КН. В данной статье рассматриваются вопросы развития КН на фоне МС, АГ, инсулинорезистентности, дислипидемии, гипергликемии, ожирения и сердечно-сосудистых осложнений атеросклеротического генеза.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, дислипидемия, когнитивные нарушения, Мексидол.

The pathogenesis of metabolic syndrome (MS) is complex and multifactorial. All pathological changes in MS are based on an increase in visceral fat mass, a decrease in the sensitivity of peripheral tissues to insulin, which leads to the development of disorders of carbohydrate, lipid metabolism, arterial hypertension (AH), an increase in blood viscosity and a state of chronic inflammation. In recent studies, MS has been considered as an independent risk factor for cognitive impairment (CI), while other studies have not found a significant association between MS and CI. This article discusses the development of CI against the background of MS, AH, insulin resistance, dyslipidemia, hyperglycemia, obesity, and cardiovascular complications of atherosclerotic genesis.

Keywords: metabolic syndrome, arterial hypertension, dyslipidemia, cognitive impairment, Mexidol.

https://doi.org/10.54185/TBEM/vol17_iss4/a11

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс взаимосвязанных между собой нарушений углеводного и жирового обменов, а также регуляции артериального давления (АД) и функции эндотелия, в основе развития которых лежат инсулинорезистент-

ность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия.

МС является фактором высокого риска развития сахарного диабета (СД) 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциирован с нарушением реологических свойств крови,

изменением иммунного статуса, развитием гиперурикемии, неалкогольной жировой болезни печени, остеоартрита, синдрома необструктивного апноэ сна, синдрома поликистозных яичников, ростом случаев онкологических заболеваний [1, 2, 3].

Изучение проблемы метаболического синдрома началось в начале XX века, когда учёными была отмечена взаимосвязь между СД, артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) [4]. В 1922 году Г.Ф. Ланг обратил внимание на тесную связь АГ с ожирением, нарушением углеводного обмена и подагрой [3]. В 1926 году А.Л. Мясников и Д.М. Гротель представили научные данные, подтверждавшие частое сочетание гиперхолестеринемии, гиперурикемии с ожирением и АГ [5]. С 1960-х годов начаты наиболее крупные и обширные исследования. Так, в 1966 году J.P. Samus выделил «метаболический трисиндром»: СД, гиперлипидемия и подагра. М. Hanefeld и W. Leonardt в 1980 году ввели термин «метаболический синдром» [3]. Американский ученый G.M. Reaven в 1988 году сделал вывод о наличии взаимосвязи ИР с нарушением толерантности к глюкозе, гиперинсулинемией (ГИ), повышенным уровнем триглицеридов (ТГ), пониженным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), АГ, предложив для определения данного комплекса нарушений термин «Метаболический синдром X» (рис. 1) [6]. В 1989 году N.M. Kaplan охарактеризовал сочетание абдоминального

ожирения, нарушений толерантности к глюкозе, АГ и гипертриглицеридемии как смертельный квартет [7].

Для более точной формулировки и классификации название синдрома подвергалось неоднократному пересмотру, и в 1998 году со стороны ВОЗ впервые были сформулированы диагностические критерии МС. В результате наиболее популярными стали два названия. Это принятое со стороны ВОЗ название – «метаболический синдром» [8, 9] и предложенное Американской национальной образовательной программой по холестерину (АТР III) наиболее популярное название МС – «синдром инсулинорезистентности» [10].

На протяжении долгого времени считалось, что МС развивается чаще у пациентов мужского пола в зрелом и пожилом возрасте, а молодые люди практически не подвержены развитию МС. Однако было показано, что образ жизни современного человека, включающий сидячую и малоподвижную работу, гиподинамию в сочетании с несбалансированным питанием, привёл к тому, что МС стремительно молодеет и увеличивается количество пациентов женского пола [8]. В США распространенность МС среди населения оценивается в 34,7%, в Европе – в 17%, в Китае – в 30% [11–13]. Необходимо отметить, что развивающиеся страны чуть отстают от общих негативных тенденций, что связано с тем, что уровень и качество жизни в этих странах повысились несколько позднее, чем в США.



Рис. 1. Метаболический синдром

В целом МС встречается очень часто, а риски осложнений, к которым он приводит, могут стать значительной проблемой для современного здравоохранения.

В 2009 году были приняты согласованные критерии МС, и для постановки диагноза МС необходимо наличие не менее трёх любых из пяти состояний:

увеличение окружности талии: специфично по полу, стране, этнической группе (для европеоидов окружность талии ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин);

повышенный уровень ТГ: $\geq 1,7$ ммоль/л или специфическое лечение данного нарушения;

пониженный уровень ХС ЛПВП: $< 1,0$ ммоль/л для мужчин и $< 1,3$ ммоль/л для женщин или специфическое лечение данного нарушения;

повышенный уровень АД: систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст., диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст. или лечение ранее диагностированной АГ;

повышенная гликемия натощак: $\geq 5,6$ ммоль/л или медикаментозная терапия данного нарушения [14].

Распространенность МС в мире достигает 20–25%, что, в свою очередь, в 2 раза повышает риск смертности и в 3 раза – риск развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта у данной категории пациентов по сравнению с людьми, не имеющими МС, поэтому МС по праву можно назвать «пандемией XXI века» [15]. С каждым годом распространенность МС только растет. Так, по данным исследования NHANSE, проведенного в США в период с 1988 по 2012 год, распространенность МС среди взрослого населения выросла более чем на 35%: с 25,3% в период с 1988 по 1994 год до 34,2% в период с 2007 по 2012 год [16]. Впечатляющей выглядит и статистика смертности от осложнений МС – ИБС и мозгового инсульта, которые на протяжении последних 20 лет являются ведущей причиной смерти. Так, в 2016 году ИБС и мозговой инсульт суммарно унесли 15,2 миллиона жизней [17].

Патогенез МС имеет комплексный и мультифакторный характер. В основе всех патологических изменений при МС лежат увеличение массы висцерального жира, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и сопутствующая ГИ, что ведет к развитию нарушений углеводного, липидного обменов, АГ, повышению вязкости крови и состоянию хронического воспаления [18]. В зависимости от пола имеются отдельные особенности МС. Так, в отличие от мужчин, среди женщин ожирение встречается чаще, и увеличение окружности талии выражено в большей степени, что повышает

риск развития МС. У женщин уровень ЛПВП, свидетельствующий о дислипидемии, выше, чем у мужчин (у женщин $\leq 1,2$ ммоль/л, у мужчин $\leq 1,0$ ммоль/л), что, вероятно, объясняется тем, что у женщин даже при более высоком уровне ЛПВП уже имеется по сравнению с мужчинами более высокий риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности. Кроме того, у женщин имеются определенные периоды жизни, в которые особенно высок риск развития МС: набор веса во время беременности, развитие гестационного диабета и преэклампсии, прием гормональных контрацептивов, а также период менопаузы. В пожилом возрасте, после наступления менопаузы, МС чаще встречается у женщин [19, 20], тогда как в среднем возрасте МС преобладает у мужчин. У мужчин ведущими факторами МС являются АГ и инсулинорезистентность, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции – значимому фактору риска развития острых сосудистых катастроф – инфарктов и инсультов [21]. Проведенные исследования показали, что МС значительно увеличивает риск ССЗ и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) [22], при этом у части пациентов выявляются когнитивные нарушения (КН).

Взаимосвязь между МС и КН

Неблагоприятное влияние на деятельность головного мозга могут оказывать все основные клинические составляющие метаболического синдрома, прежде всего артериальная гипертензия, ожирение и гипергликемия. Однако на сегодняшний день остаётся спорным вопрос взаимосвязи между МС и нарушениями когнитивных функций. Это обусловлено тем, что в одних исследованиях МС рассматривается в качестве независимого фактора риска КН, тогда как в других исследованиях не было обнаружено значимой связи между МС и когнитивной дисфункцией [23]. Различия в результатах, возможно, связаны с особенностями выборки, наличием в части случаев пациентов уже с осложнениями МС, а также с малым количеством исследований с длительным наблюдением за пациентами. Однако большое количество исследователей уверены в том, что МС также является причиной когнитивных расстройств и, кроме того, может определять более высокие риски прогрессирования умеренного когнитивного расстройства (УКР) до деменции.

Учитывая тот факт, что КН непосредственно связаны с возрастом (чем старше человек, тем выше у него риск развития КН, вплоть до деменции), можно было бы предположить, что пожи-

лые пациенты с МС более подвержены расстройствам когнитивной сферы, чем лица молодого и среднего возраста. Однако современные исследования по этой проблеме демонстрируют весьма противоречивые результаты. Так, негативные эффекты МС оказались более значимы для лиц моложе 65 лет, что, по всей видимости, определяется нагрузкой на сердечно-сосудистую систему соответственно индексу массы тела [24]. А вот среди лиц пожилого и старческого возраста данные о влиянии МС на когнитивные функции оказались не столь однозначны. В некоторых работах у лиц 75 лет и старше была подтверждена та же негативная роль МС, что и у более молодых пациентов, однако в целой серии других исследований МС выступал, скорее, как протективный фактор в плане риска развития когнитивной дисфункции [23]. По всей видимости, речь идет не о защитной роли МС, а о том, что некоторые факторы, противоположные компонентам МС в пожилом возрасте, могут играть более негативные роли. Для пожилого человека также более значимы негативные эффекты гипогликемии в сравнении с гипергликемией, а постоянные эпизоды резкого снижения АД оказывают более значимое отрицательное действие на когнитивные процессы, чем умеренная, но постоянная гипертензия. Необъяснимое снижение массы тела у пожилых людей на более чем 5% от первоначальной массы тела повышает риск развития деменции практически в 2,5 раза [25]. По всей видимости, похудение в более пожилом возрасте (если это не следствие недоедания и различных метаболических расстройств) может быть проявлением начинающейся нейродегенерации. Поэтому неудивительно, что наличие МС, по некоторым данным, расценивается скорее как «протективный» фактор развития деменции и, в частности, болезни Альцгеймера (БА). Так или иначе, МС доказанно выступает фактором риска развития когнитивных расстройств у лиц любого возраста, что требует его своевременной коррекции, особенно у пациентов моложе 75 лет как наиболее уязвимой группы риска.

Взаимосвязь между МС и ЦВЗ

Возникшие на фоне МС сердечно-сосудистые осложнения зачастую приводят к развитию КН в рамках ЦВЗ. Можно предположить, что дислипидемия при МС приводит к атеросклеротическим поражениям артерий среднего и крупного калибра и развитию цереброваскулярной патологии. Результаты недавно проведенных клинических исследований показали, что МС повышает риск развития ишемического инсульта. При анализе

224 пациентов, перенесших ишемический инсульт, у 66,9% был выявлен МС [26]. Одними из наиболее инвалидизирующих симптомов, влияющих на общий исход и эффективность реабилитации после острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), являются нарушения когнитивных функций. В связи с этим профилактика МС является одной из актуальных задач медицины.

Распространённость сосудистых КН у лиц старше 60 лет очень высокая. Так, умеренные и выраженные КН, опосредованные хроническими ЦВЗ, встречаются у 5–16,5% лиц данной популяции [27]. Проявления дефицита когнитивных функций считаются маркером тяжести цереброваскулярного поражения. При I стадии дисциркуляторной энцефалопатии наблюдается относительно легкая дисфункция, на II стадии отмечаются умеренные когнитивные расстройства (УКР), а III стадия соответствует деменции. Из нейропсихологических особенностей когнитивного дефицита при хронических ЦВЗ можно отметить преимущественно дизрегуляторные нарушения: пациентам становится сложно выполнять какие-то сложные задачи, мышление становится замедленным, возникают трудности переключения внимания, нарушается контроль за поведением, что может приводить к расторможенности, агрессивности и другим симптомам. Необходимо отметить, что при длительном существовании сосудистой патологии к типичному дизрегуляторному дефициту может присоединиться симптоматика, которая связана с первичным непосредственным поражением самой коры: истинные расстройства памяти (амнезия), зрительно-пространственные нарушения, корковые речевые расстройства по типу афазии [28]. Связано это с тем, что сосудистые механизмы активно участвуют в обеспечении адекватной работы дренажных систем, которые очищают мозг от различного метаболического «мусора». Клиренс различных продуктов активности нейрона осуществляется либо через ГЭБ, либо через так называемую лимфатическую систему, которая реализует свое действие через периваскулярные пространства. Так или иначе, оба механизма нарушаются при длительно существующей дисциркуляторной энцефалопатии, что провоцирует окислительный стресс и нейровоспаление, способствует накоплению различных фрагментов белков (в частности, белка β -амилоида), что инициирует вторичный нейродегенеративный процесс [29]. Именно поэтому большинство случаев длительно текущей хронической сосудистой патологии приводит к более быстрому прогресси-

рованию и формированию вышеуказанных особенностей нейропсихологического профиля.

Неблагоприятное влияние на деятельность головного мозга и развитие КН могут оказывать все основные клинические составляющие метаболического синдрома, прежде всего артериальная гипертензия, ожирение и гипергликемия. При комбинации нескольких факторов риск развития когнитивных расстройств существенно увеличивается. В то же время показано, что когнитивное снижение в большей степени зависит от инсулинорезистентности [30–31]. Далее рассмотрим в отдельности влияние каждого из этих факторов на развитие КН.

Влияние АГ на развитие КН

Артериальная гипертензия значительно увеличивает риск КН вне зависимости возраста, пациентов. Одним из возможных механизмов развития когнитивных расстройств является то, что постоянно повышенное артериальное давление увеличивает риск хронической цереброваскулярной патологии. Кроме того, АГ может привести к КН также за счёт развития эндотелиальной дисфункции. Эндотелий играет крайне важную роль в осуществлении процессов ауторегуляции, если эндотелий не работает, возможности сигнального механизма головного мозга нарушаются, приводя к функциональному дефициту, нарушению энергетического потенциала нервной клетки и повышению риска окислительного стресса. Так как одной из ключевых функций нейрона является реализация когнитивных процессов, нарушение обеспечения клеток кровотоком в зависимости от их активности в первую очередь приводит к формированию когнитивной дисфункции. Таким образом, влияние АГ в рамках МС на когнитивные процессы довольно широко: она может сама по себе провоцировать расстройства памяти и нарушения в других когнитивных сферах, может приводить к развитию УКР и деменции в рамках острых и хронических ЦВЗ [32, 53].

Влияние абдоминального ожирения на развитие КН

Доказано, что ожирение является значимым фактором развития цереброваскулярной патологии и поражения нейрональных систем головного мозга, характеризующихся в первую очередь КН разной степени выраженности, вплоть до деменции [33, 34]. У 95% пациентов с ожирением и избыточной массой тела отмечается снижение концентрации внимания, скорости обработки информации, уменьшение объема оперативной

и кратковременной памяти, нарушение процессов устойчивости и быстрого переключения внимания, а также исполнительного контроля [33, 34]. Наблюдается достоверная положительная корреляция между большим показателем индекса соотношения объема талии/бедер и выраженностью КН, нежели показателем ИМТ, причем при снижении массы тела обследуемых отмечается улучшение когнитивного функционирования [35]. Объяснить это пытаются тем, что избыточная жировая ткань стимулирует высвобождение медиаторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли α и интерлейкин 6, и снижает выработку адипонектина, способствуя развитию провоспалительных механизмов сердечно-сосудистых патологий, включая гиперкоагуляцию, атеросклероз, резистентность к инсулину и СД. В развитии КН у больных с ожирением также играют роль такие факторы, как гиперлептинемия, гиперинсулинемия, гиперхолестеринемия, нарушение толерантности к углеводам, генетический полиморфизм и нарушение функциональной активности эндоканнабиноидной системы [33–35].

Влияние гипергликемии на развитие КН

Высокая концентрация глюкозы в крови является значимым фактором развития КН, оказывая токсическое действие на нейроны в головном мозге. По данным метаанализов, при наличии СД на 25–91% увеличивается риск развития выраженных КН. Поперечный анализ испанского исследования PREDIMED-PLUS 6823 человек в возрасте около 65 лет с избыточной массой тела или ожирением, а также СД 2 типа (СД2) показал, что участники с более высоким уровнем ($>7\%$) гликированного гемоглобина чаще имели дисрегуляторные КН по сравнению с участниками с компенсированным уровнем гликированного гемоглобина [36]. УКР в пожилом возрасте значительно чаще встречаются у пациентов с гипергликемией, чем у пациентов с нормогликемией, а балл шкалы MMSE обратно коррелирует с уровнем глюкозы натощак: чем выше уровень гликемии, тем ниже балл нейропсихологической оценки. По данным нейровизуализации, дисгликемия и нарушение толерантности к глюкозе являются причиной снижения плотности серого вещества, а методами ПЭТ было показано снижение метаболизма в лобно-височных отделах, что и определяет особенности когнитивной дисфункции у таких пациентов [37].

КН при СД значительно влияют на качество жизни пациента, ограничивая самоконтроль, что часто приводит к несоблюдению диеты и нарушению приема лекарственных препаратов. Так,

у пожилых лиц при сочетании СД с когнитивной дисфункцией повышается риск развития эпизодов как гипергликемии, так и гипогликемии, что дополнительно усугубляет когнитивные проблемы.

Влияние дислипидемии на развитие КН

Помимо наличия такого метаболического фактора, как гипергликемия, нарушения липидного обмена также могут служить одной из ведущих причин когнитивного дефицита. В исследовании Н. Bruehl и соавт. получены результаты, свидетельствующие, что дислипидемия ассоциируется со снижением памяти у пациентов среднего возраста с СД 2-го типа [38]. В исследовании D. Bruce и соавт. продемонстрировано, что у пожилых пациентов с СД 2-го типа когнитивный дефицит связан с высоким уровнем ОХС [39]. Метаболические изменения приводят к нарушениям механизмов регуляции гемодинамики головного мозга и развитию его гипоперфузии [40], а также микроангиопатии. Вследствие поражения мелких артерий мозга развиваются лакунарные инфаркты, микроангиопатии, лейкоареоз и церебральная атрофия, что также вносит вклад в развитие КН и деменции [41, 42].

Влияние сочетания компонентов МС на развитие КН

Риск развития различных цереброваскулярных патологий и КН особенно велик при сочетании вышеуказанных признаков МС. Можно предположить, что различное сочетание компонентов МС может обуславливать различное развитие и течение осложнений.

Отрицательное влияние на функции памяти имеет такое сочетание абдоминального ожирения: нарушения липидного спектра с повышением уровня ТГ и низким уровнем ЛПВП. Так, в исследовании Díaz-Samargo E. и соавт. за 2011–2014 гг. у 3179 лиц старше 60 лет было установлено, что такое сочетание компонентов снижало оценку в тестах на немедленное воспоминание на 4,39 балла, а в тестах на отсроченное воспоминание – на 2,39 балла по сравнению с группой без МС, наиболее вероятно отражая наличие выраженной сосудистой патологии головного мозга [43].

О запуске нейродегенеративных изменений при МС может говорить уменьшение объема и атрофия головного мозга, особенно серого вещества. Это отмечено в работах Woo A. и соавт. по оценке пациентов с СД, у которых была обнаружена взаимосвязь с окружностью талии,

гипергликемией и когнитивным снижением [44]. Очень интересное исследование показало, что наличие в рамках МС сочетания АГ, гипергликемии и низкого уровня ЛПВП приводило к снижению семантической речевой активности на 4,11 балла в тесте на называние животных, что является характерно для болезни Альцгеймера (БА). Данное сочетание показателей МС не исключает развития в дальнейшем БА [43]. Поэтому необходимо иметь в виду, что у пациентов с АГ и дислипидемией возможно развитие нейродегенеративной патологии в будущем.

Высокая распространенность МС и кардио- и цереброваскулярных заболеваний и их высокая коморбидность являются причиной увеличения количества труднокурабельных пациентов с разнообразной сочетанной патологией. Это определяет необходимость более детального обследования и грамотного системного подхода к терапии пациентов с обязательным учетом всех патологических составляющих. Основная и непростая клиническая задача заключается не только в своевременном выявлении заболевания и постановке правильного диагноза, но и в выборе наиболее безопасного и эффективного препарата, что связано с возможным риском развития побочных явлений или обострения существующих коморбидных состояний, особенно при имеющейся у больного церебро- или кардиоваскулярной патологии [45]. В настоящее время не существует универсального лекарственного средства, позволяющего повлиять на все звенья патологического процесса при МС и ЦВЗ. Это обуславливает целесообразность применения у больных с МС и ЦВЗ препаратов с системными плеiotропными и мультимодальными влияниями как на метаболизм, в частности, липидный обмен, так и на широкий спектр патологических процессов, лежащих в основе заболеваний системы кровообращения, в частности, на тканевую гипоксию, оксидантный стресс, эндотелиальную дисфункцию, микроангиопатию и другие. Для коррекции имеющихся когнитивных нарушений в повседневной клинической практике активно используются нейрометаболические препараты с нейропротективной активностью. Благоприятное патогенетическое и симптоматическое воздействие при когнитивных нарушениях на фоне МС оказывает этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС), обладающий антиоксидантной и противогипоксической активностью. Ярким представителем данной группы препаратов является оригинальный препарат Мексидол.

В исследовании Н.В. Местер и соавт. было обнаружено позитивное влияние Мексидола на когнитивные функции и аффективный статус у больных с СД 1-го и 2-го типов. По мнению авторов, это связано в большей степени со снижением содержания вторичных гептан-растворимых продуктов перекисного окисления липидов в крови, при этом не отмечалось клинически значимых изменений показателей гликемии и липидемии. Пациенты ежедневно получали парентерально Мексидол на протяжении 2 нед. наряду с сахароснижающими средствами в зависимости от варианта СД и базовой терапией поздних осложнений СД, включающей препараты из групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, диуретиков и статинов [47].

В исследовании М.М. Танашян и соавт. была показана эффективность Мексидола у больных с хронической цереброваскулярной патологией и МС на фоне СД, АГ и церебрального нестенозирующего атеросклероза. По результатам исследования при оценке лабораторных данных на фоне проведенного лечения убедительно продемонстрирован четкий положительный эффект последовательной терапии Мексидолом в составе базовой терапии в отношении основных биохимических проявлений МС: ИР и нарушений углеводного и липидного обмена. В частности, наблюдалось улучшение гликемических показателей (у 50% пациентов), существенное уменьшение явлений гиперинсулинизма и достоверное снижение показателя ИР (с $3,43 \pm 2,1$ до $2,27 \pm 0,96$, $p < 0,002$) и уровня С-пептида (с $4,03 \pm 2,52$ до $2,7 \pm 1,09$ нг/мл, $p < 0,003$). Пр продемонстрированное в данном исследовании комплексное воздействие Мексидола (антитромботическое, антиагрегантное, гипогликемическое, гиполипидемическое и, возможно, антиатерогенное) на основные патогенетические звенья цереброваскулярной патологии, протекающей на фоне МС, свидетельствует о целесообразности более активного использования препарата Мексидол в качестве универсального нейропротектора, в том числе у пациентов с нарушениями углеводного обмена и сосудистой патологией [46].

В исследовании О.В. Занозиной и соавт. проводилась сравнительная оценка эффективности Мексидола и препаратов α -липоевой кислоты в лечении больных с СД 2-го типа и сочетанной патологией. По результатам исследования продемонстрировано улучшение церебрального кровотока и микроциркуляции вследствие нормализующего влияния Мексидола на свойства

эритроцитов (показатели деформируемости и сладжирования) и гематокрит, превосходящее действие лекарственных средств с α -липоевой кислотой. Также было отмечено, что клиническое влияние Мексидола имело дозозависимый характер, проявляя наибольший эффект в максимальной из применяемых в данном исследовании суточных доз. Средняя длительность заболевания у пациентов с СД составила 7,9 года, при этом не отмечалось значимых изменений потребности в инсулине и колебаний уровня гликемии на фоне приема обоих лекарственных средств, что свидетельствует о безопасности их применения даже при интенсифицированной инсулинотерапии. Результаты проведенной работы обуславливают целесообразность сочетанного применения α -липоевой кислоты и Мексидола в качестве средств патогенетической терапии и эффективных антиоксидантов для достижения максимального результата лечения диабетической полиневропатии и других осложнений СД 2-го типа, имеющих различные механизмы развития [48].

В ряде исследований, проведенных у пациентов с СД, МС и ЦВЗ [49–51], было убедительно продемонстрировано положительное влияние этилметилгидроксипиридина сукцината в составе базисной терапии на показатели углеводного и липидного обмена, в частности, на снижение показателей гликированного гемоглобина, ИР и гамма-глутамилтранспептидазы, что позволяет рекомендовать данное лекарственное средство в качестве эффективного гепатопротектора. Применение этилметилгидроксипиридина сукцината в комплексном лечении пациентов с СД 2-го типа и диабетической ангиопатией приводило к статистически значимому снижению показателей гликемии (утром натощак на 5,8–10%) и липидного спектра и рассматривалось авторами исследования [51] как средство профилактической терапии дальнейшего развития диабетической стопы.

На сегодняшний день убедительно продемонстрирована эффективность последовательной длительной терапии, которая включает внутривенное введение Мексидола на протяжении 14 сут. по 500 мг 1 раз/сут с последующим пероральным приемом препарата Мексидол ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза/сут в течение 2 месяцев. Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования МЕМО показали способность препарата улучшать состояние когнитивных функций [52]. Высокая клиническая эффективность Мексидола при лечении пациентов с СД, МС и ЦВЗ

определяется его комплексным, плейотропным и мультимодальным механизмами действия, прежде всего, антиоксидантным и мембрано-протекторным влияниями. Кроме того, применение Мексидола способствует улучшению микроциркуляции и значимому уменьшению сердечно-сосудистого риска и дальнейшего прогрессирования имеющейся патологии. В ходе проведенных многочисленных исследований наблюдалась хорошая переносимость препарата Мексидол, не было зафиксировано значимых побочных явлений отрицательного влияния на показатели гемодинамики и нежелательных взаимодействий с препаратами других групп (базисная антигипертензивная, гипогликемическая, гиполипидемическая терапия и др.).

Литература

1. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., Зекцер В.Ю., Виноградова Н.Н., Ильгисонис И.С. и др. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14(5):757–764 [Belonkov Yu.N., Privalova Ye.V., Kaplunova V.Yu., Zertser V.Yu., Vinogradova N.N., Il'gisonis I.S., i dr. Metabolicheskiy sindrom: istoriya razvitiya, osnovniye kriterii diagnostiki. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2018;14(5):757–764. In Russian].
2. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (Национальные клинические рекомендации) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf. – Дата доступа: 04.12.2020.
3. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. – М.: МЕДпресс-информ. 2007;224 [Roytberg G.Ye. Metabolicheskiy sindrom. – М.: MEDpress-inform. 2007;224. In Russian].
4. Учамприна В.А., Романцов Т.И., Калашникова М.Ф. Ожирение и метаболизм. 2012; 2:17–27 [Uchamprina V.A., Romantsov T.I., Kalashnikova M.F. Ozhirenie i Metabolizm. 2012; 2:17–27. In Russian].
5. Красильникова Е.И., Благосклонная Я.В., Быстрова А.А., Баранова Е.И., Чилашвили М.А., Степанова В.Л. и др. Адипозопатия – ключевое звено развития состояния инсулинорезистентности. Артериальная гипертензия. 2012;18(2):164–176 [Krasil'nikova Ye.I., Blagosklonnaya Ya.V., Bistrova A.A., Baranova Ye.I., Chilashvili M.A., Stepanova V.L., i dr. Adipozopatiya – klyuchevoye zveno razvitiya sostoyaniya insulinorezistentnosti. Arterial'naya gipertenziya. 2012;18(2):164–176. In Russian].
6. Reaven G.M. Diabetes. 1988;37(12):1595–1607.
7. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. Archives of internal medicine. 1989;149(7):1514–1520.
8. Дедов И.И., Александров А.А. Факторы риска ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом типа 2: роль гиперсимпатикотонии и возможности ее коррекции. Качество жизни. Медицина. 2003;1:16–21 [Dedov I.I., Aleksandrov A.A. Faktori riska ishemicheskoy bolezni serdtsa u bol'nix sachyrynym diabetom tipa 2: rol' gipersimpatikotonii i vozmojnosti ee korrektsii. Kachestvo zhizni. Meditsina. 2003;1:16–21. In Russian].
9. Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Титова О.И. Современные возможности коррекции инсулинорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом. Терапевтический архив. 2006;10:36–40 [Demidova T.Yu., Ametov A.S., Titova O.I. Sovremennyye vozmojnosti korrektsii insulinorezistentnosti u patsiyentov s metobolicheskim sindromom. Terapevticheskiy arxiv. 2006;10:36–40. In Russian].
10. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study; a randomized study. Lancet. 2001;357:905–10.
11. Hirode G., Wong R.J. Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011–2016. JAMA. 2020;323(24):2526–2528. DOI: 10.1001/jama.2020.4501.
12. Van Vliet-Ostapchouk J.V., Nuotio M.L., Slagter S.N., Doiron D., Fischer K., Foco L. et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. BMC endocrine disorders. 2014;14:1–13.
13. The Writing Committee Of The Report On Cardiovascular Health And Diseases In China, Hu S.S. Report on cardiovascular health and diseases in China 2021: an updated summary. J Geriatr Cardiol. 2023;20(6): 399–430. DOI: 10.26599/1671-5411.2023.06.001.
14. Alberti K.G., Eckel R.H., Grund, S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A., et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. Circulation, 2009;120(16):1640–1645.
15. International Diabetes Federation. Consensus statements [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.idf.org/e-library/consensusstatements/60-idfconsensus-worldwide-definitionofthe-metabolic-syndrome.html>. – Date of access: 01.12.2020.
16. Moore J.X., Chaudhary N., Akinyemiju T. Metabolic Syndrome Prevalence by Race, Ethnicity and Sex in the United States. National Health and

- Nutrition Examination Survey. 1988–2012. *Prev Chronic Dis* 2017;14:160287. DOI: <https://doi.org/10.5888/pcd14.160287>.
17. 10 ведущих причин смерти в мире [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. – Дата доступа: 20.01.2021.
 18. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – М., 2013. – Режим доступа: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf. – Дата доступа: 20.01.2021.
 19. Hooijschuur M.C.E., Ghossein-Doha C., Kroon A.A., De Leeuw P.W., Zandbergen A.A., Van Kuijk S. M., et al. Metabolic syndrome and pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2019;54(1):64–71.
 20. Chen J.L., Guo J., Lin C.X., Yang J., Mao P., Jiang S., et al. 2022. Behavior characteristics and risk for metabolic syndrome among women in rural communities in China. *Journal of Cardiovascular Nursing*. 2022;37(5):490–498.
 21. Taher R., Sara J.D., Heidari B., Toya T., Lerman L.O., Lerman A. Metabolic syndrome is associated with peripheral endothelial dysfunction amongst men. *Diabetes. Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2019;1035–1045.
 22. Jenkins T.A. Metabolic syndrome and vascular-associated cognitive impairment: a focus on preclinical investigations. *Curr Diab Rep*. 2022;22(8):333–340. DOI: 10.1007/s11892-022-01475-y.
 23. Katsumata Y., Todoriki H., Higashiuesato Y., Yasura S., Willcox D.C., Ohya, Y. Metabolic syndrome and cognitive decline among the oldest old in Okinawa: in search of a mechanism. *The KOCHOA Project. Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2012;67(2):126–134.
 24. Васильев В.С., Мантурова Н.Е., Васильев С.А., Терюшкова Ж.И. Биологическая характеристика жировой ткани. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2019;(2):33–42. [Vasil'ev V.S., Manturova N.E., Vasil'ev S.A., Teryushkova Zh.I. Biological features of adipose tissue. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2019;(2):33–42. In Russian]. DOI: 10.17116/plast.hirurgia201902133.
 25. Sergi G., De Rui M., Coin A., Inelmen E.M., Manzato E. Weight loss and Alzheimer's disease: temporal and aetiologic connections. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2013;72(1):160–165.
 26. Amir A., Hassan M., Alvi S., Mueed A., Idrees S., Ashraf J. et al. (). Frequency and characteristics of metabolic syndrome in patients with ischemic stroke admitted to a tertiary Care Hospital in Karachi. *Cureus*, 2020;12(7)A.
 27. Hainsworth A.H., Markus H.S., Schneider J.A. Cerebral Small Vessel Disease, Hypertension, and Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Hypertension*. 2024;81(1):75–86. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.19943.
 28. Васенина Е.Е., Ганькина О.А. Метаболический синдром и когнитивные расстройства. *РМЖ*. 2024;5:12–18. [Vasenina Ye.Ye., Gan'kina O.A. *Metabolicheskij sindrom i kognitivnyye rasstroystvo*. *RMJ*. 2024;5:12–18. In Russian].
 29. Alban S.L., Lynch K.M., Ringman J.M., Toga A.W., Chui H.C., Sepehrband F. et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The association between white matter hyperintensities and amyloid and tau deposition. *Neuroimage Clin*. 2023;38:103383. DOI: 10.1016/j.nicl.2023.103383.
 30. Farooqui T., Farooqui A. *Metabolic syndrome and neurological diseases*. 2013.
 31. Yaffe K., Kanaya A., Lindquist K., Simonsick E.M., Harris T., Shorr R.I., et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *Jama*. 2004;292(18):2237–2242.
 32. Захидова М.З. Когнитивные нарушения сосудистого генеза у пациентов трудоспособного возраста в практике семейного врача. *Вестник экстренной медицины*. 2023;16(1):82–87 [Zakhidova M.Z. *Kognitivnyye narusheniya sosudistogo geneza u patsiyentov trudosposobnogo vozrasta v praktike semeynogo vracha*. *Vestnik ekstryennoy meditsiny*. 2023; 16(1):82–87. In Russian].
 33. Leigh S.J., Morris M.J. Diet, inflammation and the gut microbiome: Mechanisms for obesity-associated cognitive impairment. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(6):165767. DOI: 10.1016/j.bbdis.2020.165767.
 34. Dye L., Boyle N.B., Champ C., Lawton C. The relationship between obesity and cognitive health and decline. *Proc Nutr Soc*. 2017;76(4):443–454. DOI: 10.1017/S0029665117002014.
 35. Hartanto A., Yong J.C., Toh W.X. Bidirectional associations between obesity and cognitive function in midlife adults: a longitudinal study. *Nutrients*. 2019;11(10):2343.
 36. Henn R.E., Noureldein M.H., Elzinga S.E., Kim B., Savelieff M.G., Feldman E.L. Glial-neuron crosstalk in health and disease: A focus on metabolism, obesity, and cognitive impairment. *Neurobiology of disease*. 2022;170:105766.
 37. Li R., Geng T., Li L., Lu Q., Li R., Chen X. et al. Associations of glucose metabolism status with brain macrostructure and microstructure: findings from the UK Biobank. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2024;109(1):234–242.
 38. Bruehl H., Wolf O.T., Sweat V., Tirsi A., Richardson S., Convit A. Modifiers of cognitive function and brain structure in middle-aged and elderly individuals with type 2 diabetes mellitus. *Brain research*. 2009;1280:186–194.

39. Bruce D.G., Davis W.A., Casey G.P., Starkstein S.E., Clarnette R.M., Foster J.K. et al. Predictors of cognitive impairment and dementia in older people with diabetes. *Diabetologia*. 2008;51:241–248.
40. Kadoi Y., Kawauchi C., Kuroda M., Takahashi K., Saito S., Fujita N. et al. Association between cerebrovascular carbon dioxide reactivity and postoperative short-term and long-term cognitive dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Journal of anesthesia*. 2011;25:641–647.
41. Van Harten B., Oosterman J., Muslimovic D., Van Loon B.J.P., Scheltens P., Weinstein H.C. Cognitive impairment and MRI correlates in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Age and ageing*. 2007;36(2):164–170.
42. Arvanitakis Z., Schneider J.A., Wilson R.S., Li Y., Arnold S.E., Wang Z. et al. Diabetes is related to cerebral infarction but not to AD pathology in older persons. *Neurology*. 2006;67(11):1960–1965.
43. Díaz-Camargo E., Hernández-Lalinde J., Sánchez-Rubio M., Chaparro-Suárez Y., Álvarez-Caicedo L., Fierro-Zarate A., et al. NHANES 2011–2014 Reveals Decreased Cognitive Performance in US Older Adults with Metabolic Syndrome Combinations. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20(7):5257.
44. Woo A., Botta A., Shi S.S., Paus T., Pausova Z. Obesity-related neuroinflammation: magnetic resonance and microscopy imaging of the brain. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(15):8790.
45. Екушева Е.В. Пожилой пациент с коморбидной патологией в практике кардиолога. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2018;2(11):26–29 [Yekusheva Ye.V. Pojiloy patsient s komorbidnoy patologiyey v praktike kardiologa. *Russkiy meditsinskiy jurnal. Meditsinskoye obrazvaniye*. 2018;2(11):26–29. In Russian].
46. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;11:21–26 [Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Antonova K.V. Khronicheskiye tserebrovaskulyarnyye zabolevaniya na fone metabolicheskogo sindroma: novyye podkhody k lecheniyu. *Jhurnal nevrologii i psikhotropii im. S.S. Korkosova*. 2012;11:21–26. In Russian].
47. Местер Н.В. Влияние производных 3-оксипиридина на когнитивные функции и аффективный статус больных сахарным диабетом: Дис. ... канд. мед. наук. Челябинск. 2007 [Mester N.V. Vlianiye proizvodnykh 3-oksipiridina na kognitivnyye funktsii i affektivnyy status bol'nykh sakharnym diabetom: Dis. ... kand. med. nauk. Chelyabinsk. 2007. In Russian].
48. Занозина О.В., Боровков Н.Н., Балаболкин М.И., Рунов Г.П., Беляков К.М., Обухова Е.О. и др. Применение антиоксидантов в рациональной терапии сахарного диабета типа 2. *Фарматека*. 2006;11:1–4 [Zanozina O.V., Borovkov N.N., Balabolkin M.I., Runov G.P., Belyakov K.M., Obukhova Ye.O. i dr. Primeneniye antioksidantov v ratsional'noy terapii sakharnogo diabeta tipa 2. *Farmateka*. 2006;11:1–4. In Russian].
49. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Косивцева М.А. Возможности мексикора при его использовании в составе комбинированной терапии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. *Клиническая медицина*. 2013;91(5):59–64 [Statsyenko M.Ye., Turkina S.V., Kosivtseva M.A. Vozmozhnosti meksikora pri yego ispol'zovanii v sostave kombinirovannoy terapii u bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa i sakharnym diabetom 2-go tipa. *Klinicheskaya meditsina*. 2013;91(5):59–64. In Russian].
50. Стаценко М.Е., Евтерева Е.Д., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., Спорова О.Е. Новые возможности мексикора в лечении хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2010;6:28–33 [Statsenko M.Ye., Yevtyeryeva Ye.D., Turkina S.V., Fabritskaya S.V., Sporova O.Ye. Novyye vozmozhnosti meksikora v lechenii khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u bol'nykh s metabolicheskim sindromom. *Rossiyskiy kardiologicheskiy jurnal*. 2010;28-33. In Russian].
51. Ефимова Т.Е. Применение мексикора в комплексном лечении больных сахарным диабетом 2-го типа с сосудистыми поражениями нижних конечностей. *Поликлиника*. 2007;2:34–37 [Yefimova T.Ye. Primeneniye meksikora v kompleksnom lechenii bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa s sosudistymi porajeniyami nijnykh konechnostey. *Poliklinika*. 2007;2:34–37. In Russian].
52. Федин А.И., Захаров В.В., Танащян М.М., Чуканова Е.И., Маджидова Е.Н., Щепанкевич Л.А., и др. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование МЕМО). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):7–16 [Fedin A.I., Zakharov V.V., Tashanyan M.M., Chukanova Ye.I., Majidova Ye.N., Shepankevich L.A. i dr. Rezul'taty mejdunarodnogo mnogotsentrovogo randomizirovannogo dvoynogo slepogo platsebo-kontroliruyemogo issledovaniya otsenki effektivnosti i bezopasnosti posledovatel'noy terapii patsiyentov s khronicheskoy ishemiyey mozga preparatami Meksidol i Meksidol FORTE

250 [issledovaniye MEMO]. Jurnal nevrologii I psixiatrii im. S.S. Korkasova. 2021;121(11):7-16. In Russian].

53. Захидова М.З. Умеренные когнитивные нарушения в практике семейного врача. Вест-

ник экстренной медицины, 2024;17(2):106-112 [Zakhidova M.Z. Umerennyye kognitivnyye narusheniya v praktike semeynogo vracha. Vestnik ekstrennoy meditsiny. 2024;17(2):106-112. In Russian].

МЕТАБОЛИК СИНДРОМ ВА АТЕРОСКЛЕРОТИК КОГНИТИВ БУЗИЛИШЛАР ФОНИДА КОГНИТИВ БУЗИЛИШЛАРНИНГ ДАВОСИ

М.З. ЗАХИДОВА, М.У. ЗАХИДОВА

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш
маркази, Тошкент, Ўзбекистон

Метаболик синдром (МС) патогенези мураккаб ва кўп омилли тусга эга. МСдаги барча патологик ўзгаришларнинг асосида висцерал ёғ миқдорининг ошиши, периферик тўқималарнинг инсулинга сезувчанлигининг пасайиши ётади, бу эса углевод ва липид алмашинувларининг бузилишига, артериал гипертензия (АГ) ривожланишига, қон қовушқоқлигининг ошишига ва сурункали яллиғланиш ҳолатига олиб келади. Сўнгги йиллардаги тадқиқотларда МС когнитив бузилишлар (КБ) хавфининг мустақил омилларидан бири сифатида кўриб чиқилмоқда, аммо бошқа тадқиқотларда МС ва КБ ўртасида аҳамиятли боғлиқлик топилмаган. Ушбу мақолада МС, АГ, инсулинга чидамлилик, дислипидемия, гипергликемия, семизлик ва атеросклеротик генезли юрак-қон томир асоратлари фонида КБ ривожланиш масалалари кўриб чиқилади.

Калит сўзлар: метаболик синдром, артерия гипертензияси, дислипидемия, когнитив бузилишлар, Мексидол.

Сведения об авторе:

Захидова М.З. – д.м.н., профессор, профессор кафедры семейной медицины с курсом профессиональных болезней Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников Минздрава Республики Узбекистан.

Захидова М.У. – ассистент кафедры семейной медицины с курсом профессиональных болезней Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников Минздрава Республики Узбекистан.

Поступила в редакцию: 30.10.2024

Information about the authors:

Zakhidova M.Z. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Family Medicine with a course on Occupational Diseases at the Center for the Development of Professional Skills of Medical Workers, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

Zakhidova M.U. – Assistant of the Department of Family Medicine with a course on Occupational Diseases at the Center for the Development of Professional Skills of Medical Workers, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

Received: 30.10.2024