

Комплексное лечение больного с диабетической полинейропатией

П.Р.Камчатнов^{✉1}, М.А.Евзельман²

¹ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²ФГБОУ ВПО Орловский государственный университет им. И.С.Тургенева. 302026, Россия, Орел, ул. Комсомольская, д. 95

Сахарный диабет – распространенное заболевание, одним из осложнений которого становится диабетическая полинейропатия (ДПН). ДПН проявляется двигательными и чувствительными нарушениями, причем именно нейропатический болевой синдром становится важной причиной снижения качества жизни больных. Поражение вегетативной нервной системы в рамках ДПН ассоциировано с риском жизнеугрожающих состояний (инсульт, тяжелые нарушения ритма сердца) и наступлением летального исхода. Рассматриваются возможности применения препарата тиюктовой кислоты (Октопилен®) в качестве средства патогенетической терапии ДПН. Приведены данные об эффективности габапентина (Конвалис®) для купирования болевого синдрома при ДПН.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, вегетативная полинейропатия, тиюктовая кислота, габапентин, Октопилен, Конвалис.

✉pavkam7@gmail.com

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Евзельман М.А. Комплексное лечение больного с диабетической полинейропатией. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 81–84.

Complex treatment of patients with diabetic polyneuropathy

P.R.Kamchatnov^{✉1}, M.A.Evzelman²

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

²I.S.Turgenev Oryol State University. 302026, Russian Federation, Oryol, ul. Komsomol'skaia, d. 95

Diabetes mellitus is a common disease, one of the complications which becomes diabetic polyneuropathy (DPN). DPN is shown in motor and sensory disorders, and neuropathic pain is becoming an important reason for the decline in quality of life. The defeat of the autonomic nervous system in the cash flow associated with the risk of life-threatening conditions (stroke, severe heart rhythm disturbances) and the onset of death. The possibilities of application thioctic acid drug (Octopilen®) as a means of pathogenetic therapy of DPN. The data on the effectiveness of gabapentin (Convalis®) for the relief of pain in DPN.

Key words: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, autonomic neuropathy, tioctic acid, gabapentin, Octopilen, Convalis.

✉pavkam7@gmail.com

For citation: Kamchatnov P.R., Evzelman M.A. Complex treatment of patients with diabetic polyneuropathy. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 81–84.

На протяжении последних десятилетий регистрируется значительный рост числа больных сахарным диабетом (СД) типа 2. Есть основания предполагать связь роста заболеваемости с вредоносным воздействием окружающей среды, снижением уровня физической активности, нерациональной диетой с избыточным потреблением высококалорийных пищевых продуктов, некоторыми другими факторами. Важно также отметить возросшую настороженность медиков в отношении выявления СД, совершенствование методов диагностики этого заболевания и его осложнений. Внедрение в клиническую практику современных методов ранней диагностики, коррекция нарушений углеводного обмена, эффективное предупреждение осложнений способны сделать более благоприятным течение заболевания и снизить обусловленные им летальность и утрату трудоспособности.

Патогенез диабетической полинейропатии

В силу ряда особенностей биохимических нарушений, наблюдающихся в организме при СД типа 2, одним из наиболее частых его осложнений является поражение периферической нервной системы с развитием диабетической полинейропатии (ДПН). Важным патогенетическим механизмом становится активация гексоаминового пути утилизации глюкозы с накоплением в тканях промежуточных продуктов ее обмена, в частности, глюкозо-6-фосфата [1]. Последующая активация системы киназ (в частности, протеинкиназы С) ведет к образованию большого количества конечных продуктов гликирования белков и накоплению их в тканях. В результате указанных изменений развиваются эндотелиальная дисфункция с преимущественным поражением микроциркуляторного русла, диабетическая микроангиопатия, включающая поражение *vasa nervorum*, которые приводят к нарушению структуры и функции периферических нервов.

Важным звеном патогенеза ДПН является развитие оксидантного стресса и перекисного окисления липидов с образованием большого количества свободных радикалов, также ведущих к поражению мембран нейронов и их органелл, разрушению митохондриальной ДНК, индукции некоторых других патогенетических механизмов [2]. Показана связь процессов перекисного окисления с инициацией таких важных патофизиологических процессов, как митохондриальная дисфункция с дальнейшим усугублением расстройств энергетического метаболизма, нарушением кальциевого гомеостаза, активацией апоптоза. Более быстрое развитие поражения нервной системы с выраженным неврологическим дефицитом наблюдается у пациентов с недостаточностью эндогенной антиоксидантной системы. Имеются данные о генетической предрасположенности к развитию ДПН, позволяющие объяснить ее развитие даже в условиях эффективного контроля гликемии [3]. Дальнейшие исследования позволят уточнить представления о патогенезе поражения нервной системы при СД типа 2 и расшифровать новые патогенетические механизмы.

При морфологическом исследовании периферических нервов при ДПН обнаруживаются признаки демиелинизации, к которым впоследствии присоединяются явления поражения осевого цилиндра. Наиболее тяжелыми и прогностически неблагоприятными формами ДПН становятся тотальное поражение нервного волокна и гибель нейронов, расположенных в спинном мозге или чувствительных и вегетативных ганглиях. Изменения выявляются в разных нервах, степень их выраженности может быть различной и модифицироваться по мере прогрессирования заболевания. Считается, что в первую очередь поражаются толстые миелинизированные волокна, относительно реже – тонкие медленнопроводящие. Характер и тяжесть поражения двигательных, чувствительных и вегетативных волокон в значительной степени определяют клиническую картину заболевания [4].

Клиническая картина

Проявления ДПН разнообразны и определяются комбинацией моторных, сенсорных и вегетативных проявлений, а также степенью их выраженности. Наиболее частой формой становится дистальная симметричная ДПН. Один из ярких проявлений ДПН – болевой синдром (БС), локализованный преимущественно в дистальных отделах конечностей и имеющий выраженный нейропатический характер. Отличительной его особенностью является возникновение болевых ощущений вне связи с раздражением болевых рецепторов [5]. Боль носит упорный характер, имеет неприятный, тяжело переносимый жгучий, стреляющий характер и, что принципиально важно, практически не поддается купированию при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов. Устранение такой боли является сложной терапевтической задачей, зачастую требует эмпирического подбора препаратов и выбора их оптимальной дозировки, несмотря на сформулированные алгоритмы лечения пациентов с ДПН. В связи с этим значительное количество исследований посвящено проблеме разработки терапевтических подходов к лечению пациентов с болевой ДПН.

Двигательные нарушения при ДПН характеризуются вялыми парезами, которые чаще выявляются в дистальных отделах конечностей и реже – в проксимальных отделах ног. При множественной диабетической мононейропатии распространенность парезов может носить мозаичный характер. Несмотря на то что проявления периферических парезов наблюдаются у значительного числа пациентов с ДПН, они нечасто определяют тяжесть состояния больных, снижают качество их жизни и являются поводом для обращения за медицинской помощью.

Значительный практический интерес представляют вегетативные проявления ДПН (вегетативная ДПН – ВДПН). Считается, что проявления ВДПН имеются у 1/2 больных СД типа 2 и у 45% пациентов с впервые обнаруженным СД типа 2 [6]. Основными проявлениями становятся локальные трофические расстройства, которые наряду с нарушениями микроциркуляции приводят к формированию диабетической стопы, расстройства сердечного ритма вплоть до развития фатальных аритмий, артериальная гипер- или гипотензия, гастроинтестинальные нарушения, нарушения функций мочеполой и других органов и систем организма [7, 8]. Характер клинических проявлений ВДПН в значительной степени определяется степенью поражения пре- и постганглионарных волокон симпатической и парасимпатической систем [9].

Несмотря на значительную распространенность, ВДПН диагностируется относительно редко, как правило, в тех случаях, когда имеется развернутая клиническая картина, что в значительной степени обусловлено разнообразием проявлений и отсутствием специфических симптомов. Вместе с тем ВДПН и ее раннее обнаружение имеют большое значение, так как ее наличие ассоциировано с неблагоприятным прогнозом течения СД типа 2, развитием ишемического инсульта, наступлением внезапной смерти, в частности, вследствие инфаркта миокарда (в том числе – безболевого) и фатальных сердечных аритмий [10]. По сути дела, ВДПН является как фактором риска развития осложненной СД типа 2, так и важным маркером поражения нервной системы при его наличии.

Вполне очевидно, что настороженность в отношении ВДПН требует раннего ее обнаружения с использованием клинических тестов (пробы Ашнера–Даньини, Вальсальвы, клино- и ортостатические пробы), интервалокардиографии, возможно, биопсии и гистологического исследования периферических нервов. Выявление признаков поражения периферических нервов может служить основанием для своевременного начала лечения и предупреждения тяжелых осложнений СД типа 2.

Принципы терапии

Основными направлениями ведения больного СД типа 2 становятся строгий контроль гликемии и устранение факторов риска прогрессирования самого заболевания и его осложнений. Наряду с этим целесообразно использование и других методов лечения. Одним из перспективных направлений терапии пациентов с ДПН является применение антиоксидантов, уменьшающих избыточное содержание свободных радикалов и предупреждающих развитие оксидантного стресса. Мощным антиоксидантным эффектом является альфа-липоевая (тиоктовая) кислота (АЛК), широко используемая в клинической практике, лекарственным препаратом которой является Октолипен®. Антиоксидантный эффект АЛК реализуется как вследствие способности выполнять функции ловушки свободных радикалов, так и за счет участия в восстановлении окисленной формы ключевого естественного антиоксиданта организма – витамина Е. Также АЛК выполняет роль коэнзима в окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот. Кроме того, АЛК оказывает мощное антиоксидантное действие в нейронах, установлена способность препарата повышать выживаемость шванновских клеток, обеспечивающих формирование оболочки периферических нервов, в условиях гипергликемии [11]. Введение АЛК повышает выживаемость нейронов не только при стойкой гипергликемии и ее последствиях, но и интермиттирующей гипергликемии, связанной с резким повышением образования свободных радикалов и развитием оксидантного стресса.

Накоплен значительный клинический опыт применения препаратов АЛК у пациентов с ДПН. Результаты серии рандомизированных клинических исследований (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY) свидетельствуют о высокой ее эффективности у данного контингента больных [12]. Положительный эффект в виде статистически значимого 50% уменьшения клинических проявлений ДПН (снижение интенсивности болевого нейропатического синдрома, уменьшение выраженности парестезий, восстановление изначально сниженной чувствительности) был зарегистрирован более чем у 1/2 включенных в исследования пациентов. Результаты клинических наблюдений были подтверждены данными электрофизиологического обследования (электромиография, электронейромиография), оценки вариабельности сердечного ритма.

Получены положительные результаты клинического исследования эффективности применения препаратов АЛК у пациентов с СД типа 2, ВДПН, в частности, с эректильной дисфункцией [13]. Парентеральное введение препарата по 600 мг/сут на протяжении 7 дней (стартовая терапия) и последующий пероральный прием по 600 мг/сут на протяжении 11 нед продемонстрировали значительный положительный эффект в виде восстановления эректильной функции, улучшение целого ряда параметров, характеризующих качество жизни.

Несмотря на то что препараты АЛК не зарегистрированы в некоторых странах в качестве средства терапии больных с ДПН, именно они могут рассматриваться в качестве препарата выбора не только для симптоматической, но и патогенетической терапии таких пациентов [14]. Результаты недавнего метаанализа серии исследований, посвященных возможностям терапии пациентов с болевой ДПН, в который были включены 11 883 больных из 58 исследований, показали, что применение АЛК оказывало противоболевой эффект (уменьшение интенсивности БС на 50%), статистически значимо не отличающийся от такового при назначении amitриптилина, при значительно лучшей переносимости [15]. Результаты другого метаанализа (включены данные 15 рандомизированных клинических исследований) показали, что назначение препаратов АЛК по 300–600 мг/сут на протяжении 2–4 нед приводило к уменьшению интенсивности так называемых «позитив-

ных» симптомов (нейропатическая боль, аллодиния, парестезии), которое подтверждалось результатами электроэнцефалографии (нарастание скорости проведения импульса по срединному и большеберцовому нервам) [16]. Достоверный положительный эффект был достигнут, несмотря на относительно короткий срок лечения, кроме того, были подтверждены хорошая переносимость и отсутствие значимых лекарственных взаимодействий с другими препаратами.

На основании результатов клинических исследований больным с ДПН лечение целесообразно начинать с внутривенного введения препарата Октолипен® по 300–600 мг/сут на протяжении 2–3 нед с последующим пероральным приемом по 600 мг/сут на протяжении 2–4 мес. Внутривенное введение более высоких доз препарата (1200 мг/сут) не продемонстрировало значимого преимущества перед использованием меньшей дозы (600 мг), в связи с чем считается обоснованным начинать терапию с введения 600 мг препарата в сутки. Что касается поддерживающей терапии, положительный эффект был отмечен при применении разных дозировок препарата, что может быть связано с индивидуальными метаболическими и генетическими особенностями пациентов, характером течения СД типа 2. Получены данные о том, что малые дозы препарата (150–300 мг/сут) оказывают меньший эффект, а оптимальным является введение препарата из расчета 10–15 мг/кг массы тела.

В качестве симптоматического лечения пациентов с нейропатическими БС широко используются антидепрессанты (трициклические антидепрессанты и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) и противоэпилептические средства (карбамазепин, габапентин, прегабалин). Эти препараты подтвердили свою эффективность в ходе многочисленных рандомизированных клинических исследований, вследствие чего они включены в национальные рекомендации и федеральные стандарты по оказанию помощи больным с нейропатией [17]. Перспективным в отношении купирования нейропатических БС является одно из производных γ -аминомасляной кислоты – противоэпилептический препарат габапентин (Конвалис®). Препарат связывается с высокоаффинными специфическими сайтами – субъединицами потенциалзависимых кальциевых каналов, а именно с α -2- δ -субъединицей кальциевого канала N-типа, который локализован преимущественно в спинальных нейронах.

Габапентин повышает синтез γ -аминомасляной кислоты и чувствительность нейронов к этому тормозному нейротрансмиттеру. Изменение соотношения действия тормозных и активирующих нейротрансмиттеров с преобладанием активности первых оказывает ингибирующее влияние на реорганизацию нервной ткани, предупреждая формирование нейропатического БС. Вследствие воздействия на периакведуктальные ядра габапентин активирует собственные противоболевые системы организма, обеспечивающие блокирование прохождения болевых импульсов на уровне спинного мозга [18].

За время клинического изучения габапентина накоплен значительный материал, позволяющий объективно оценить эффективность и переносимость препарата при нейропатических БС. Первые же рандомизированные клинические исследования показали его эффективность при болевой ДПН [19] и постгерпетической невралгии [20]. В одном из них доза габапентина наращивалась на протяжении 1–2 нед и доводилась до максимальной (3600 мг/сут) у 65% больных, всего габапентин в дозе не менее 2400 мг/сут получали 83% пациентов [20]. В другом исследовании использовались две фиксированные дозировки препарата – 1200 и 2400 мг/сут. Больные, которые по ряду причин не могли принимать препарат в требуемой дозировке, считались выбывшими из исследования. Результаты обоих ис-

следований свидетельствуют о том, что применение габапентина сопровождалось существенным улучшением состояния пациентов.

Проведенный в последующем метаанализ, в который вошли результаты наблюдения за 559 пациентами, показал, что число больных, которых необходимо было пролечить, чтобы у одного из них добиться снижения интенсивности боли на 50% (англ. number need to treat – NNT), составило 4,39 (3,34–6,07) [21]. Значения NNT оказались немногим выше, чем у трициклического антидепрессанта amitriptилина – широко применяемого препарата для купирования нейропатической боли, для которого NNT составило от 1,6 (1,21–2,38) до 4,15 (2,13–81,64). В Кохрановском обзоре NNT для габапентина у пациентов с болевой ДПН составляет 2,9 (2,2 – 4,3) [22].

В последующем было продолжено изучение целесообразности применения габапентина у больных с дистальной симметричной ДПН с целью устранения БС. Результаты 8-недельного рандомизированного проспективного двойного слепого исследования продемонстрировали значительное снижение интенсивности боли на фоне применения габапентина в дозе до 3600 мг/сут [23]. Наряду с купированием БС наблюдалось улучшение состояния ночного сна, нарушенного у значительной части пациентов, и повышение показателей качества жизни.

Имеющиеся данные позволяют считать габапентин препаратом выбора для лечения пациентов с болевой формой ДПН. Указанный вывод представляется исключительно ценным, так как частота выявления СД нарастает, а даже адекватный контроль гликемии не обеспечивает предупреждения поражения периферической нервной системы. В целом противоболевой эффект габапентина, назначаемого пациентам с болевой ДПН в относительно низких дозировках (900–1800 мг/сут), соответствует таковому у amitriptилина, при значительно лучшей переносимости и меньшем числе побочных эффектов [24].

Применение габапентина для лечения пациентов с нейропатическими БС характеризуется удовлетворительными фармакоэкономическими показателями. Следует иметь в виду, что оригинальный препарат обладает относительно высокой стоимостью по сравнению с традиционными лекарственными средствами, применяемыми для лечения таких больных (амитриптилин, карбамазепин), что не относится к генерикам габапентина.

Результаты клинического изучения применения габапентина свидетельствуют о его хорошей переносимости, отсутствии серьезных осложнений лечения, значимых взаимодействий с другими лекарственными препаратами, об удобстве дозирования. Основными побочными эффектами являются несистемное головокружение и сонливость, которые максимально выражены в период титрации дозы и могут быть скорректированы снижением темпа наращивания дозировки препарата. Редко возникающие побочные эффекты становятся основанием для прекращения приема препарата (в среднем отказ от лечения в группе, получавшей плацебо, составил 10%, тогда как среди принимавших габапентин – 14%) [22]. Результаты статистического анализа имеющихся исследований свидетельствуют о том, что возникновение побочного эффекта у одного больного наступает при проведении лечения у 3,7 пациента (2,4–5,4; англ. number needed to harm – NNH).

Таким образом, опубликованные на сегодняшний день результаты рандомизированных клинических исследований позволяют рекомендовать габапентин (Конвалис®) в качестве средства выбора для лечения болевой ДПН (уровень доказательности А) [25]. Дальнейшие исследования позволят уточнить показания к его применению, оптимальные сроки начала лечения, продолжительность, дозировки и эффективность в сочетании с другими препаратами, в частности, с препаратом Октолипен®. Результаты

пилотного исследования, проведенного В.Н.Храмлиным и соавт., – показали эффективность комбинации Конвалиса с Октолипеном в терапии болевой ДПН [26].

Литература/References

1. Vincent A, Calabek B, Roberts L, Feldman E. Biology of diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2013; 115: 591–606.
2. Head KA. Peripheral Neuropathy: Pathogenic Mechanisms and Alternative Therapies. *Alternative Med Rev* 2006; 11: 294–300.
3. Witzel I-I, Jelinek H, Khalaf K et al. Identifying Common Genetic Risk Factors of Diabetic Neuropathies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; 6: 88–93.
4. Jin HY, Baek HS, Park TS. Morphologic Changes in Autonomic Nerves in Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Metab J* 2015; 39(6): 461–7.
5. Tremont-Lukats I, Megeff C, Backonja M. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. *Drugs* 2000; 60 (5): 1029–52.
6. Koo BK. Screening of autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab J* 2014; 38: 346–8.
7. Гурьева И.В., Левин О.С. Диабетическая полинейропатия. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (4): 12–6. / Gur'eva I.V., Levin O.S. Diabeticheskaia polineiropatiia. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (4): 12–6. [in Russian]
8. Karayannis G, Giamouzis G, Cokkinos D et al. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012; 10 (6): 747–65.
9. Verrotti A, Prezioso G, Scattoni R, Chiarelli F. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 205–10.
10. Cohena J, Estaciob R, Lundgren R et al. Diabetic autonomic neuropathy is associated with an increased incidence of strokes. *Auton Neurosci* 2003; 108 (1–2): 7–8.
11. Sun L, Chen Y, Wang X et al. The protective effect of alpha lipoic acid on Schwann cells exposed to constant or intermittent high glucose. *Biochem Pharmacol* 2012; 84 (7): 961–73.
12. Ziegler D, Ametov A, Barinov A et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 2365–70.
13. Mitkov M, Aleksandrova I, Orbetzova M. Effect of transdermal testosterone or alpha-lipoic acid on erectile dysfunction and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. *Folia Med (Plovdiv)* 2013; 55 (1): 55–63.
14. Tesfaye S, Boulton A, Dickenson A. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care* 2013; 36 (9): 2456–65.
15. Snedecor S, Sudharshan I, Cappelleri J et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Pharmacological Therapies for Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Pain Pract* 2014; 14 (2): 167–84.
16. Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of a-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol* 2012; 167 (4): 465–71.
17. Maizels M, Mccarberg B. Antidepressants and Antiepileptic Drugs for Chronic Non-Cancer Pain. *J Am Ac Fam Physicians* 2005; 71; 3: 188–192.
18. Taylor C. Mechanisms of action of gabapentin. *Rev Neurol (Paris)* 1997; 153 (Suppl. 1): S39–45.
19. Backonja M, Beydoun A, Edwards K et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1831–6.
20. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837–42.
21. Hempenstall K, Nurmikko T, Johnson R et al. Analgesic Therapy in Postherpetic Neuralgia: A Quantitative Systematic Review. *PLoS Med* 2005; 2 (7): 164–9.
22. Wiffen P, McQuay H, Edwards J, Moore R. Gabapentin for acute and chronic pain. *The Cochrane Database of Syst Rev* 2005; 3. Art. No.: CD005452.
23. Backonja M. Anticonvulsants (antineuropathics) for neuropathic pain syndromes. *Clin J Pain* 2000; 16 (2 Suppl.): S67–72.
24. Morello C, Leckband S, Stoner C. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999; 159 (16): 1931–7.
25. Dworkin R, O'Connor A, Audette J et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (3 Suppl.): S3–14.
26. Храмлилин В.Н., Андреева В.Л., Демидова И.Ю. Комбинированная терапия болевой диабетической полинейропатии: результаты пилотного исследования. *Фарматека*. 2014; 16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Камчатнов Павел Рудольфович – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и нейрохирургии с курсом фак-та усовершенствования врачей лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: pavkam7@gmail.com

Евзельман Михаил Адольфович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. неврологии и психиатрии Медицинского института ФГБОУ ВПО ОГУ им. И.С.Тургенева