

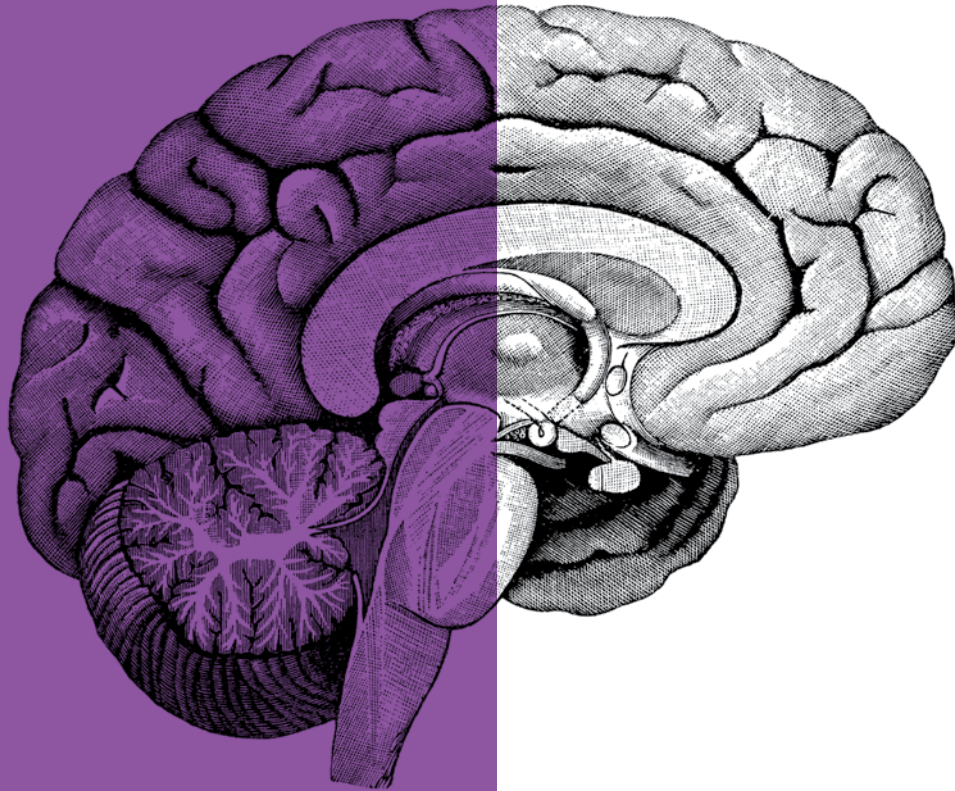
ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№

26

ТОМ 18
2022



НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ № 4

Эффективность и безопасность комбинации антигипоксанта и витамина В₆ у пациентов с астеническими нарушениями, перенесших COVID-19

6

Терапевтические возможности использования экзогенного цитохрома С при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях

14

Диагностика и консервативное лечение черепно-мозговой травмы

32



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Для Ваших пациентов с ремиттирующей формой рассеянного склероза

1 РАЗ
В 4 НЕДЕЛИ
300 МГ В/В

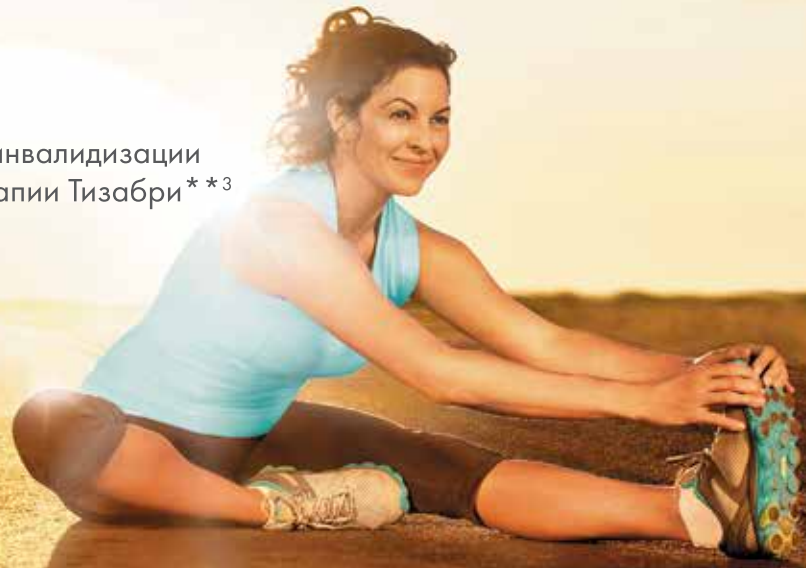
ТИЗАБРИ

(натализумаб)

ТИЗАБРИ: БОЛЕЕ 15 ЛЕТ В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ* 1

92% снижение СЧО в 1-й год после начала терапии Тизабри²

49% кумулятивная вероятность регресса инвалидизации через 3 года при раннем начале терапии Тизабри* 3



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ТИЗАБРИ от 22.06.2021

Регистрационный номер: ЛСР-008582/10. **Торговое наименование:** Тизабри. **Международное непатентованное наименование (МНН):** натализумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Фармакотерапевтическая группа:** антитела моноклональные. **Показания к применению:** Тизабри показан в качестве препарата, изменяющего течение рассеянного склероза, для монотерапии высокоактивных форм ремиттирующего рассеянного склероза у следующих групп взрослых пациентов:

- Пациентов с активным течением заболевания, несмотря на проведение полного и адекватного курса лечения как минимум 1 препаратом, изменяющим течение рассеянного склероза (исключения указаны в разделе «Особые указания») Или
- Пациентов с быстро прогрессирующим тяжелым ремиттирующим рассеянным склерозом (т. е. перенесших 2 или большее число инвалидизирующих обострений в течение года и имеющих 1 и более очагов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, накапливающий контрастные средства для МРТ, содержащие гадолиний, либо значительное увеличение объема поражения в режиме T2 по сравнению с результатами предыдущей МРТ)

Противопоказания:

- гиперчувствительность к натализумабу или любому из вспомогательных веществ;
- прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ);
- повышенный риск инфекции условно-патогенными микроорганизмами, в т.ч. иммунодефицитные состояния (например, больные, получающие или получавшие иммунодепрессанты, такие как митоксантрон или циклофосфамид, см. также раздел «Особые указания»);
- одновременное применение с другими препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза;
- злокачественные новообразования, за исключением базальноклеточного рака кожи;
- дети и подростки младше 18 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания: На основании результатов клинических исследований, проспективного регистра применения препарата во время беременности, данных пострегистрационного наблюдения и имеющихся литературных источников предполагается, что препарат Тизабри не влияет на исходы беременности. В проспективном регистре применения Тизабри содержатся данные о 355 случаях беременности. Частота аномалий соответствует показателям из других регистров беременности у пациентов с рассеянным склерозом. Нет никаких свидетельств специфических особенностей врожденных аномалий развития, связанных с применением Тизабри. В опубликованных литературных данных сообщаются случаи преходящих тромбоцитопении и анемии от легкой до умеренной степени у младенцев, рожденных у женщин, получавших препарат Тизабри в третьем триместре беременности. Поэтому рекомендуется наблюдение данной категории новорожденных на предмет потенциальных гематологических нарушений. Если пациентка забеременет во время лечения препаратом Тизабри, следует рассмотреть необходимость отмены данного препарата. При оценке соотношения риска и пользы применения препарата Тизабри во время беременности необходимо учитывать клиническое состояние пациентки, а также возможность реактивации заболевания после отмены терапии. Натализумаб выделяется с грудным молоком. Влияние натализумаба на новорожденных/младенцев неизвестно. Во время терапии препаратом Тизабри кормление грудью необходимо прекратить. **Способ применения и дозы:** Тизабри 300 мг вводится внутривенно в виде инфузии (после разведения концентрата 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида) 1 раз в 4 недели. **Побочное действие:** Во время плацебо-контролируемого исследования на 1617 больных РС, получавших натализумаб в течение 2 лет (плацебо 1135), нежелательные явления, приведшие к досрочному прекращению участия, наблюдались у 5,8% пациентов, получавших натализумаб (и 4,8%, получавших плацебо). **НЯ включали:** инфекции мочевыводящих путей, назофарингит, крапивницу, гиперчувствительность, головную боль, головокружение, рвоту, тошноту, боль в суставах, озноб, лихорадку, утомляемость. Возможно развитие реакции на инфузию, реакции гиперчувствительности, иммуногенности, инфекции, включая ПМЛ и инфекции условно-патогенными микроорганизмами, слепота у небольшого числа пациентов в результате тяжелого течения острого некроза сетчатки, JC-вирусной гранулиро-клеточной нейронопатии, реакции со стороны печени, анемии (в т.ч. гемолитической), злокачественные новообразования, изменение лабораторных показателей (число лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов, ядерных форм эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, эритроцитов). В детской популяции оценка серьезных нежелательных реакций была проведена в мета-анализе 621 ребенка, показавшем отсутствие в указанной популяции новых сигналов безопасности. **Передозировка:** О случаях передозировки не сообщалось. **Особые указания:** Применение Тизабри может повысить риск развития ПМЛ. Инфекция, вызванная условно-патогенным JC ДНК полиомавирусом, может привести к смертельному исходу или тяжелой инвалидизации. В связи с наличием риска развития ПМЛ врач и пациент должны в индивидуальном порядке рассмотреть соотношение пользы и риска при лечении препаратом Тизабри. На всем протяжении терапии необходимо регулярное наблюдение за пациентами, кроме того, самих пациентов и осуществляющих уход за ними лиц следует проинформировать о характерных для ПМЛ ранних симптомах и жалобах. Врачу следует обсудить преимущества и риски терапии Тизабри с пациентом и предоставить ему специальную карточку, содержащую важную информацию о безопасности. Тизабри может вызывать реакции гиперчувствительности, в т.ч. серьезные общие реакции. В лечебном учреждении должно быть все необходимое для лечения реакций гиперчувствительности. Безопасность и эффективность Тизабри в сочетании с другими иммуносупрессорами или противоопухолевыми препаратами пока недостаточно установлена. У пациентов, ранее получавших иммунодепрессанты, существует повышенный риск развития ПМЛ. Ухудшение симптомов заболевания или нежелательные реакции на инфузию могут свидетельствовать о выработке антител к натализумабу. За период постмаркетингового наблюдения были зарегистрированы спонтанные серьезные нежелательные явления со стороны печени. Если лечащий врач принимает решение прекратить терапию натализумабом, ему следует помнить, что препарат сохраняется в циркулирующей крови и продолжает оказывать фармакодинамическое действие (например, приводя к лимфоцитозу) приблизительно 12 недель после введения последней дозы. У пациентов с антителами к JC-вирусу, расширенный интервал дозирования препарата Тизабри (средний интервал дозирования около 6 недель) был ассоциирован со снижением риска ПМЛ, по сравнению с утвержденным интервалом дозирования. При применении препарата с расширенным интервалом дозирования рекомендуется соблюдать осторожность, т.к. эффективность при расширенном интервале дозирования не изучена и соответствующее соотношение польза/риск в настоящее время не известно. Для получения более подробной информации следует обратиться к информации для врача и рекомендациям по наблюдению пациентов, получающих препарат натализумаб. **Влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами:** Исследования влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций, не проводились. Тем не менее при применении препарата Тизабри часто отмечались случаи головокружения, таким образом, пациентам с этой нежелательной реакцией следует воздержаться от вождения автомобиля или работы с механизмами. **Условия хранения:** Концентрат и готовый к применению раствор: при температуре от 2 до 8°C в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** Концентрат: 4 года. Готовый к применению раствор: 8 часов. Не использовать по истечении срока годности. **Условия отпуска:** Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения: Биоген Айдек Лимитед., Великобритания. Инновэйшн Хаус, 70, Норден Роуд, Мейденхед, Беркшир, SL6 4AY. **Претензии потребителю направлять по адресу:** 000 «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2, тел. (495) 755 83 57, факс (495) 755 83 58 **ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ!**

Список литературы:

1. Linker R., Kieseier B. Innovative Monoclonal Antibody Therapies in Multiple Sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2008 Jul; 1(1): 43–52.
2. Butzkueven H. et al., Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;0:1–9.
3. Spelman T. et al., In Treatment-Naive Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS), Initiating Natalizumab Earlier Is Associated with Greater Disability Improvement Than Delaying Treatment: Real-World Results from the TYSABRI® Observational Program (TOP) Presented at AAN; April 22–28, 2017; Boston, MA. P350.

* В 2006 году Тизабри был одобрен FDA и EMA как первое моноклональное антитело для терапии рассеянного склероза.
** Кумулятивная вероятность уменьшения балла по EDSS, подтвержденного в течение 24 недель при начале терапии ≤ 1 года от постановки диагноза.
*** По шкале EDSS.

NEDA = No Evidence of Disease Activity - отсутствие признаков активности заболевания (отсутствие обострений, отсутствие устойчивого (12-недельного) прогрессирования инвалидизации, отсутствие Gd+ очагов, отсутствие новых или увеличивающихся гиперинтенсивных очагов в режиме T2); **EDSS** = расширенная шкала оценки инвалидизации; **СЧО** = среднегодовая частота обострений; **Gd** = контрастное вещество на основе гадолиния.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

РЕКЛАМА

CP-327279 июль 2022

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата

000 «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2, тел. (495) 755 83 57

Эффективная фармакотерапия. 2022.
Том 18. № 26.
Неврология и психиатрия

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Научный редактор выпуска
«Неврология и психиатрия»
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н.

Руководитель проекта
«Неврология и психиатрия»
О. ГОРШКОВА
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2022.
Volume 18. Issue 26.
Neurology and Psychiatry

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Scientific Editor of the Issue
‘Neurology and Psychiatry’
V.V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD

Advertising Manager
‘Neurology and Psychiatry’
O. GORSHKOVA
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА,
И.В. НЕСТЕРОВА, Т.Т. НУРПЕИСОВ, И.А. ТУЗАНКИНА,
Т.Г. ФЕДОСКОВА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA,
I.V. NESTEROVA, T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA,
T.G. FEDOSKOVA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры Е. САМОЙЛОВА, А. ХАРИТОНОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors Ye. SAMOYLOVA, A. KHARITONOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

Тираж 15 500 экз. Выходит 7 раз в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 15 500 copies. Published 7 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

- В.В. РАФАЛЬСКИЙ, Л.В. МИХАЙЛОВА,
Я.Д. БЕЛОУСОВА, Е.М. МОИСЕЕВА,
С.А. ДОКТОРОВА, А.А. ЦАПКОВА, М.И. ШУПИНА
Опыт использования комплекса
«антиоксидант – витамин» при постковидной астении 6

Обзор

- И.А. ШУКИН
Возможности коррекции церебральной ишемии
с помощью ключевого метаболита дыхательной цепи
митохондрий – цитохрома С 14

Лекции для врачей

- А.Н. БОГОЛЕПОВА, Е.А. КОВАЛЕНКО,
Е.В. МАХНОВИЧ, Н.А. ОСИНОВСКАЯ
Когнитивные нарушения после COVID-19:
отдаленные последствия 24
- Л.П. СОКОЛОВА
Консервативная терапия черепно-мозговой травмы 32

Медицинский форум

- Новые возможности терапии рассеянного склероза:
достижения российской фарминдустрии 40
- Пегилированный интерферон в российской клинической
практике. Фокус на эффективную терапию
умеренно-активного течения рассеянного склероза 48
- 15 лет использования высокоэффективной терапии
у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом.
Какой опыт мы получили? 54
- Цереброваскулярная патология:
от инсульта до астении, или Один день врача-невролога 62

Contents

Clinical Studies

- V.V. RAFALSKIY, L.V. MIKHAYLOVA,
Ya.D. BELOUSOVA, Ye.M. MOISEEVA,
S.A. DOKTOROVA, A.A. TSAPKOVA, M.I. SHUPINA
Experience of Using the Complex
'Antioxidant – Vitamin' in Post-COVID Asthenia

Review

- I.A. SHCHUKIN
Possibilities of Correction of Cerebral Ischemia
with the Help of a Key Metabolite
of the Mitochondrial Respiratory Chain Cytochrome C

Clinical Lectures

- A.N. BOGOLEPOVA, Ye.A. KOVALENKO,
Ye.V. MAKHNOVICH, N.A. OSINOVSKAYA
Cognitive Impairment After COVID-19:
Long-Term Consequences
- L.P. SOKOLOVA
Conservative Therapy of Traumatic Brain Injury

Medical Forum

- New Possibilities of Multiple Sclerosis Therapy:
Achievements of the Russian Pharmaceutical Industry
- Pegylated Interferon in Russian Clinical Practice.
Focus on Effective Therapy of Moderately Active
Multiple Sclerosis
- 15 Years of Using Highly Effective Therapy
in Patients with Remitting Multiple Sclerosis.
What Experience Have We Gained?
- Cerebrovascular Pathology:
from Stroke to Asthenia, or One Day of a Neurologist

Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

Эндогенный антиоксидант
прямого и непрямого
действия¹

- ❁ Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии^{*,2}
- ❁ Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹
- ❁ Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³

Широкая линейка доз и лекарственных форм¹



- 600 мг ампулы
- 300 мг ампулы
- 300 мг таблетки



Реклама

Краткая информация по медицинскому применению лекарственных препаратов Берлитион® 300 и Берлитион® 600.

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота. **Показания:** диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тиоктовой (α-липовой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы). **Способ применения и дозы.** Берлитион® 300 и Берлитион® 600 (концентрат для приготовления раствора для инфузий) назначают внутривенно капельно в суточной дозе 600 мг. Перед применением содержимое ампулы (24 мл препарата) разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться в течение около 6 ч. Курс лечения составляет 2-4 недели. Берлитион® 300 (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) принимают внутрь, по 600 мг (соответствует 2 таблеткам препарата) 1 раз в сутки. Препарат принимают натощак, за 30 минут до завтрака, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Возможно длительное применение препарата. Продолжительность курса лечения и возможность его повторения определяется врачом. **Побочные эффекты.** Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, изжога, рвота, боль в животе, диарея. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: экзема. Со стороны обмена веществ: развитие гипогликемии (в связи с улучшением утилизации глюкозы), симптомы которой включают головокружение, спутанность сознания, повышенное потоотделение, головную боль, расстройства зрения. Со стороны иммунной системы: аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, крапивница; системные аллергические реакции (вплоть до развития анафилактического шока)); аутоиммунный инсулиновый синдром у пациентов с сахарным диабетом, который характеризуется частыми гипогликемиями в условиях наличия аутоантител к инсулину. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания. **Условия хранения:** при температуре не выше 25С, в защищенном от света месте. Не замораживать. Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптеки:** по рецепту.

Литература:

1. Инструкция по применению препаратов Берлитион® 300 П N011433/01-220422, препарата Берлитион® 300 П N011434/01-180222, препарата Берлитион® 600 ЛП-001615-180322.
2. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285-2293.
3. Ziegler D., Nowak H., Kempner P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis II Diabetic Medicine, 2004, Vol.21, P.114-121.

* для в/в формы введения

Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению препаратов Берлитион® 300 П N011433/01-220422, препарата Берлитион® 300 П N011434/01-180222, препарата Берлитион® 600 ЛП-001615-180322.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». 123112, Москва, Пресненская набережная, д.10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>.

RU-BER-05-2022-v1-print Одобрено: сентябрь 2022



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ



Опыт использования комплекса «антиоксидант – витамин» при постковидной астении

В.В. Рафальский, Л.В. Михайлова, Я.Д. Белоусова, Е.М. Моисеева,
С.А. Докторова, А.А. Цапкова, М.И. Шупина

Адрес для переписки: Владимир Витальевич Рафальский, v.rafalskiy@mail.ru

Для цитирования: Рафальский В.В., Михайлова Л.В., Белоусова Я.Д. и др. Опыт использования комплекса «антиоксидант – витамин» при постковидной астении. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (26): 6–12.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-26-6-12

Результатом пандемии коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, стала новая для здравоохранения проблема – постковидный синдром. Он развивается у 10–35% у пациентов с легким и среднетяжелым течением и 80% госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19. Разнообразие клинической картины затрудняет диагностику, однако наиболее значимыми являются астенические нарушения.

Цель – оценить эффективность и безопасность комбинированного препарата МексиВ 6® у пациентов с астеническими нарушениями, перенесших COVID-19.

Материал и методы. Проведено наблюдательное проспективное исследование с участием 33 пациентов (27 (82%) женщин и 6 (18%) мужчин) в возрасте 22–68 лет. В ходе исследования проведено два очных визита. На первом осуществлялись сбор жалоб, анамнеза, антропометрия, тест с шестиминутной ходьбой (Т6МХ), неинвазивное ангиосканирование, на втором оценивались динамика жалоб, дистанция в Т6МХ и результаты неинвазивного ангиосканирования. Пациенты принимали препарат МексиВ 6® на протяжении четырех недель между первым и вторым визитами.

Результаты. После приема препарата МексиВ 6® наблюдалась положительная динамика в отношении всех субъективных симптомов астении. При этом наилучшая динамика отмечалась для самых выраженных и частых жалоб: снижение памяти, нарушение сна, повышенная утомляемость при нормальной физической и эмоциональной нагрузке. Зафиксирована положительная динамика результатов субъективной оценки астении, тревоги и депрессии по опросникам FSS и HADS после лечения препаратом МексиВ 6®. По итогам неинвазивного сканирования зарегистрирован прирост количества лиц с нормализацией функции эндотелия после приема препарата МексиВ 6®, различия статистически незначимы. После применения препарата МексиВ 6® выявлено статистически значимое увеличение дистанции в Т6МХ в динамике, что свидетельствовало об улучшении переносимости физической нагрузки.

Заключение. На фоне применения препарата МексиВ 6® в течение четырех недель имела место статистически значимая положительная динамика в отношении всех субъективных симптомов постковидной астении, а также улучшение переносимости физической нагрузки в Т6МХ. Для оценки влияния препарата МексиВ 6® на функцию эндотелия у пациентов, перенесших COVID-19, необходимы более продолжительные исследования с участием большего количества пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, астения, комплекс «антиоксидант – витамин», МексиВ 6, неинвазивное ангиосканирование, тест с шестиминутной ходьбой



Введение

Прошло более двух лет с момента первого случая заражения коронавирусом COVID-19 в Китае. Эмпирические данные показали, что особенности воздействия вируса зависят от периода заражения и штамма SARS-CoV-2. До повсеместного распространения омикрон-штамма, которое зафиксировано в мире примерно с начала 2022 г., COVID-19 оставался заболеванием, представляющим серьезную угрозу для здоровья из-за частого поражения легких и других внутренних органов. Несмотря на то что заболеваемость COVID-19 в мире снижается, а число случаев легкого течения заболевания возрастает, у большого числа пациентов, перенесших COVID-19, сохраняются симптомы перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Термин «постковидный синдром», также известный как длительный COVID-19, был введен в клиническую практику летом 2020 г. Т. Greenhalgh и соавт. Постковидный синдром характеризуется сохранением симптомов более трех недель после перенесенного COVID-19 [1]. Частота постковидного синдрома у пациентов с легким и среднетяжелым течением – 10–35%, у госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19 может достигать 80% [2]. Симптомы постковидного синдрома варьируют в широких пределах и могут проявляться у пациентов как с тяжелой, так и с легкой формой течения. Наиболее частым и значимым симптомом является усталость – 18–72% случаев. Частота остаточной одышки составляет 10–40%. Повышенная усталость и утомляемость, боль в груди, обонятельная и вкусовая дисфункция могут затронуть до 26, 22 и 11% больных соответственно. Такие симптомы, как нарушение сна, тревога и депрессия, беспокоят около 26 и 23% пациентов соответственно, причем даже в течение шести месяцев после перенесенного заболевания [2]. Полноценную жизнь после перенесенного COVID-19 существенно ограничивают когнитивные нарушения. Их частота, по данным исследований, достигает 80% [3].

Причины более позднего выздоровления у некоторых людей пока неизвестны. Есть предположение, что это связано со стойкой вирусемией из-за слабого иммунного ответа, истощения организма, глюкокортикоидной терапии, с одной стороны, и внешними факторами, изоляцией – с другой [2]. Одними из ведущих механизмов длительного восстановления после инфекции служат перенесенная дыхательная недостаточность и гипоксия, обусловленная прямым вирусным воздействием на дыхательные пути и выбуждением цитокинов.

Установлено, что мишенью для вируса SARS-CoV-2 является эндотелий сосудов, что связано с тропностью вируса к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2, который активно экспрессируется на эндотелиальных клетках [4, 5]. Течение заболевания осложняется развитием распространенного эндотелиита в сердце, легких, почках, печени и желудочно-кишечном тракте [6]. Повреждение эндотелия

и возникшая дисфункция могут быть результатом прямого инфицирования вирусом SARS-CoV-2 или повреждаться опосредованно при выраженном воспалительном ответе или цитокиновом шторме [7]. Эндотелиальные клетки сосудов играют важную роль в гомеостазе и системе свертывания крови. В норме они экспрессируют факторы, которые регулируют тонус сосудов и кровоток, ингибируют агрегацию и коагуляцию тромбоцитов и способствуют балансу гемостаза. При эндотелиальной дисфункции возникает дисбаланс тонуса сосудов и нарушается гемостаз в сторону гиперкоагуляции и образования тромбов [8, 9]. С воспалением и эндотелиальной дисфункцией ассоциирован недостаток магния [10, 11]. В экспериментальных моделях на животных показано, что при гипомagneмии увеличивается уровень С-реактивного белка, лейкоцитов и происходит активация макрофагов, а также выделение воспалительных цитокинов и острофазовых белков [12]. Помимо этого при дефиците магния имеет место выброс свободных радикалов и нарушается выделение оксида азота эндотелием [13]. Ионы магния напрямую предупреждают активацию тромбоцитов за счет ингибирования тромбозина А2 и простагландина I2 [14]. Вирус SARS-CoV-2 оказывает влияние на центральную нервную систему, вызывая нейровоспаление [15]. Выброс провоспалительных цитокинов может приводить к развитию аффективных расстройств, таких как депрессия и тревога [16].

Роль антиоксидантных препаратов в терапии постковидной астении переоценить трудно. Эти препараты влияют на несколько звеньев патогенеза постковидной астении: гипоксическое поражение, оксидативный стресс и нейровоспаление. Препарат МексиВ 6° представляет собой уникальное сочетание веществ. В качестве антигипоксанта в составе присутствует этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС), усиленный пиридоксином (витамин В₆) и магнием. Данная комбинация способствует увеличению синтеза эндогенных биологически активных веществ, а именно нейромедиаторов, гамма-аминомасляной кислоты, глицина и серотонина, что увеличивает резистентность тканей к гипоксии [15].

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность комбинированного препарата МексиВ 6° у пациентов с астеническими нарушениями и тревожно-депрессивными расстройствами, перенесших COVID-19.

Материал и методы

Проведено наблюдательное проспективное исследование на базе клинико-диагностического центра Балтийского федерального университета имени Иммануила Канта, период включения пациентов в исследование – апрель – май 2022 г. Исследование проводилось в соответствии с рекомендациями, изложенными в Хельсинкской декларации, и было одобрено независимым этическим комитетом ЦКИ Балтийского федерального университета имени Иммануила Канта.



Критерии включения:

- ✓ возраст старше 18 лет;
- ✓ COVID-19, перенесенный в течение последних 1–6 месяцев;
- ✓ жалобы на чрезмерную утомляемость;
- ✓ снижение толерантности к физическим нагрузкам;
- ✓ нарушение когнитивных функций;
- ✓ эмоциональные расстройства.

Предварительно участники подписали информированное согласие на обработку персональных данных и участие в клиническом исследовании. Дизайн исследования предусматривал два очных визита и два телефонных контакта с пациентами.

В настоящее исследование были включены 33 пациента (27 (82%) женщин, 6 (18%) мужчин) в возрасте 22–68 лет (средний возраст – 47 (37; 57) лет). Преобладание среди участников исследования женщин, вероятно, обусловлено их более высокой приверженностью лечению и готовностью к участию в медицинских взаимодействиях. Давность перенесенной коронавирусной инфекции составляла 52–173 дня (в среднем – 95 (70; 121) дней). Все участники исследования перенесли COVID-19 амбулаторно.

Всем обследуемым проведены сбор жалоб и анамнеза, антропометрия, выполнены тест с шестиминутной ходьбой (ТБМХ), неинвазивное ангиосканирование. Для оценки уровня астении, тревоги и депрессии пациенты заполняли опросник FSS и госпитальную шкалу HADS.

Жалобы пациентов оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ): больным предлагалось обозначить интенсивность каждой жалобы в баллах от 1 до 10. Антропометрические показатели включали измерение роста и массы тела с расчетом индекса массы тела, измерение окружности талии. ТБМХ выполняли по методике Американским торакальным обществом [18]. Перед каждым пациентом ставили задачу пройти как можно более длинную дистанцию за шесть минут по 30-метровому коридору, размеченному через каждые 1,5 метра, после чего регистрировали пройденное расстояние. Неинвазивное ангиосканирование проводили с использованием прибора «АнгиоСкан-01» (ООО «АнгиоСкан Электроникс»). При этом определяли показатели эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) и индекс жесткости пульсовой волны (SI).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью редактора электронных таблиц Microsoft Excel. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов

Таблица 1. Динамика субъективных симптомов до и после приема препарата МексиВ 6*

Показатель	До лечения	После лечения
Сумма жалоб по ВАШ	20 (13; 25)	13 (7; 15)*
FSS, балл	38 (25; 48)	29 (19; 41)*
HADS-тревога, балл	6,5 (4; 9)	4,8 (2; 8)*
HADS-депрессия, балл	5,7 (4; 8)	4,1 (2; 6)*

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

(Me, 25%; 75%), достоверность различий оценивали по U-критерию Манна – Уитни. За критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали значение 0,05. При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми. Корреляционный анализ проводили по Спирмену. Силу связи считали слабой при $r < 0,25$, умеренной при $0,25 < r < 0,75$.

Результаты

При оценке жалоб обследованных выявлено, что самыми частыми были снижение памяти – 20 (61%) случаев, нарушение сна – 15 (45%), повышенная утомляемость при нормальной физической и эмоциональной нагрузке, которую пациенты описывали как усталость, утомляемость и слабость, – 33 (100%). Жалобы на тревожность, сонливость, снижение зрительной концентрации и обоняния предъявляли по 5 (15%) пациентов. Редкими жалобами были снижение настроения, боль в костях (по 3 (9%) человека), раздражительность, головная боль, парестезии (по 2 (6%) пациента), шум в голове, одышка, боль в области сердца, перебои в работе сердца, нарушение вкуса беспокоили по 1 (3%) пациенту.

Умеренная и высокая интенсивность жалоб по ВАШ (> 5 баллов) установлена в отношении снижения памяти – 13 (40%) человек, нарушения сна – 10 (30%), быстрой утомляемости – 7 (21%), усталости – 7 (21%) и слабости – 5 (15%) обследованных. Умеренная и высокая степень тревожности, снижения зрительной концентрации и обоняния, боли в костях наблюдалась в 9% случаев (по 3 человека).

Все жалобы, предъявляемые пациентом до лечения, беспокоили каждого в среднем на 20 (13; 25) баллов по ВАШ. Выраженность астении до лечения по опроснику FSS составила в среднем 38 (25; 48) баллов. Оценка тревоги и депрессии по опроснику HADS показала, что средний уровень тревоги до лечения составлял 6,5 (4; 9) балла, средний уровень депрессии до лечения – 5,7 (4; 8) балла (табл. 1).

После приема препарата МексиВ 6® отмечалась положительная динамика в отношении всех субъективных симптомов. Так, у 7 (35%) пациентов наблюдалось улучшение памяти, у 6 (40%) купировались симптомы нарушения сна. В 42% случаев имело место снижение жалоб на повышенную утомляемость при нормальной физической и эмоциональной нагрузке. В 9% случаев зафиксировано снижение тревожности, сонливости и увеличение концентрации зрительного внимания. У большинства пациентов наблюдалась регрессия болевого синдрома, в частности головной и суставной боли. В 100% случаев пациенты отмечали регрессию вегетативной симптоматики, которая выражалась в боли в области сердца и перебоих в работе сердца. Кроме того, полностью исчезли жалобы на нарушение вкуса. Отсутствовала положительная динамика в отношении парестезий (6%). Жалобы на раздражительность, шум в голове, нарушение обоняния и одышку сохранились у 3% пациентов.



Наилучшие результаты отмечались в отношении жалобы на снижение памяти: умеренная и высокая интенсивность подобной жалобы снизилась до слабой у 12 из 13 пациентов. Выраженность нарушений сна снизилась у 9 из 10, выраженная усталость купировалась у всех 6 пациентов, выраженность быстрой утомляемости снизилась у 5 из 7 пациентов, слабость уменьшилась до неинтенсивной у 3 из 5 пациентов. Динамика суммы жалоб по ВАШ у каждого пациента, результаты оценки астении, тревоги и депрессии по опросникам FSS и HADS до и после лечения препаратом МексигВ 6° представлены в табл. 1.

Оценка результатов неинвазивного ангиосканирования показала, что в целом функция эндотелия у обследованных пациентов была снижена, о чем свидетельствовал средний показатель ЭЗВД ниже нормального $\geq 2,0$. При этом до приема препарата МексигВ 6° показатель ЭЗВД был нормальным у 7 человек. Несмотря на то что прирост показателя ЭЗВД в целом по группе был незначительным и не достиг статистической значимости (табл. 2), количество пациентов с нормальным уровнем ЭЗВД после приема препарата МексигВ 6° увеличилось до 11.

Показатель жесткости сосудистой стенки SI по результатам неинвазивного ангиосканирования соответствовал среднему возрасту обследованных и после приема препарата МексигВ 6° статистически не изменился (табл. 2).

Следует отметить, что при проведении корреляционного анализа в обследованной популяции выявлены статистически значимые связи показателей неинвазивного ангиосканирования с возрастом пациентов: умеренная негативная связь ЭЗВД с возрастом ($r = -0,33$; $p < 0,05$) и умеренная положительная связь индекса жесткости SI с возрастом ($r = 0,5$; $p < 0,05$). При оценке дистанции в Т6МХ установлено статистически значимое повышение этого показателя после применения препарата МексигВ 6°, что указывало на улучшение переносимости физической нагрузки в динамике (табл. 3).

Обсуждение

Проведенное исследование подтвердило высокую распространенность в постковидном периоде таких жалоб, как снижение памяти, нарушение сна, повышенная утомляемость при нормальной физической и эмоциональной нагрузке. Жалобы пациентов оценивались в среднем спустя 3,1 месяца после перенесенной коронавирусной инфекции, что позволяет судить о стойкости и затяжном характере течения постковидного синдрома.

В 2020 г. французские исследователи наблюдали за 63 пациентами с нетяжелой формой COVID-19. Через шесть месяцев 70% пациентов все еще испытывали симптомы, наиболее распространенными жалобами были утомляемость/миалгия и одышка [18]. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что астения, развившаяся в первые дни заболевания, сохраняется длительное время и является одним из патогномичных признаков COVID-19.

Таблица 2. Показатели функции эндотелия по результатам неинвазивного ангиосканирования до и после приема препарата МексигВ 6°

Показатель	До лечения	После лечения
ЭЗВД	1,7 (1,3; 1,9)	1,8 (1,3; 2,0)
SI, м/с	7,7 (7,2; 8,0)	7,6 (7,1; 8,1)

Примечание. Статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 3. Показатели теста шестиминутной ходьбы до и после приема препарата МексигВ 6°

Показатель	До лечения	После лечения
Дистанция в Т6МХ, м	494 (419; 557)	529 (480; 593)*

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

На текущий момент результатов амбулаторного наблюдения за пациентами недостаточно, чтобы иметь представление о необходимости коррекции симптомов постковидного синдрома. Очевидно, общее число лиц с астенией возрастет, что потребует активного поиска препаратов для ее лечения.

В отечественном исследовании с участием 129 больных с симптомами постковидной астении в течение месяца назначали препарат, содержащий антигипоксикант ЭМГПС. По окончании терапии у пациентов снизилась выраженность симптомов астении, а также стабилизировался вегетативный статус [19]. В нашем исследовании препарата МексигВ 6° также отмечалось улучшение всех субъективных симптомов астении. При этом наиболее положительная динамика наблюдалась в отношении самых выраженных и частых жалоб: нарушения памяти, нарушения сна, повышенной утомляемости при нормальной физической и эмоциональной нагрузке. Эти данные подтверждаются и результатами опросника FSS: в динамике имело место статистически значимое снижение количества баллов.

Выраженность симптомов депрессии и тревоги по шкале HADS на фоне приема препарата МексигВ 6° в динамике также статистически значимо снизилась. Аналогичные результаты продемонстрировали и коллеги из Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова в своей работе о возможных подходах к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме [15].

МексигВ 6° – препарат с уникальной синергичной комбинацией действующих веществ в одной таблетке. В состав препарата МексигВ 6° входит не только ЭМГПС, но и витамин В₆, а также магний в качестве дополнительного компонента. Препараты магния успешно применяются в терапии депрессивных состояний. Клиническое плацебо-контролируемое исследование, проведенное Афсане Раджизаде и соавт., подтвердило влияние приема препаратов, содержащих магний, на выраженность депрессии. После приема препарата, содержащего оксид магния, у 88,5% пациентов нормализовался уровень магния и значительно снизился уровень депрессии, оцениваемый



по шкале Бека [20]. Как известно, витамин В₆ усиливает перенос и накопление магния в клетках, действуя синергично с магнием [21].

Уникальной комбинацией в одной таблетке антигипоксанта и витамина В₆ с магнием объясняется положительное влияние препарата МексиВ 6° на симптомы депрессии и тревоги. Можно также предположить, что его благотворное влияние на динамику астенических симптомов более существенно, чем монотерапия ЭМГПС.

Переносимость физической нагрузки – важный показатель качества жизни. Т6МХ позволяет объективно оценить уровень физического функционирования. Антигипоксанта ЭМГПС, входящий в состав препарата МексиВ 6°, положительно влияет не только на когнитивные функции, но и на переносимость физической нагрузки. У пациентов с хронической церебральной ишемией, получавших наряду с базисной терапией препарат ЭМГПС, отмечалось уменьшение статико-моторных нарушений и субъективных неврологических симптомов [22]. В нашем исследовании препарата МексиВ 6° зарегистрировано статистически значимое улучшение результатов в Т6МХ, что позволяет рекомендовать препарат пациентам и для улучшения переносимости физической нагрузки.

В настоящем наблюдении была изучена функция эндотелия с помощью неинвазивного ангиосканирования. В целом уровень эндотелиальной дисфункции соответствовал возрасту обследованных. При этом после приема препарата МексиВ 6° отмечалось увеличение числа лиц с нормализацией функции эндотелия, хотя статистически значимые различия не были достигнуты. Однако с учетом известных данных о положительном влиянии магния на функцию

эндотелия необходимо продолжить подобные исследования с участием большего количества пациентов. Кроме того, следует увеличить сроки наблюдения, тем более что инструкцией производителя рекомендован курс приема препарата до восьми недель.

Заключение

Результаты, полученные в ходе данного исследования, свидетельствуют о высокой распространенности в рамках постковидного синдрома таких жалоб, как снижение памяти, нарушение сна, повышенная утомляемость при нормальной физической и эмоциональной нагрузке. Зафиксирована статистически значимая положительная динамика всех субъективных симптомов на фоне применения препарата МексиВ 6° в течение четырех недель. Наиболее выраженная положительная динамика отмечалась в отношении снижения памяти и нарушения сна. После приема препарата МексиВ 6° наблюдалось улучшение переносимости физической нагрузки в динамике по результатам Т6МХ, что позволяет рекомендовать препарат как дополнительное средство физической реабилитации. Для закрепления положительных результатов целесообразно следовать инструкции производителя и продолжать прием препарата до восьми недель.

Для оценки влияния препарата МексиВ 6° на функцию эндотелия у больных, перенесших COVID-19, необходимы более продолжительные исследования с участием большего количества пациентов. *

Финансирование.

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020; 370: m3026.
2. Pavli A., Theodoridou M., Maltezou H.C. Post-COVID syndrome: incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch. Med. Res.* 2021; 52 (6): 575–581.
3. Di Gennaro F., Alemanno F., Houdayer E., et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: a COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS One*. 2021; 16 (2): e0246590.
4. Monteil V., Kwon H., Prado P., et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*. 2020; 181 (4): 905–13.e7.
5. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C., et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004; 203 (2): 631–637.
6. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020; 395 (10234): 1417–1418.
7. Khomich O., Kochetkov S., Bartosch B., Ivanov A. Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses*. 2018; 10 (8): 392.
8. Yau J.W., Teoh H., Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2015; 15: 130.
9. Evans P.C., Rainger G.E., Mason J.C., et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116 (14): 2177–2184.
10. Wolf F.I., Trapani V., Simonacci M., et al. Magnesium deficiency and endothelial dysfunction: is oxidative stress involved? *Magnes Res.* 2008; 21 (1): 58–64.
11. Nielsen F.H. Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives. *J. Inflamm. Res.* 2018; 11: 25–34.
12. Mazur A., Maier J.A., Rock E., et al. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007; 458 (1): 48–56.

Мексив 6[®]

(ЭМГПС + Пиридоксин + Mg*)

**УНИКАЛЬНЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ
АНТИОКСИДАНТ В БОРЬБЕ
С ГИПОКСИЕЙ, АСТЕНИЕЙ И СТРЕССОМ**



Успешно борется
с симптомами тревожности
и астении**



Защищает
клетки мозга
от повреждений



Улучшает кровоснабжение
мозга, умственную
работоспособность



Восполняет
дефицит
витамина B6 и Mg



Пиридоксин (B6) и Mg
потенцируют действие
антиоксиданта ЭМГПС***



Реклама

* В качестве вспомогательного вещества. Инструкция по медицинскому применению Мексив 6[®]

** Старчина Ю.А., Захаров В.В. Недементные когнитивные нарушения: роль нейро-метаболической терапии. Эффективная фармакотерапия. 2017;(3)

*** Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Томилова И.К. Тройственный синергизм этилметилгидроксипиридина сукцината, магния и витамина B6: молекулярные механизмы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1):42-49. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-42-49>

www.mexib6.ru



КАНОНФАРМА
ПРОДАКШН
www.canonpharma.ru

ПРИМЕНЯЕТСЯ ПО НАЗНАЧЕНИЮ ВРАЧА. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



- Pearson P.J., Evora P.R., Seccombe J.F., Schaff H.V. Hypomagnesemia inhibits nitric oxide release from coronary endothelium: protective role of magnesium infusion after cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 65 (4): 967–972.
- Gawaz M., Ott I., Reiningger A.J., Neumann F.J. Effects of magnesium on platelet aggregation and adhesion. Magnesium modulates surface expression of glycoproteins on platelets in vitro and ex vivo. *Thromb. Haemost.* 1994; 72 (6): 912–918.
- Боголепова А.Н., Осиновская Н.А., Коваленко Е.А., Махнович Е.В. Возможные подходы к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021; 13 (4): 88–93.
- Rhie S.J., Jung E.-Y., Shim I. The role of neuroinflammation on pathogenesis of affective disorders. *J. Exerc. Rehabil.* 2020; 16 (1): 2–9.
- Clinical guidelines: American Thoracic Society statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Res. Crit. Care Med.* 2002; 166 (1): 111–117.
- Seang S., Itani O., Monsel G., et al. Long COVID-19 symptoms: clinical characteristics and recovery rate among non-severe outpatients over a six-month follow-up. *Infect. Dis. Now.* 2022; 52 (3): 165–169.
- Золотовская И.А., Шацкая П.Р., Давыдкин И.Л., Шавловская О.А. Астенический синдром у пациентов, перенесших COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021; 121 (4): 25–30.
- Rajizadeh A., Mozaffari-Khosravi H., Yassini-Ardakani M., Dehghani A. Effect of magnesium supplementation on depression status in depressed patients with magnesium deficiency: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition.* 2017; 35: 56–60.
- Boylan L.M., Spallholz J.E. In vitro evidence for a relationship between magnesium and vitamin B-6. *Magnes Res.* 1990; 3 (2): 79–85.
- Abramenko Y.V. Results of the sequential use of Mexidol and Mexidol forte 250 in patients with chronic cerebral ischemia. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020; 120 (2–3): 59–64.

Experience of Using the Complex 'Antioxidant – Vitamin' in Post-COVID Asthenia

V.V. Rafalskiy, L.V. Mikhaylova, Ya.D. Belousova, Ye.M. Moiseeva, S.A. Doktorova, A.A. Tsapkova, M.I. Shupina

Immanuel Kant Baltic Federal University

Contact person: Vladimir V. Rafalskiy, v.rafalskiy@mail.ru

The result of the pandemic of coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus has become a new problem for healthcare – postcovid syndrome. It develops in 10–35% of patients with mild and moderate course and 80% of hospitalized patients with severe COVID-19. The diversity of the clinical picture makes it difficult to diagnose, but the most significant are asthenic disorders.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of the combined drug MexiB 6° in patients with asthenic disorders who have undergone COVID-19.

Material and methods. An observational prospective study was conducted with the participation of 33 patients (27 (82%) women and 6 (18%) men) aged 22–68 years. Two face-to-face visits were conducted during the study. At the first stage, complaints were collected, anamnesis, anthropometry, a six-minute walking test (6MWT), noninvasive angioscanning, at the second, the dynamics of complaints, the distance in 6MWT and the results of noninvasive angioscanning were evaluated. Patients took the drug MexiB 6° for four weeks between the first and second visits.

Results. After taking the drug MexiB 6°, positive dynamics was observed with respect to all subjective symptoms of asthenia. At the same time, the best dynamics was observed for the most pronounced and frequent complaints: memory loss, sleep disturbance, increased fatigue with normal physical and emotional stress. Positive dynamics of the results of subjective assessment of asthenia, anxiety and depression according to the FSS and HADS questionnaires after treatment with MexiB 6° was recorded. According to the results of noninvasive scanning, an increase in the number of individuals with normalization of endothelial function after taking the drug MexiB 6° was registered, the differences are statistically insignificant. After the use of the drug MexiB 6°, a statistically significant increase in the distance in 6MWT in dynamics was revealed, which indicated an improvement in the tolerance of physical activity.

Conclusion. Against the background of the use of the drug MexiB 6° for four weeks, there was a statistically significant positive dynamics in relation to all subjective symptoms of post-COVID asthenia, as well as an improvement in exercise tolerance in T6MX. To assess the effect of the drug MexiB 6° on endothelial function in patients who have undergone COVID-19, longer studies involving a larger number of patients are needed.

Key words: COVID-19, post-COVID syndrome, asthenia, antioxidant – vitamin complex, MexiB 6, noninvasive angioscanning, six-minute walking test

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

5105
статей

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.

Возможности коррекции церебральной ишемии с помощью ключевого метаболита дыхательной цепи митохондрий – цитохрома С

И.А. Щукин, к.м.н.

Адрес для переписки: Иван Александрович Щукин, ivashchukin@gmail.com

Для цитирования: Щукин И.А. Возможности коррекции церебральной ишемии с помощью ключевого метаболита дыхательной цепи митохондрий – цитохрома С. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (26): 14–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-26-14-22

Ключевым патофизиологическим механизмом, лежащим в основе развития как острого ишемического инсульта, так и хронической ишемии мозга, является нарушение церебрального кровотока, запускающее каскад реакций, приводящих к повреждению вещества головного мозга. Указанные процессы приводят к необратимому повреждению нервной ткани по механизмам некроза и апоптоза. В результате избыточного возбуждения глутаматных NMDA-рецепторов происходит внутриклеточное накопление ионов Ca^{2+} , что впоследствии способствует активации различных ферментных систем, фосфорилированию белков, расцеплению фосфолипидов и высвобождению арахидоновой кислоты, образованию токсичных продуктов, свободных радикалов, оказывающих цитотоксическое, иммуногенное и мутагенное действие, повреждающих митохондрии, клеточную ДНК и РНК. В условиях ишемического повреждения мозга митохондрия считается одной из наиболее уязвимых внутриклеточных структур, нарушение функционирования которой, с одной стороны, приводит к критическому дефициту энергии, с другой – запускает процесс программируемой клеточной смерти. Важнейшим ферментом дыхательной цепи митохондрий, с которым связаны процессы образования энергии и соответственно выживания клетки, а также процессы апоптотической гибели клетки, является цитохром С. Высвобождение цитохрома С из поврежденных митохондрий приводит к нарушению функционирования дыхательной цепи клетки, развитию гипоксического повреждения нейрона и активирует реакции апоптоза.

В статье рассмотрены фундаментальные механизмы церебрального ишемического повреждения, в основе которых лежит развитие митохондриальной недостаточности. Особое внимание уделено роли цитохрома С. Описаны механизмы участия цитохрома С в процессах повреждения клетки, а также его защитный (антиоксидантный) потенциал при ряде патологий, включая церебральное ишемическое повреждение. Обозначены потенциальные возможности терапевтического использования экзогенного цитохрома С при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях.

Ключевые слова: ишемия головного мозга, митохондрия, дыхательная цепь, цитохром С, окислительный стресс, свободные радикалы, апоптоз

Введение

Мозг человека является самым мощным потребителем энергии в организме, на него приходится около 25% всех метаболических затрат. При этом вес мозга, как правило, не превышает 2,5% массы тела. С учетом высочайших энергетических потребностей мозг крайне чувствителен к нарушениям кровотока. Для поддержания

нормальной работы средний уровень церебрального кровотока должен составлять около 50 мл/100 г ткани мозга в минуту. Данный показатель обеспечивается за счет функционирования ряда механизмов, объединяемых термином «церебральная ауторегуляция» [1]. При нарушении церебрального кровотока, снижении или, наоборот, избыточном увеличении, например на фоне

сосудистого спазма, происходят снижение перфузии мозга и развитие церебральной ишемии. При острейшем развитии церебральной ишемии, а именно снижении объемной скорости церебрального кровотока менее 30 мл/100 г в минуту обычно говорят о развитии ишемического инсульта. В то же время длительное, но не критическое снижение скоростных показателей под влиянием сосудистых факторов риска способствует развитию хронической церебральной ишемии [2]. Независимо от этиологии ишемии головного мозга всегда сопровождается каскад патобиохимических изменений, или ишемический каскад, обусловленный снижением мозгового кровотока, который при неблагоприятном течении заболевания и/или недостаточной коррекции завершается необратимым повреждением нервной ткани по механизмам некроза и апоптоза. Все этапы ишемического каскада развиваются в первые минуты и часы ишемического поражения головного мозга и, взаимно потенцируя действие друг друга, приводят к тяжелому функционально-морфологическому повреждению вещества мозга. Первым важнейшим механизмом запуска ишемического каскада является снижение мозгового кровотока с развитием дефицита кислорода, а следовательно, дефицита энергии. В условиях недостатка перфузии получение энергии осуществляется за счет анаэробного гликолиза, реакции которого завершаются образованием только двух молекул аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и накоплением лактата. На ранних этапах ишемии клеточный ацидоз можно рассматривать как защитную реакцию, поскольку снижение pH оказывает стабилизирующее действие на клеточные мембраны. Однако прогрессирование ацидоза вызывает денатурацию ряда клеточных белков. В дальнейшем из-за нарастания лактатацидоза блокируются и процессы анаэробного гликолиза, в клетке формируется истинный дефицит АТФ. На второй стадии ишемического каскада, через 10–30 минут от момента его возникновения, происходит выброс глутамата с развитием глутаматной эксайтотоксичности. Возбуждение глутаматных NMDA-рецепторов, регулирующих содержание K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- во вне- и внутриклеточном пространстве, активирует Ca -каналы, что приводит к усилению поступления внеклеточного Ca^{2+} в клетку и высвобождению внутриклеточного Ca^{2+} из депо и, как следствие, активации различных ферментных систем. В результате нарушается фосфорилирование белков, расщепляются фосфолипиды и высвобождается арахидоновая кислота, образуются токсичные продукты, свободные радикалы, оказывающие цитотоксическое, иммуногенное и мутагенное действие, повреждающие митохондрии, клеточную ДНК и РНК [3].

Таким образом, при церебральной ишемии повреждаются все клеточные элементы, но ключевой структурой, разрушение которой приводит к развитию всех последующих патофизиологических реакций, является митохондрия.

Уникальность митохондрии млекопитающих в отличие от других органелл клетки заключается в обладании собственной ДНК, кодирующей 13 субъединиц ферментов дыхательной цепи, 22 транспортные РНК и две

рибосомальные РНК [4]. В митохондрии протекают все реакции цикла Кребса, в ходе которого за счет утилизации соответствующих субстратов происходят транспорт электронов и образование внутриклеточных запасов энергии в виде АТФ. Митохондрия более чем на 90% удовлетворяет энергетические потребности своей клетки. Однако функция митохондрии не ограничивается только производством энергии. Другими важнейшими системами поддержания внутриклеточного гомеостаза являются участие в транспорте ионов кальция и образование активных форм кислорода (АФК) [5, 6]. Баланс между процессом производства энергии и процессом образования АФК в митохондрии обеспечивает нормальную работу клетки. Сдвиг данного равновесия в сторону увеличения образования АФК лежит в основе развития не только ишемического поражения головного мозга, но и многих других патологических состояний, включая нейродегенеративные, онкологические заболевания, сахарный диабет [7, 8]. Митохондрия играет ключевую роль в процессах старения, что сопровождается снижением способности производить энергию и накоплением поврежденных митохондрий, в том числе митохондрий с большим количеством мутаций ДНК [9]. В процессе работы транспортной цепи электронов наряду с образованием АТФ происходит образование АФК. Показано, что до 2% используемого кислорода может трансформироваться в супероксидный анион ($O_2^{\bullet-}$) [10]. Таким образом, от правильной работы митохондрии зависит как выживаемость отдельной клетки, так и здоровье живых организмов в целом. В случае преобладания негативных внутриклеточных сигналов возможен запуск так называемого внутреннего пути апоптоза II типа. Данный тип апоптоза называется также митохондриальным, поскольку запускается при повреждении митохондриальной мембраны и включает цикл реакций, в которых участвуют ферменты дыхательной цепи, что в конечном итоге приводит к гибели клетки [11]. В условиях ишемического повреждения мозга митохондрия является одной из наиболее уязвимых внутриклеточных структур. Нарушение ее функционирования, с одной стороны, приводит к критическому дефициту энергии, с другой – запускает процесс программируемой клеточной смерти. Важнейшим ферментом дыхательной цепи митохондрий, с которым связаны процессы образования энергии и соответственно выживания клетки, а также процессы апоптотической гибели клетки, является цитохром С.

Цитохром С

Цитохром С (Cytc) – пептид, состоящий из 104 аминокислот, с которыми ковалентно через тиоэфирные мостики связана железосодержащая группа гем (Heme). Группа Heme связана с основным пептидом в His18- и Met80-позициях, образуя аминокислотные лиганды. Мощный окислительно-восстановительный потенциал Cytc связан именно со специфическим расположением группы Heme внутри пептида. Основная часть группы Heme гидрофобна, лишь 7,5% поверхности обладает гидрофильной способностью. Эта часть и ответственна за перенос электронов с Q-цитохром С-оксидоредуктазы – комплекса, расположенного на внутренней мембране ми-

тохондрии, – на цитохром С-оксидазу [12]. Процесс окислительного фосфорилирования, протекающий на внутренней мембране митохондрии и включающий этапы электронного транспорта, приводит к синтезу АТФ (рис. 1) [13]. В этом процессе участвует ряд субстанций – доноров электронов, таких как NADH и FADH₂, а также ряд белков, обладающих многоплановой биологической активностью и называемых комплексами: комплекс I – убухинон-оксидоредуктаза, комплекс II – сукцинат-редуктаза, комплекс III – Q-цитохром С-оксидоредуктаза (bc1), комплекс IV – цитохром С-оксидаза и комплекс V – АТФ-синтаза. В процессе транспорта электронов на митохондриальной мембране генерируется так называемый митохондриальный мембранный потенциал (ΔΨm). NADH-дегидрогеназа, комплекс III и цитохром С-оксидаза прокачивают протоны из митохондриального матрикса в межмембранное пространство. Конечным этапом образования АТФ считается утилизация мембранного потенциала АТФ-синтазой, являющейся по сути «микромотором», преобразующим мембранный потенциал в химическую и кинетическую энергию [14]. Cytc «работает» на конечном этапе переноса электронов с bc1-комплекса на цитохром С-оксидазу. Таким образом, Cytc – ключевой митохондриальный белок, выполняющий важнейшую роль в процессе синтеза энергии.

Большинство митохондриальных белков экспрессируются вне митохондрии. Сказанное относится и к цитохрому С. Соответственно они должны определенным образом поступать в митохондрию. Данный процесс реализуется с помощью специфических белков – транслоказ, связывающих внутреннюю и наружную мембраны митохондрии. Следует отметить, что в процессе переноса внутрь митохондрии белки, как правило, трансформируются из неактивных апоформ в активные, связанные с ко-факторами холоформы. Но для этого процесса также требуется ряд ферментов. В частности, Cytc транспортируется внутрь митохондрии в виде апоцитохрома С. Присоединение группы Неме приводит к трансформации в зрелую форму цитохрома С. Данный процесс катализируется ферментом холоцитохром С-синтазой [15]. В межмембранном пространстве митохондрии находится ряд важных, функционально связанных с цитохромом С белков – Egr1 и Mia40. В частности, Mia40 является участником процесса передачи электронов для цитохрома С [16]. Синтез АТФ регулируется за счет контроля активности процессов переноса электронов

и блокируется посредством связывания АТФ с цитохромом С и цитохром С-оксидазой. Данный механизм работает по принципу обратной связи [17]. Еще одним механизмом регуляции активности цитохрома С является процесс фосфорилирования аминокислоты тирозина, что приводит к значимому снижению способности переноса электронов на цитохром С-оксидазу и соответственно подавлению процессов митохондриального дыхания [8]. В условиях ишемического повреждения нарушается процесс переноса апоцитохрома С внутрь митохондрии, а также регуляция активности Cytc за счет процессов связывания с АТФ и фосфорилирования тирозина, что усугубляет повреждение клетки.

Cytc выполняет важную роль в процессах тканевого дыхания. Установлено его участие в процессах образования и утилизации активных форм кислорода (АФК). Традиционно к активным формам кислорода причисляют супероксидный анион – ион молекулы кислорода с неспаренным электроном (O₂•-), высокореакционный и короткоживущий радикал (•ОН), образованный соединением атомов кислорода и водорода, а также перекись водорода (H₂O₂), не являющуюся свободным радикалом. Термин «свободный радикал» относится к любой молекуле, содержащей атом кислорода, стремящийся заполнить недостающий электрон на своей орбите за счет других молекул. Наличие в структуре переходных металлов характерно для свободных радикалов. Свободные радикалы – универсальные окислители, повреждающие ДНК и другие структуры клетки.

АФК в избытке образуются в митохондрии в результате работы цепи переноса электронов. Основными «пунктами» образования АФК являются NADH (комплекс I), комплекс bc1 (комплекс III) и убухинон. Комплекс I генерирует АФК на митохондриальном матриксе, комплекс III высвобождает АФК в митохондриальный матрикс и межмембранное пространство. Избыточная активность данных процессов в итоге приводит к активации реакций апоптоза [9]. Образование свободных радикалов – непрерывный процесс, протекающий в каждой клетке и требующий определенных регуляторных механизмов. Например, фермент супероксиддисмутазы обезвреживает супероксидные радикалы до перекиси водорода, в дальнейшем утилизируемой каталазой. Одной из функциональных особенностей цитохрома С также является способность обезвреживать свободные радикалы на внутренней мембране (выступает донатором электрона и восстанавливает супероксидный радикал до O₂). Впоследствии этот электрон может участвовать в синтезе энергии, восстанавливая окисленную форму цитохрома С посредством транслокации через цитохром С-оксидазу [20]. Кроме того, в исследовании Z.B. Wang и соавт. (2003) показано, что цитохром С способен улавливать H₂O₂ [21]. Таким образом, последовательно проходя циклы окисления/восстановления, цитохром С является универсальным внутриклеточным антиоксидантом, сочетая в себе возможности донатора электронов и окислителя.

Цитохром С участвует в процессах старения клетки. В частности, в ряде исследований показано, что с возрастом увеличивается фосфорилирование одного из ре-

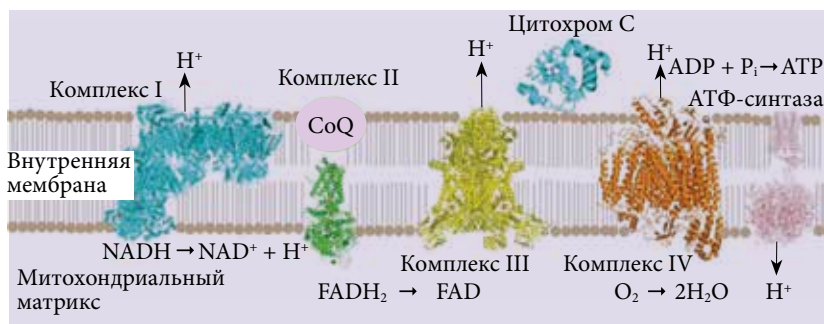


Рис. 1. Цепь переноса электронов митохондрии



гуляторных внутримитохондриальных белков *rb6shc*, что приводит к увеличению количества свободных радикалов и интенсивности окислительного стресса [22]. Окисление *rb6shc* происходит за счет получения электрона от цитохрома С [23]. В исследованиях клеточных линий, лишенных *rb6shc*, количество свободных радикалов было ниже. Эти клетки были в меньшей степени подвержены окислительному повреждению после обработки перекисью водорода или ультрафиолетового облучения [24]. Увеличение количества свободных радикалов по механизму фосфорилирования *rb6shc* является одним из механизмов запуска апоптоза и обусловлено нарастающим окислением цитохромом С кардиолипина – одного из ключевых фосфолипидов внутренней мембраны митохондрии [25]. *Cytc* играет ключевую роль в процессах апоптоза. *Cytc*, высвобождаясь в цитозоль клетки, связывается с белковым фактором, активирующим апоптоз (*Araf-1*). Данный комплекс в свою очередь объединяется с деоксиаденозинтрифосфатом (*dATF*), что необходимо для формирования апоптосомы [26]. Цитохром С также участвует в процессе активации каспаз. В одном из исследований в клеточных линиях, лишенных гена *Cytc*, активность каспазы-3 была существенно ниже при стимуляции клеток активатором апоптоза [27]. В других исследованиях *Cytc* запускал апоптоз, связываясь с рецептором *IP3*, что способствовало накоплению кальция внутри клетки, активации калпаина (кальций-активируемая цистеиновая протеаза) и высвобождению апоптоз-индуцирующего фактора (*AIF*) (белок, запускающий повреждение хроматина и фрагментацию ДНК) [8]. Высвобождение *Cytc* из митохондрий носит обратимый характер. В патологических условиях, характеризующихся интенсивным образованием активных форм кислорода, выход цитохрома С в цитозоль увеличивается. В одном из экспериментальных исследований были получены интересные данные. В условиях экспериментального сепсиса внутривенное введение цитохрома С увеличивало обратный захват митохондриями кардиомиоцитов *Cytc*, что способствовало нормализации дыхательной функции митохондрий и достоверному увеличению количества выживших животных по сравнению с животными, не получавшими цитохром С [29]. Обратный захват, вероятно, обусловлен наличием в структуре *Cytc* эпитопов пептида, ответственного за пенетрацию (*CPP*) [30]. При апоптозе происходит перераспределение *Cytc*. Около 40% с внутренней мембраны митохондрии перемещается на наружную мембрану, где образуется комплекс «цитохром С – кардиолипин-пероксидаза» и затем происходит окисление кардиолипина. При этом в мембране митохондрии формируются поры, через которые цитохром С и другие участники реакций апоптоза выходят в цитозоль клетки [31]. Как уже отмечалось, комплекс «*Cytc* – *Araf-1*» является ключевым в каскаде апоптоза. Образование данного комплекса регулируется через реакцию фосфорилирования цитохрома С. Фосфорилирование аминокислоты *Tyr97* цитохрома С приводит к образованию ионного мостика с соседней аминокислотой *Lys7* и блокированию процесса формирования апоптосомы. Для формирования апоптосомы необходим ряд аминокислот. *Lys7* одна

из них [32]. Таким образом, в патологических условиях, включая церебральную ишемию, *Cytc* играет ключевую роль в индукции апоптоза. Однако имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что *Cytc*, высвобождаясь в цитозоль клетки, способен инициировать антиапоптотический путь, связываясь с цитоплазматическим белком теплового шока 27 [33]. Кроме того, антиокислительный потенциал *Cytc* за счет окисления супероксидного радикала обуславливает подавление процессов апоптоза [34]. В то же время рассматривать апоптоз как однозначно патологический процесс неверно, так как посредством индукции и модуляции апоптоза через запуск различных внутриклеточных сигнальных путей регулируются процессы выживания и обновления клеток, включая процессы нейропластичности [35].

Роль цитохрома С в развитии ряда заболеваний

Реакции апоптоза играют ключевую роль в патогенезе многих заболеваний. Митохондриальная дисфункция, высвобождение цитохрома С в цитоплазму клетки и последующий апоптоз описаны при инсульте, травме центральной нервной системы, боковом амиотрофическом склерозе, хорее Гентингтона, болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера [36]. Опубликовано также большое количество экспериментальных исследований роли цитохрома С при ряде заболеваний. Еще в 1999 г. М.А. Pérez-Pinzón и соавт. в условиях экспериментальной церебральной ишемии в поврежденной ткани отмечали избыточный уровень цитохрома С. Кроме того, проведение реперфузии ассоциировалось с увеличением уровня цитохрома С [37].

Н. Ну и соавт. (2020) в условиях экспериментальной ишемии изучали механизмы, лежащие в основе повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Авторы показали, что уровень регуляторной микроРНК *miR-34a* в ишемизированной ткани напрямую связан с повышением проницаемости ГЭБ. Кроме того, уровень цитохрома С был повышен в области церебральной ишемии и прямо коррелировал с уровнем *miR-34a*. У трансгенных животных с выключенным геном *miR-34a* уровень цитохрома С был в разы ниже и зона ишемии существенно меньше [38]. Таким образом, потеря цитохрома С митохондриями приводит к нарушению функционирования дыхательной цепи, с одной стороны, и уменьшает антиокислительные возможности цитохром С-оксидазы – важного регулятора уровня свободных радикалов – с другой [39].

G. Yang и соавт. (2009) обнаружили, что потеря митохондриями цитохрома С при радиационном повреждении приводит к их выраженной дисфункции [40], что может подтверждать необходимость использования *Cytc* в лечебных целях.

P. Pasdois и соавт. (2011) установили, что при ишемии миокарда значительно снижается уровень *Cytc* в митохондриях, в результате чего существенно увеличивается количество свободных радикалов [41].

Таким образом, можно предположить, что в условиях ишемического повреждения мозга цитохром С участвует во множестве разнонаправленных патобиохимических реакций, запуская апоптоз в цитозоле клетки. В то

же время потеря цитохрома С митохондриями приводит к снижению активности процессов клеточного дыхания и нарастанию внутримитохондриального окислительного стресса.

В последние годы появились исследования роли цитохрома С и других участников цепи переноса электронов в развитии хронических цереброваскулярных заболеваний. В экспериментальном исследовании D.S. Martin и соавт. (2002) оценивалась связь старения мозга с уровнем цитохрома С. Авторы показали, что у старых лабораторных животных в ткани мозга возрастает концентрация важного провоспалительного цитокина – интерлейкина (ИЛ) 1-бета, активируется протеин р38, являющийся одной из митоген-активирующих киназ (МАР). При этом увеличивается выход цитохрома С из митохондрий. Лечение специфическим блокатором р38 (SB203580) способствует нормализации уровня цитохрома внутри митохондрий [42].

В экспериментальной работе А. Auchter и соавт. (2020) моделировали лабораторным животным условия хронической церебральной ишемии – с обеих сторон переязывались сонные артерии. Подобная процедура не критична для крыс, поскольку у большинства пород отмечается замкнутость виллизиева круга. Авторы выявили снижение во многих отделах мозговой коры уровня цитохром С-оксидазы. На протяжении месяца после операции животным на фоне введения метилтиониния хлорида выполняли когнитивное тестирование. Одной из фармакодинамических особенностей данного препарата является способность стимулировать активность цитохром С-оксидазы. В исследовании было выявлено, что животные, получавшие метилтиониния хлорид, имели достоверно менее значимое снижение активности цитохром С-оксидазы и менее значимое снижение когнитивных способностей. Исследователи предположили, что одним из направлений нейропротекции может быть именно медикаментозная активация комплексов, участвующих в цепи переноса электронов [43].

Ученые оценивали уровень маркера апоптоза – протеина Вах и цитохрома С у лабораторных животных с моделью экспериментальной церебральной гипоперфузии. Авторы обнаружили, что уровень Вах и цитохрома С был существенно выше в мозге животных с моделью хронической ишемии, причем экспериментальное лечение животных экстрактом корня пиона (биологически активная добавка, используемая в традиционной китайской медицине) способствовало нормализации уровня исследуемых субстанций [44].

В ряде работ показана роль цитохрома С в развитии некоторых нейродегенеративных заболеваний. Так, в исследовании К. Ashutosh и соавт. (2016) на модели экспериментальной болезни Паркинсона наблюдались увеличение уровня цитохрома С в пораженных нейронах черной субстанции. Кроме того, в них были выявлены комплексы, состоящие из цитохрома С и альфа-синуклеина. В частности, в присутствии цитохрома С отмечалась значимая олигомеризация альфа-синуклеина [45]. Имеются данные о роли цитохрома С в процессах нейровоспаления, играющих ключевую роль в развитии нейродегенерации. А.К. Au и соавт. (2012) показали, что в патологических условиях цитохром С высвобождается не только в цитозоль клетки, где инициирует реакции апоптоза, но и в межклеточное пространство. Ученые обнаружили избыточную концентрацию цитохрома С в цереброспинальной жидкости у пациентов с черепно-мозговой травмой [46].

Высвобождаясь в межклеточное пространство, цитохром С связывается с толл-подобными рецепторами (TLR4), в результате чего запускается янус-киназный сигнальный путь (JNK), через который регулируется активация глиальных клеток (рис. 2) [47, 48]. В результате активированные астроциты начинают экспрессировать провоспалительные цитокины ИЛ-1-бета и ИЛ-8, выполняющие важную функцию в активации нейровоспаления [48, 49]. Имеются данные о роли цитохрома С в патогенезе развития болезни Альцгеймера. Так, J.Y. Lee и соавт. (2015) исследовали возможные связи между амилоидом бета и цитохромом С. В режиме реального времени оценивали уровень цитохрома С в живой культуре нейронов на фоне воздействия на эти нейроны амилоида бета. Исследователи выявили достаточно высокий уровень высвобождения цитохрома С в клетках, инкубированных с амилоидом бета [50].

Между тем достаточно большое количество как клинических, так и экспериментальных работ посвящено изучению роли другого связанного с цитохромом С компонента дыхательной цепи митохондрий – цитохром С-оксидазы. В 2021 г. был опубликован крупный метаанализ, включивший 1372 статьи. Результаты метаанализа показали, что при болезни Альцгеймера значимо снижается уровень цитохром С-оксидазы, что потенциально может служить мишенью терапии данного заболевания [51].

Как уже отмечалось, в нормальных условиях одним из механизмов функционирования цитохрома С является утилизация активных форм кислорода за счет донации электрона, что определяет его антиоксидельный потенциал. Нарушение баланса образования и утилизации свободных радикалов лежит в основе

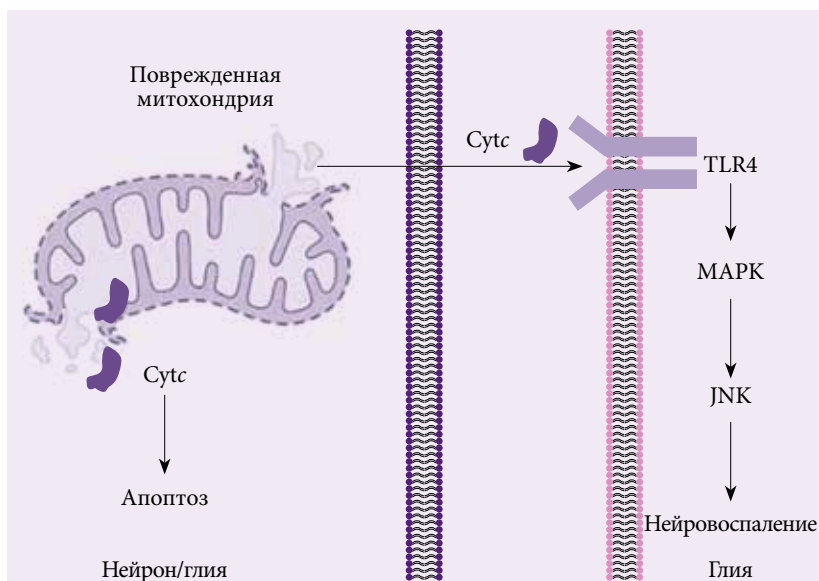


Рис. 2. Цитохром С как активатор процессов нейровоспаления

развития многих заболеваний. Соответственно антиокислительная способность цитохрома С потенциально могла бы быть использована при лечении ряда заболеваний.

В ходе исследований доказана эффективность препарата Цитохром С при онкологической патологии. Такой эффект скорее всего связан с модулированием антиокислительной активности, с одной стороны, и возможной активацией апоптоза в клетках опухоли – с другой [13]. Работ, посвященных оценке возможности коррекции церебральной ишемии с помощью цитохрома С, практически не встречается. В то же время имеются результаты клинических исследований и экспериментальные данные, подтверждающие снижение активности цитохром С-оксидазы. Установлено, что уровень цитохром С-оксидазы в цереброспинальной жидкости значимо снижается у пациентов с ишемическим инсультом. При этом степень подобного снижения прямо коррелирует с тяжестью поражения [52].

Интересное экспериментальное исследование было опубликовано в 2018 г. Авторы изучали возможность подавления активности цитохром С-оксидазы с помощью коротковолнового инфракрасного излучения с длиной волны 750 и 950 нм для уменьшения реперфузионного окислительного повреждения. Показано, что данный метод экспериментальной терапии позволяет снизить активность цитохром С-оксидазы, а также значимо уменьшить количество погибших нейронов [53].

Еще в одной работе небольшие дозы этанола регулировали активность цитохром С-оксидазы, снизили образование активных форм кислорода и обеспечили адекватный уровень АТФ в ишемизированных нейронах, продемонстрировав тем самым нейропротективную активность [54].

Среди отечественных работ встречаются исследования эффективности лекарственного препарата Цитохром С при ряде заболеваний. В клиническом исследовании В.О. Соколов и соавт. (2017) наблюдали улучшение на фоне приема препарата Цитохром С в виде глазных капель зрительных показателей у пациентов с субэпителиальными помутнениями роговицы после перенесенных острых кератитов [55].

В диссертационной работе Н.В. Дорогова (2004) в экспериментальных условиях показана эффективность цитохрома С при экспериментальной церебральной ишемии. Автор выявил, что цитохром С повышает антиоксидантную защиту и ограничивает активацию процессов перекисного окисления липидов в ткани головного мозга и плазме крови. При реперфузионном поражении головного мозга цитохром С способствует росту содержания малонового диальдегида (МДА) в ткани мозга и плазме крови, снижено показателя в эритроцитах [56].

Еще в одном экспериментальном исследовании при гипоксическом воздействии на мозг профилактическое введение цитохрома С в дозе 0,3 мг/кг оказало церебропротективный эффект, предотвратив или уменьшив патологические сдвиги, развившиеся в отсутствие применения препарата. Эффект препарата характеризовался снижением выраженности гипоксии в коре больших полушарий и предупреждением или ослаблением развития внутриклеточного и внеклеточного отека ткани мозга [57].

Заключение

С учетом физиологических и патофизиологических особенностей цитохрома С, а также наличия небольшого количества экспериментальных работ, в которых исследовались фармакодинамические механизмы действия цитохрома С, представляется целесообразным продолжение как экспериментальных, так и клинических исследований возможности использования данного вещества при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях. Антиоксидантный и проапоптотический профили цитохрома С в клинических условиях недостаточно изучены. Можно предположить, что терапевтический потенциал лекарственного препарата Цитохром С у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями достаточно высок, поскольку нарушение процессов клеточного дыхания является ключевым патофизиологическим процессом у данной группы пациентов. Последующие звенья повреждения мозга, а именно апоптоз нейронов и глии, нейровоспаление, эксайтотоксичность, являются лишь результатом острой или хронической гипоксии, потенциальным и эффективным корректором которой может быть Цитохром С. *

Литература

1. Silverman A., Petersen N.H. Physiology, cerebral autoregulation. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 // www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553183/.
2. Li Q, Yang Y, Reis C., et al. Cerebral small vessel disease. *Cell Transplant*. 2018; 27 (12): 1711–1722.
3. Афанасьев В.В., Румянцева С.А., Силина Е.В. Патофизиология и нейропротективная терапия ишемического повреждения головного мозга. *Медицинский совет*. 2008; 9.
4. Chan D.C. Mitochondria: dynamic organelles in disease, aging, and development. *Cell*. 2006; 125 (7): 1241–1252.
5. Jezek P, Hlavatá L. Mitochondria in homeostasis of reactive oxygen species in cell, tissues, and organism. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2005; 37 (12): 2478–2503.
6. Samavati L., Lee I., Mathes I., et al. Tumor necrosis factor alpha inhibits oxidative phosphorylation through tyrosine phosphorylation at subunit I of cytochrome c oxidase. *J. Biol. Chem*. 2008; 283 (30): 21134–21144.
7. Duvigneau J.C., Piskernik C., Haindl S., et al. A novel endotoxin-induced pathway: upregulation of heme oxygenase 1, accumulation of free iron, and free iron-mediated mitochondrial dysfunction. *Lab. Invest*. 2008; 88 (1): 70–77.
8. Kadenbach B., Arnold S., Lee I., Hüttemann M. The possible role of cytochrome c oxidase in stress-induced apoptosis and degenerative diseases. *Biochim. Biophys. Acta*. 2004; 1655 (1–3): 400–408.

9. Mammucari C., Rizzuto R. Signaling pathways in mitochondrial dysfunction and aging. *Mech. Ageing Dev.* 2010; 131 (7–8): 536–543.
10. Richter C., Park J.W., Ames B.N. Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988; 85 (17): 6465–6467.
11. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol. Pathol.* 2007; 35 (4): 495–516.
12. Lange C., Hunte C. Crystal structure of the yeast cytochrome bc1 complex with its bound substrate cytochrome C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99 (5): 2800–2805.
13. Delinois L.J., De León-Vélez O., Vázquez-Medina A., et al. Cytochrome C: using biological insight toward engineering an optimized anticancer biodrugs. *Inorganics.* 2021; 9: 83.
14. Stock D., Leslie A.G., Walker J.E. Molecular architecture of the rotary motor in ATP synthase. *Science.* 1999; 286 (5445): 1700–1705.
15. Dumont M.E., Cardillo T.S., Hayes M.K., Sherman F. Role of cytochrome c heme lyase in mitochondrial import and accumulation of cytochrome c in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol. Cell Biol.* 1991; 11 (11): 5487–5496.
16. Allen S., Balabanidou V., Sideris D.P., et al. Erv1 mediates the Mia40-dependent protein import pathway and provides a functional link to the respiratory chain by shuttling electrons to cytochrome C. *J. Mol. Biol.* 2005; 353 (5): 937–944.
17. Arnold S., Kadenbach B. The intramitochondrial ATP-/ADP-ratio controls cytochrome c oxidase activity allosterically. *FEBS Lett.* 1999; 443 (2): 105–108.
18. Yu H., Lee I., Salomon A.R., et al. Mammalian liver cytochrome c is tyrosine-48 phosphorylated in vivo, inhibiting mitochondrial respiration. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008; 1777 (7–8): 1066–1071.
19. Aoki H., Kang P.M., Hampe J., et al. Direct activation of mitochondrial apoptosis machinery by c-Jun N-terminal kinase in adult cardiac myocytes. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (12): 10244–10250.
20. Pereverzev M.O., Vygodina T.V., Konstantinov A.A., Skulachev V.P. Cytochrome C, an ideal antioxidant. *Biochem. Soc. Trans.* 2003; 31 (Pt 6): 1312–1315.
21. Wang Z.B., Li M., Zhao Y., Xu J.X. Cytochrome C is a hydrogen peroxide scavenger in mitochondria. *Protein Pept. Lett.* 2003; 10 (3): 247–253.
22. Lebidzinska M., Duszynski J., Rizzuto R., et al. Age-related changes in levels of p66Shc and serine 36-phosphorylated p66Shc in organs and mouse tissues. *Arch. Biochem. Biophys.* 2009; 486 (1): 73–80.
23. Giorgio M., Migliaccio E., Orsini F., et al. Electron transfer between cytochrome c and p66Shc generates reactive oxygen species that trigger mitochondrial apoptosis. *Cell.* 2005; 122 (2): 221–233.
24. Migliaccio E., Giorgio M., Mele S., et al. The p66shc adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals. *Nature.* 1999; 402 (6759): 309–313.
25. Sun L., Xiao L., Nie J., et al. p66Shc mediates high-glucose and angiotensin II-induced oxidative stress renal tubular injury via mitochondrial-dependent apoptotic pathway. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2010; 299 (5): F1014–F1025.
26. Wang X. The expanding role of mitochondria in apoptosis. *Genes Dev.* 2001; 15 (22): 2922–2933.
27. Li K., Li Y., Shelton J.M., et al. Cytochrome C deficiency causes embryonic lethality and attenuates stress-induced apoptosis. *Cell.* 2000; 101 (4): 389–399.
28. Cao G., Xing J., Xiao X., et al. Critical role of calpain I in mitochondrial release of apoptosis-inducing factor in ischemic neuronal injury. *J. Neurosci.* 2007; 27 (35): 9278–9293.
29. Piel D.A., Deutschman C.S., Levy R.J. Exogenous cytochrome C restores myocardial cytochrome oxidase activity into the late phase of sepsis. *Shock.* 2008; 29 (5): 612–616.
30. Jones S., Holm T., Mäger I., et al. Characterization of bioactive cell penetrating peptides from human cytochrome C: protein mimicry and the development of a novel apoptogenic agent. *Chem. Biol.* 2010; 17 (7): 735–744.
31. Kagan V.E., Tyurina Y.Y., Bayir H., et al. The ‘pro-apoptotic genes’ get out of mitochondria: oxidative lipidomics and redox activity of cytochrome c/cardiolipin complexes. *Chem. Biol. Interact.* 2006; 163 (1–2): 15–28.
32. Lee I., Salomon A.R., Yu K., et al. New prospects for an old enzyme: mammalian cytochrome C is tyrosine-phosphorylated in vivo. *Biochemistry.* 2006; 45 (30): 9121–9128.
33. Hannibal L., Tomasina F., Capdevila D.A., et al. Alternative conformations of cytochrome C: structure, function, and detection. *Biochemistry.* 2016; 55 (3): 407–428.
34. Ромодин Л.А. Комплекс Цитохрома С с кардиолипином. Часть 1. Цитохром С и кардиолипин (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий.* 2021; 3.
35. Cheng A., Hou Y., Mattson M.P. Mitochondria and neuroplasticity. *ASN Neuro.* 2010; 2 (5): e00045.
36. Hüttemann M., Pecina P., Rainbolt M., et al. The multiple functions of cytochrome c and their regulation in life and death decisions of the mammalian cell: from respiration to apoptosis. *Mitochondrion.* 2011; 11 (3): 369–381.
37. Pérez-Pinzón M.A., Xu G.P., Born J., et al. Cytochrome C is released from mitochondria into the cytosol after cerebral anoxia or ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1999; 19 (1): 39–43.
38. Hu H., Hone E.A., Provencher E.A.P., et al. MiR-34a interacts with cytochrome C and shapes stroke outcomes. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 3233.
39. Gnaiger E., Kuznetsov A.V. Mitochondrial respiration at low levels of oxygen and cytochrome C. *Biochem. Soc. Trans.* 2002; 30 (2): 252–258.
40. Yang G., Wu L., Chen S., et al. Mitochondrial dysfunction resulting from loss of cytochrome c impairs radiation-induced bystander effect. *Br. J. Cancer.* 2009; 100 (12): 1912–1916.
41. Pasdois P., Parker J.E., Griffiths E.J., Halestrap A.P. The role of oxidized cytochrome C in regulating mitochondrial reactive oxygen species production and its perturbation in ischaemia. *Biochem. J.* 2011; 436: 493–505.
42. Martin D.S., Lonergan P.E., Boland B., et al. Apoptotic changes in the aged brain are triggered by interleukin-1beta-induced activation of p38 and reversed by treatment with eicosapentaenoic acid. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (37): 34239–34246.

ЦИТОХРОМ С



**Оригинальный антигипоксанта
с двойным механизмом действия**

не влияет на уровень АД и ЧСС¹

**Цитохром С применяют в комплексной
терапии в качестве средства, улучшающего
тканевое дыхание, при состояниях,
сопровождающихся нарушением
окислительно-восстановительных
процессов в организме.¹**

**По 10 мг в/м 1 раз
в день — 10 дней**

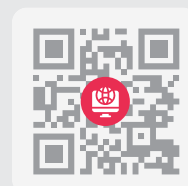
**Перерыв
10 дней**

**По 10 мг 1 раз
в день — 10 дней**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Цитохром С.

**SAMSON
MED**

Производитель:
ООО «Самсон-Мед»,
Россия г. Санкт-Петербург,
Московское шоссе, д. 13
тел. 8 800 1000 554
(звонок по России бесплатный)
www.samsonmed.ru



Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

43. Auchter A.M., Barrett D.W., Monfils M.H., Gonzalez-Lima F. Methylene blue preserves cytochrome oxidase activity and prevents neurodegeneration and memory impairment in rats with chronic cerebral hypoperfusion. *Front. Cell. Neurosci.* 2020; 14: 130.
44. Zhang Y., Wang L., Wu Y., et al. Paeoniflorin attenuates hippocampal damage in a rat model of vascular dementia. *Exp. Ther. Med.* 2016; 12: 3729–3734.
45. Kumar A., Ganini D., Mason R.P. Role of cytochrome C in α -synuclein radical formation: implications of α -synuclein in neuronal death in Maneb- and paraquat-induced model of Parkinson's disease. *Mol. Neurodegener.* 2016; 11 (1): 70.
46. Au A.K., Aneja R.K., Bell M.J., et al. Cerebrospinal fluid levels of high-mobility group box 1 and cytochrome C predict outcome after pediatric traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2012; 29 (11): 2013–2021.
47. Gouveia A., Bajwa E., Klegeris A. Extracellular cytochrome c as an intercellular signaling molecule regulating microglial functions. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2017; 1861 (9): 2274–2281.
48. Lin M.-M., Liu N., Qin Zh., Wang Y. Mitochondrial-derived damage-associated molecular patterns amplify neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacol. Sin.* 2022.
49. Wenzel T.J., Bajwa E., Klegeris A. Cytochrome C can be released into extracellular space and modulate functions of human astrocytes in a toll-like receptor 4-dependent manner. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2019; 1863 (11): 129400.
50. Lee J.Y., Park Y., Pun S., et al. Real-time investigation of cytochrome c release profiles in living neuronal cells undergoing amyloid beta oligomer-induced apoptosis. *Nanoscale.* 2015; 7 (23): 10340–10343.
51. Morais F.M., Ribeiro A.M., Moreira F.A., Silva P.V.G. Systematic review and meta-analysis on the role of mitochondrial cytochrome C oxidase in Alzheimer's disease. *Acta Neuropsychiatr.* 2021; 33 (2): 55–64.
52. Selaković V.M., Jovanović M.D., Mihajlović R.R., Radenović L.L. Dynamics of cytochrome c oxidase activity in acute ischemic stroke. *Acta Neurol. Scand.* 2005; 111 (5): 329–332.
53. Sanderson T.H., Wider J.M., Lee I., et al. Inhibitory modulation of cytochrome C oxidase activity with specific near-infrared light wavelengths attenuates brain ischemia/reperfusion injury. *Sci. Rep.* 2018; 8: 3481.
54. Karam A., Ryan B.K., Changya P., et al. Ethanol administration after stroke regulates mitochondrial oxidative phosphorylation by targeting cytochrome c oxidase and pyruvate dehydrogenase. *Congress of neurological surgeons. Chicago. Illinois. Poster session.* 2012.
55. Соколов В.О., Морозова Н.В., Флоренцева С.С. и др. Оценка влияния препарата Цитохром С на восстановление зрительных функций у больных с помутнениями роговицы после перенесенных кератитов. *Офтальмологические ведомости.* 2017; 10 (2): 79–86.
56. Дорогов Н.В. Влияние эмоксипина и цитохрома С на некоторые гемодинамические и метаболические показатели при ишемическом повреждении головного мозга: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004.
57. Полевик І.В. Оцінка церебропротекторних властивостей цитохрому с за умови гіпоксії, що виникає при моделюванні космічної хвороби руху. *Теоретична медицина.* 2010; XV (1): 10–14.

Possibilities of Correction of Cerebral Ischemia with the Help of a Key Metabolite of the Mitochondrial Respiratory Chain Cytochrome C

I.A. Shchukin, PhD

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Ivan A. Shchukin, ivashchukin@gmail.com

The key pathophysiological mechanism underlying the development of both acute ischemic stroke and chronic cerebral ischemia is a violation of cerebral blood flow, triggering a cascade of reactions leading to damage to the brain substance. These processes lead to irreversible damage to the nervous tissue by the mechanisms of necrosis and apoptosis. As a result of excessive excitation of glutamate NMDA receptors, intracellular accumulation of Ca^{2+} ions occurs, which subsequently contributes to the activation of various enzyme systems, phosphorylation of proteins, cleavage of phospholipids and release of arachidonic acid, the formation of toxic products, free radicals that have cytotoxic, immunogenic and mutagenic effects, damaging mitochondria, cellular DNA and RNA. In conditions of ischemic brain damage, the mitochondria is considered one of the most vulnerable intracellular structures, the disruption of which, on the one hand, leads to a critical energy deficit, on the other hand, triggers the process of programmed cell death. The most important enzyme of the mitochondrial respiratory chain, which is associated with the processes of energy formation and, accordingly, cell survival, as well as the processes of apoptotic cell death, is cytochrome C. The release of cytochrome C from damaged mitochondria leads to disruption of the functioning of the respiratory chain of the cell, the development of hypoxic damage to the neuron and activates apoptosis reactions. The article discusses the fundamental mechanisms of cerebral ischemic injury, which are based on the development of mitochondrial insufficiency. Special attention is paid to the role of cytochrome C. The mechanisms of participation of cytochrome C in the processes of cell damage, as well as its protective (antioxidant) potential in a number of pathologies, including cerebral ischemic damage, are described. The potential therapeutic use of exogenous cytochrome C in acute and chronic cerebrovascular diseases is indicated.

Key words: cerebral ischemia, mitochondria, respiratory chain, cytochrome C, oxidative stress, free radicals, apoptosis

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников

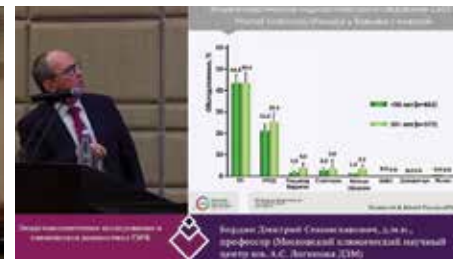


Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru





¹ Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

² Федеральный
центр мозга
и нейротехнологий

Когнитивные нарушения после COVID-19: отдаленные последствия

А.Н. Боголепова, д.м.н., проф.^{1,2}, Е.А. Коваленко, к.м.н.^{1,2}, Е.В. Махнович, к.м.н.^{1,2},
Н.А. Осиновская²

Адрес для переписки: Нина Алексеевна Осиновская, 4246290@mail.ru

Для цитирования: Боголепова А.Н., Коваленко Е.А., Махнович Е.В., Осиновская Н.А. Когнитивные нарушения после COVID-19: отдаленные последствия. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (26): 24–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-26-24-30

Коронавирус SARS-CoV-2 и вызываемая им коронавирусная болезнь (COVID-19) представляют собой значимую проблему современной мировой медицины. COVID-19 способствует развитию так называемого постковидного синдрома, наиболее распространенными симптомами которого являются когнитивные нарушения. Подобные симптомы могут сохраняться в течение многих месяцев после купирования острой инфекционной стадии заболевания, что затрудняет полное восстановление пациента.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, постковидный синдром, когнитивные нарушения

Новая коронавирусная инфекция 2019 г. (COVID-19) остается актуальной проблемой мирового здравоохранения. Из-за быстрого распространения данной инфекции и смертельных случаев заболевания 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии COVID-19 [1]. Было установлено, что заболевание обусловлено однопочечным РНК-вирусом, относящимся к группе коронавирусов (CoV). Вирус назвали «коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром» (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2). Этот вирус обладает способностью инфицировать определенные клетки, не затрагивая другие. Такой вирусный тропизм, позволяющий SARS-CoV-2 размножаться в определенных тканях организма и поражать их, приводит к симптоматическим проявлениям заболевания. SARS-CoV-2 затрагивает прежде всего верхние дыхательные пути и легкие. Самые частые симптомы заболевания – лихорадка и кашель [2]. Вместе с тем появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что COVID-19 – системное заболевание, поражающее не только дыхательную

систему, но и другие органы и ткани. Как показали исследования SARS-CoV-2, вирус может проникать в ткани путем связывания с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). Подобное связывание опосредуется спайковым (S) гликопротеином (спайк (S)-белком), обнаруженным на поверхности SARS-CoV-2 и облегчающим проникновение вирусных частиц в клетки [3]. У человека рецепторы ACE2 обильно экспрессируются на поверхности нейронов, глиальных клеток, альвеолярных эпителиальных клеток легких, энтероцитов тонкой кишки, эндотелиальных клеток сосудов, клеток почечного эпителия. В результате вирус проникает в клетки и вызывает митохондриальную дисфункцию [4]. Несмотря на то что COVID-19 в первую очередь поражает дыхательную систему, распространены и неврологические проявления данного заболевания. Существует множество наблюдений, описывающих широкий спектр неврологических проявлений COVID-19, причем как в остром периоде, так и спустя недели и месяцы после заражения [5–8]. Метаанализ семи исследований (47 910 пациентов в возрасте 17–87 лет) распространенности



симптомов длительного COVID-19 продемонстрировал, что у 80% пациентов сохраняются разнообразные симптомы после разрешения острой стадии инфекции. Особенно часто пациенты отмечают нарушение обоняния и вкуса (35,6%), миалгию (18,5%) [9], головную боль (44%), усталость (58%), выпадение волос (25%), одышку (24%), нарушение концентрации внимания (27%) [10]. Другие симптомы связаны с поражением дыхательной системы (кашель, дискомфорт в груди и др.), сердечно-сосудистой патологией (миокардит, аритмии), эмоциональными и поведенческими расстройствами (когнитивные нарушения, тревога, депрессия).

В исследовании клиники Мэйо (США), посвященном различным видам неврологических нарушений после перенесенной коронавирусной инфекции, были проанализированы данные 100 пациентов, обратившихся за специализированной помощью в первые несколько месяцев после COVID-19 и не страдавшие до COVID-19 каким-либо хроническим заболеванием [11]. Большинство пациентов были моложе 65 лет (средний возраст – $45,0 \pm 4,2$ года). Они обращались в клинику после перенесенного COVID-19 в среднем через $93,4 \pm 65,2$ дня после инфицирования. Самыми частыми неврологическими расстройствами в постковидном периоде были утомляемость (80%), когнитивные нарушения (45%), нарушение сна (30%), пограничные психические расстройства (26%), головная боль (20%), головокружение (19%), нарушение обоняния и вкуса (6%). При этом большинство пациентов имели одновременно несколько неврологических симптомов.

Постковидные неврологические нарушения существенно затрудняли повседневную жизнь. В целом заболеваемость постковидным синдромом составляет 10–35%, в то время как у госпитализированных пациентов может достигать 85% [11].

Развитие постковидного синдрома не исключено у пациентов с легкой формой заболевания или бессимптомным течением последнего [12].

Полиморфизм клинических проявлений новой коронавирусной инфекции обусловлен многообразием патогенетических механизмов: токсическим влиянием вируса, активацией других микроорганизмов, сосудистыми расстройствами и др. Из-за повсеместного распространения и многофакторных механизмов патогенеза COVID-19 представляет глобальную угрозу для всей нервной системы [13].

Механизм поражения нервной системы при вирусных инфекциях сложен и до конца не изучен. Предположение о наличии нейротропного потенциала у вируса SARS-CoV-2 подтверждается высокой частотой неврологических проявлений при данном заболевании. Так, в исследовании L. Мао и соавт. из 214 заболевших COVID-19 78 пациентов имели клинические проявления поражения нервной системы [14].

Обсуждается несколько механизмов, которые могут приводить к поражению нервной системы при COVID-19: инвазия SARS-CoV-2 нейронов вирусом, гипоксия, дисметаболические нарушения, гиперергическая воспалительная реакция, коморбидная патология, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) при тяжелом течении COVID-19 [15, 16].

Предположительно существует два пути проникновения вируса в центральную нервную систему: прямой гематогенный и ретроградный через периферические нервные волокна, идущие от верхних отделов дыхательных путей [17]. Описано несколько клинических случаев, когда у пациентов, перенесших COVID-19, выявляли гипоксические повреждения и очаги демиелинизации в головном мозге [18]. Высказывается предположение, что тропность вируса к различным органам и тканям влияет на течение COVID-19 и, вероятно, является причиной ухудшения сопутствующих заболеваний [19].

Наиболее грозным клиническим симптомом SARS-CoV-2 считается ОРДС [20]. Наряду с нарушенной дыхательной функцией легких ОРДС ассоциируется с последующим снижением когнитивных функций и нередко сохраняется месяцы и годы после выписки пациентов из стационара [15]. У пациентов, переживших ОРДС, при выписке из больницы когнитивные нарушения отмечаются в 70–100% случаев. У 46–80% больных они наблюдаются в течение года, у 20% – в течение пяти лет [21, 22]. У большинства пациентов с тяжелым ОРДС в течение года имеет место нарушение памяти, внимания, скорости мыслительных процессов [23].

В ходе нейрокогнитивного тестирования среди выживших после ОРДС через два года наблюдения выявляют остаточные когнитивные и эмоциональные расстройства почти у половины таких пациентов [24].

В ряде публикаций развитие когнитивных нарушений рассматривается как манифестирующий симптом COVID-19, который проявляется в основном у пациентов с тяжелым течением заболевания, потребовавших госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии. Установлено также, что медикаментозная седация при ОРДС сама по себе служит фактором риска возникновения когнитивных нарушений в дальнейшем [15, 25–28]. Наблюдение за пациентами, перенесшими другие тяжелые коронавирусные инфекции, показало, что когнитивные нарушения могут сохраняться достаточно долго [29]. У 20% пациентов, перенесших ОРДС, когнитивные расстройства сохраняются спустя пять лет после выздоровления. Схожая картина может наблюдаться и при COVID-19.

Как показали результаты исследования других коронавирусных инфекций, повреждения головного мозга могут возникать не только за счет прямого



действия вируса SARS-CoV-2 на нервную систему, но и за счет системного воспалительного ответа организма на тяжелую инфекцию [30]. При тяжелом течении инфекционного заболевания вирус способен провоцировать развитие усиленной, нерегулируемой иммунной реакции – цитокинового шторма, при котором вырабатывается чрезмерное количество провоспалительных цитокинов. Если такая реакция в организме стабильно продолжается, возникает системное воспаление, повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера, повреждаются нейроны и глиальные клетки мозга [31, 32]. Нейровоспалительные процессы также приводят к изменениям в метаболизме нейротрансмиттеров, нарушению регуляции оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», влияя на нейропластичность и вызывая функциональные и структурные сдвиги в головном мозге. В экспериментах на животных показано, что особенно чувствителен к респираторным вирусным инфекциям гиппокамп. Высказывается предположение, что усиленный синтез провоспалительных цитокинов является патогенетической основой развития когнитивных и аффективных расстройств [33]. Например, у пациентов, перенесших грипп, наблюдается длительное ухудшение пространственной памяти [34].

К патогенетическим механизмам развития когнитивных нарушений вследствие COVID-19 относятся также сосудистые факторы, в частности эндотелиальная дисфункция, тромбообразование, коагулопатия [35–37]. Предполагают, что сосудистые факторы ухудшают течение имеющихся у пациента цереброваскулярных заболеваний, что часто приводит к стойким когнитивным проблемам в дальнейшем.

Когнитивные нарушения – частое осложнение COVID-19. Недавно был опубликован ретроспективный анализ данных когнитивного тестирования 84 285 человек старше 16 лет, принимавших участие в исследовании Great British Intelligence Test [38]. Им предлагалось пройти онлайн-оценку состояния когнитивных функций с использованием различных шкал. С мая 2020 г. в исследование был добавлен опросник о наличии у участников исследования COVID-19. Ученые установили, что пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию, впоследствии имели более низкий общий средний балл по сравнению с лицами, не болевшими COVID-19. Около 65% пациентов, переболевших SARS-CoV-2 в тяжелой форме, намного хуже выполняли задания на оценку когнитивных функций. Кроме того, участники исследования с подтвержденным диагнозом COVID-19 хуже справлялись с тестами, оценивавшими концентрацию внимания и зрительно-пространственные навыки.

M.S. Woo и соавт. [39] сравнивали когнитивные функции пациентов, перенесших COVID-19 легкой или средней степени тяжести, и здоровых добровольцев, не болевших новой коронавирусной инфекцией. Когнитивные функции оценивались

в среднем через 85 дней после выздоровления с помощью телефонного интервью. Пациенты, перенесшие COVID-19, имели меньший средний балл: 38,83 против 45,8 ($p = 0,0002$). Отмечалось снижение показателей памяти ($p = 0,004$), внимания ($p = 0,0002$), беглости речи ($p = 0,009$). При этом статистически значимых взаимосвязей между снижением когнитивных функций и такими факторами, как эмоциональные расстройства, утомляемость, длительность заболевания, не обнаружено. Аналогичные результаты представлены в работе H. Zhou и соавт. [40].

O. Del Brutto и соавт. провели проспективную оценку изменений когнитивных функций до и после начала заболевания COVID-19 у лиц, инфицированных и не инфицированных вирусом SARS-CoV-2. Согласно результатам проведенного анализа, вероятность развития когнитивного снижения в группе серопозитивных по вирусу SARS-CoV-2 была выше, чем в группе серонегативных лиц [41]. Так, при сопоставлении 93 бессимптомных пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, с 102 пациентами группы сравнения было установлено, что бессимптомные пациенты с COVID-19 имели меньшую сумму баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA). Выявленные различия отмечались при оценке беглости речи, названия предметов, зрительного восприятия [42].

По данным A. Jaouant и соавт., чаще страдают познавательная деятельность, непосредственное воспроизведение слов. В то же время трудности отсроченного воспроизведения и узнавания слов фиксируются реже [43].

В других работах отмечается преимущественная недостаточность исполнительных функций и внимания [44]. Проведенное F. Alemanno и соавт. тестирование 87 пациентов после коронавирусной инфекции (средний возраст – $67,23 \pm 2,89$ года) с использованием MoCA и Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) выявило когнитивные нарушения в 80% случаев. При этом когнитивный дефицит коррелировал с возрастом пациентов [45].

По данным другого французского исследования, при выписке пациентов, перенесших COVID-19, из отделения реанимации в 33,3% случаев отмечались когнитивные расстройства в виде зрительно-пространственных нарушений, снижение концентрации внимания [27].

В настоящее время клиницисты наблюдают отдаленные последствия COVID-19. Когнитивные нарушения являются одними из наиболее частых симптомов, могут длительно сохраняться после острой фазы инфекции, существенно снижать качество жизни пациентов и негативно влиять на их функциональную независимость [46].

M. Mazza и соавт. на основании исследования 226 пациентов после SARS-CoV-2 пришли к выводу, что самым частым когнитивным симптомом явля-



ется недостаточность управляющих функций [47]. По данным обследования 172 пациентов в возрасте 18–27 лет с помощью MMSE, когнитивные нарушения зафиксированы у 74% обследованных, перенесших COVID-19 4–6 месяцев назад [48].

При изучении характера, частоты и тяжести когнитивных расстройств через три-четыре месяца после выписки из больницы клинически значимые когнитивные нарушения в зависимости от применяемого порогового значения были выявлены у 59–65% обследованных. При этом в большей степени были нарушены управляющие функции и способность к вербальному обучению [37]. В исследовании с участием 18 пациентов (средний возраст – 42 года), перенесших COVID-19 легкой или умеренной степени тяжести и не потребовавших госпитализации в отделение интенсивной терапии, в течение 85 дней после выздоровления свыше 75% пациентов имели трудности с концентрацией внимания и нарушения эпизодической памяти, не связанные с госпитализацией, лечением, усталостью, депрессией [39].

С учетом когнитивной коморбидности развитие и прогрессирование когнитивных расстройств в большей степени отмечаются у пациентов старших возрастных групп, перенесших коронавирусную инфекцию. Дело в том, что на фоне возрастных изменений наблюдаются накопление дефекта и декомпенсация при прогрессировании того или иного заболевания [45].

Y.H. Lui и соавт. проанализировали когнитивные показатели 1539 пациентов старше 60 лет через шесть месяцев после заражения SARS-CoV-2. Выраженные когнитивные нарушения сохранялись у 10,5% пациентов с тяжелой формой COVID-19, легкие – у 25,2%. Предикторами когнитивного ухудшения в постковидном периоде служили сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких в острой фазе коронавирусной инфекции [49].

Таким образом, после завершения острого периода коронавирусной инфекции у пациентов всех возрастных групп может отмечаться нарастание когнитивных расстройств, особенно на фоне уже имеющихся когнитивных нарушений. Поражение головного мозга вирусом SARS-CoV-2 может оказывать долгосрочное влияние на когнитивные процессы [50].

Пациенты с COVID-19 имеют повышенный риск развития когнитивного снижения из-за отсроченных последствий острого периода заболевания [51]. Не исключено, что сохранение когнитивных расстройств обусловлено и другими механизмами патогенеза. J. Helms и соавт. [27] отметили наличие гипоперфузии у больных, перенесших COVID-19, в лобно-височных областях больших полушарий. V. Montalvan и соавт. указывают на вероятность развития структурных изменений в височной и таламической областях.

Холина альфосцерат оказывает положительное влияние как опосредованный модулятор на дофаминергическую и серотонинергическую системы, приводя к коррекции эмоционального фона и дополнительному регрессу когнитивных нарушений. Нормализация уровня дофамина и серотонина у здоровых добровольцев на фоне приема холина альфосцерата способствует достоверному повышению мотивации в период проведения терапии. С учетом того что при постковидных когнитивных нарушениях на первый план выступают расстройства исполнительных функций, такие эффекты препарата могут быть крайне полезными

В многоцентровом наблюдательном исследовании при проведении позитронно-эмиссионной томографии с ¹⁸F-ФДГ фиксировали гипометаболизм в обширной зоне, включавшей лобную кору, островок, хвостатое ядро, переднюю поясную извилину. При повторном обследовании через шесть месяцев у большинства пациентов общее состояние улучшилось, но сохранялись когнитивные расстройства различной степени тяжести. Отмечались нарушения внимания и исполнительных функций, тревожно-депрессивные симптомы, сочетавшиеся с изменениями метаболизма глюкозы в префронтальных, подкорковых и островковых областях [52]. Таким образом, развитие когнитивных функций на фоне COVID-19 имеет многофакторный механизм и не всегда напрямую связано с тяжестью течения самого заболевания.

Установлено, что не все пациенты с инфекцией COVID-19 могут вернуться к исходному состоянию когнитивных и эмоциональных функций. Тот факт, что системное воспаление способствует снижению когнитивных функций и развитию нейродегенеративных изменений, делает возможным развитие данных процессов у выживших в отдаленные сроки.

Одной из важнейших нейротрансмиттерных систем, благодаря которой происходит реализация когнитивных функций, является холинергическая система. Нарушение холинергической нейротрансмиссии связано с процессами старения, нейровоспалением, гибелью нейронов, нарушением синаптических связей и т.д. Поскольку в постковидном периоде механизм возникновения когнитивных нарушений достаточно сложен и включает развитие холинергической недостаточности, применение холинергических препаратов считается обоснованным. Одним



из возможных путей является использование лекарственных средств – донаторов ацетилхолина, к которым относится, например, холина альфосцерат (препарат Церетон®). Исследования холина альфосцерата показали увеличение высвобождения ацетилхолина и, как следствие, улучшение когнитивных нарушений при ряде нозологий [53]. Крайне важно, что действие холина альфосцерата имеет определенную таргетность, так как максимальное высвобождение ацетилхолина при применении данного препарата отмечается в гиппокампе [54]. Однако нейротрансмиттерный эффект холина альфосцерата не ограничивается холинергической системой. Препарат как опосредованный модулятор положительно влияет на дофаминергическую и серотонинергическую системы, приводя к коррекции эмоционального фона и дополнительному регрессу когнитивных нарушений [55].

В исследовании нормализация уровня дофамина и серотонина у здоровых добровольцев на фоне приема холина альфосцерата приводила к достоверному повышению мотивации в период проведения терапии [56]. Поскольку при постковидных когнитивных нарушениях на первый план выходят расстройства исполнительных функций, подобные эффекты препарата могут быть крайне полезными.

Еще одно свойство холина альфосцерата (препарат Церетон®) – усиление синтеза фосфатидилхолина – основного компонента фосфолипидного комплекса нейрональных мембран. Благодаря этому мембраны восстанавливают свою эластичность, нормализуется функционирование рецепторного аппарата, что позволяет говорить о восстановлении интегративной деятельности мозга и нейропластическом эффекте [57].

Холина альфосцерат также демонстрирует нейропротективный эффект, связанный с положительным влиянием на состояние микроциркуляции и гематоэнцефалического барьера [58]. Это особенно важно у пациентов с постковидными нарушениями с учетом дисфункции эндотелия и повреждения гематоэнцефалического барьера при COVID-19.

Несомненным преимуществом холина альфосцерата считается его хорошая переносимость и высокий профиль безопасности, что подтверждено результатами многочисленных исследований применения препарата как в госпитальной, так и в амбулаторной практике [59].

Показания к назначению препарата Церетон® включают первичные и вторичные когнитивные нарушения у пожилых, характеризующиеся нарушением памяти, снижением мотивации, инициативности и концентрации внимания. Препарат Церетон® целесообразен для применения как у молодых пациентов с постковидными когнитивными нарушениями, так и у более возрастных, в том числе при наличии у них коморбидной цереброваскулярной патологии [60].

■ ■ ■

Влияние SARS-CoV-2 на когнитивную деятельность является серьезной проблемой как у пожилых, так и у молодых пациентов. Только своевременная диагностика и современная патогенетическая терапия способны существенно снизить риск развития тяжелых когнитивных расстройств в дальнейшем. В связи с этим всем пациентам, перенесшим коронавирусную инфекцию, необходимо проводить тщательный динамический мониторинг когнитивного функционирования и назначать патогенетическую терапию для коррекции когнитивных нарушений при их наличии. *

Литература

1. World Health Organization. 11 march 2020 // www.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19.
2. Boutoleau-Brettonniere C., Pouclet-Courtemanche H., Gillet A., et al. The effects of confinement on neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease during the COVID-19 crisis. *J. Alzheimers Dis.* 2020; 76 (1): 41–47.
3. Hugon J., Msika E.F., Queneau M., et al. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *J. Neurol.* 2021; 269 (1): 44–46.
4. Xu K., Cai H., Shen Y., et al. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. *Univ. Med. Sci.* 2020; 49 (2): 147–157.
5. Pleasure S.J., Green A.J., Josephson S.A. The spectrum of neurologic disease in the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic infection: neurologists move to the frontlines. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (6): 679–680.
6. Liu K., Pan M., Xiao Z., Xu X. Neurological manifestations of the coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic 2019–2020. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020; 91 (6): 669–670.
7. Ogier M., Andéol G., Sagui E., Dal Bo G. How to detect and track chronic neurologic sequelae of COVID-19? Use of auditory brainstem responses and neuroimaging for long-term patient follow-up. *Brain Behav. Immun. Health.* 2020; 5: 100081.
8. Bridwell R., Long B., Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* 2020; 38 (7): 1549.e3–1549.e7.
9. Tsai S.T., Lu M.K., San S., et al. The neurologic manifestations of coronavirus disease 2019 pandemic: a systemic review. *Front. Neurol.* 2020; 11: 498.



10. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., et al. More than long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 16144.
11. Боголепова А.Н., Осинковская Н.А., Коваленко Е.А., Махнович Е.В. Возможные подходы к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021; 13 (4): 88–93.
12. Goërtz Y.M.J., van Herck M., Delbressine J.M., et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020; 6 (4): 00542–02020.
13. Zanin L., Saraceno G., Panciani P.P., et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochirurgica (Wien).* 2020; 162 (3): 1491–1494.
14. Mao L., Wang M., Chen S., et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study // www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20026500v1.
15. Sasannejad C., Ely E.W., Lahiri S. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Crit. Care.* 2019; 23 (1): 352.
16. Heneka M.T., Golenbock D., Latz E., et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res. Ther.* 2020; 12 (1): 69.
17. Zubair A.S., McAlpine L.S., Gardin T., et al. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (8): 1018–1027.
18. Reichard R.R., Kashani K.B., Boire N.A., et al. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol.* 2020; 140 (1): 1–6.
19. Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T., et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (6): 590–592.
20. Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutierrez-Ocampo E., et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020; 34: 101623.
21. Herridge M.S., Moss M., Hough C.L., et al. Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med.* 2016; 42 (5): 725–738.
22. Wilcox M.E., Brummel N.E., Archer K., et al. Cognitive dysfunction in ICU patients: risk factors, predictors, and rehabilitation interventions. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (9 Suppl 1): S81–S98.
23. Hopkins R.O., Weaver L.K., Pope D., et al. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (1): 50–56.
24. Hopkins R.O., Weaver L.K., Collingridge D., et al. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (4): 340–347.
25. Varatharaj A., Thomas N., Ellul M.A., et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7 (10): 875–882.
26. Pinna P., Grewal P., Hall J.P., et al. Neurological manifestations and COVID-19: experiences from a tertiary care center at the frontline. *J. Neurol. Sci.* 2020; 415: 116969.
27. Helms J., Kremer S., Merdji H. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (23): 2268–2270.
28. Chaumont H., San-Galli A., Martino F., et al. Mixed central and peripheral nervous system disorders in severe SARS-CoV-2 infection. *J. Neurol.* 2020; 267 (11): 3121–3127.
29. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7 (7): 611–627.
30. Alonso-Lana S., Marquie M., Ruiz A., Boada M. Cognitive and neuropsychiatric manifestations of COVID-19 and effects on elderly individuals with dementia. *Front. Aging. Neurosci.* 2020; 12: 588872.
31. Yang Y., Shen C., Li J., et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (1): 119–127.e4.
32. Chen G., Wu D., Guo W., et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* 2020; 130 (5): 2620–2629.
33. Rhie S.J., Jung E.Y., Shim I. The role of neuroinflammation on pathogenesis of affective disorders. *J. Exerc. Rehabil.* 2020; 16: 2–9.
34. Hosseini S., Wilk E., Michaelsen-Preusse K., et al. Long-term neuroinflammation induced by influenza a virus infection and the impact on hippocampal neuron morphology and function. *J. Neurosci.* 2018; 38 (12): 3060–3080.
35. Мартынов М.Ю., Боголепова А.Н., Ясаманова А.Н. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 и когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021; 121 (6): 93–99.
36. Kollias A., Kyriakoulis K.G., Dimakakos E., et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br. J. Haematol.* 2020; 189 (5): 846–847.
37. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M., et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit. Care Resusc.* 2020; 22 (2): 95–97.
38. Hampshire A., Trender W., Chamberlain S.R., et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 relative to controls: an N = 84,285 online study. *medRxiv.* 2020.



39. Woo M.S., Malsy J., Pöttgen J., et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun.* 2020; 2 (2): fcaa205.
40. Zhou H., Lu S., Chen J., et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J. Psychiatr. Res.* 2020; 129: 98–102.
41. Del Brutto O.H., Wu S., Mera R.M., et al. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: a longitudinal prospective study nested to a population cohort. *Eur. J. Neurol.* 2021; 28 (10): 3245–3253.
42. Amalakanti S., Arepalli K.V.R., Jillella J.P. Cognitive assessment in asymptomatic COVID-19 subjects. *Virusdisease.* 2021; 8 (23): 1–4.
43. Jaywant A., Vanderlind W.M., Alexopoulos G.S., et al. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology.* 2021; 46 (13): 2235–2240.
44. Jaywant A., Vanderlind W.M., Alexopoulos G.S., et al. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients respiratory assistance in the subacute phase: a COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS One.* 2021; 16 (2): e0246590.
45. Alemanno F., Houdayer E., Parma A., et al. COVID-19 cognitive deficits after nervous system disorders in severe SARS-CoV-2 infection. *J. Neurol.* 2020; 267 (11): 3121–3127.
46. Jackson J.C., Hopkins R.O., Miller R.R., et al. Acute respiratory distress syndrome, sepsis, and cognitive decline: a review and case study. *South. Med. J.* 2009; 102 (11): 1150–1157.
47. Mazza M.G., Palladini M., De Lorenzo R., et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav. Immun.* 2021; 94: 138–147.
48. Семенов В.А., Груздев Д.О., Речкин В.Н. и др. Расстройства когнитивной сферы у молодых лиц после перенесенного COVID-19. *Медицина и фармакология.* 2022; 1 (84).
49. Liu Y.H., Wang Y.R., Wang Q.H., et al. Post-infection cognitive impairments in a cohort of elderly patients with COVID-19. *Mol. Neurodegeneration.* 2021; 16 (1): 48.
50. Kumar S., Veldhuis A., Malhotra T. Neuropsychiatric and cognitive sequelae of COVID-19. *Front. Psychol.* 2021; 12: 577529.
51. Miskowiak K.W., Johnsen S., Sattler S.M., et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: pattern, severity and association with illness variables. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2021; 46: 39–48.
52. Montalvan V., Lee J., Bueso T., et al. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: a systematic review. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020; 194: 105921.
53. Colucci L., Bosco M., Ziello A.R., et al. Effectiveness of nootropic drugs with cholinergic activity in treatment of cognitive deficit: a review. *J. Exp. Pharmacol.* 2012; 4: 163–172.
54. Traini E., Bramanti V., Amenta F. Choline alfoscerate (alpha-glycerol-phosphoryl-choline) an old choline-containing phospholipid with a still interesting profile as cognition enhancing agent. *Curr. Alzheimer Res.* 2013; 10 (10): 1070–1079.
55. Tayebati S.K., Tomassoni D., Nwankwo I.E., et al. Modulation of monoaminergic transporters by choline-containing phospholipids in rat brain. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2013; 12 (1): 94–103.
56. Tamura Y., Takata K., Matsubara K., Kataoka Y. Alpha-glycerolphosphorylcholine increases motivation in healthy volunteers: a single-blind, randomized, placebo-controlled human study. *Nutrients.* 2021; 13 (6): 2091.
57. Everitt B.J., Robbins T.W. Central cholinergic systems and cognition. *Annu. Rev. Psychol.* 1997; 48: 649–684.
58. Tayebati S.K., Amenta F., Tomassoni D. Cerebrovascular and blood-brain barrier morphology in spontaneously hypertensive rats: effect of treatment with choline alfoscerate. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2015; 14 (3): 421–429.
59. Шишкова В.Н. Алгоритм выбора терапии когнитивных нарушений в современной клинической практике. *Нервные болезни.* 2021; 4: 30–34.
60. Соколова Л.П., Соловьева Э.Ю. Этиопатогенетическая гетерогенность и направления терапии при постковидных когнитивных нарушениях. *Неврология.* 2021; 10 (84): 1–4.

Cognitive Impairment After COVID-19: Long-Term Consequences

A.N. Bogolepova, PhD, Prof.^{1,2}, Ye.A. Kovalenko, PhD^{1,2}, Ye.V. Makhnovich, PhD^{1,2}, N.A. Osinovskaya²

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

² Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies

Contact person: Nina A. Osinovskaya, 4246290@mail.ru

Coronavirus SARS-CoV-2 and the coronavirus disease (COVID-19) it causes are a significant problem in modern world medicine. COVID-19 contributes to the development of the so-called post-COVID syndrome, the most common symptoms of which are cognitive impairment (CI). These symptoms may persist for many months after the acute infectious stage of the disease has been resolved, making it difficult for the patient to fully recover.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, post-COVID syndrome, cognitive impairment

Церетон®

КОГНИТИВ ВКЛЮЧАЕТ

ON



Церетон® направлен на восстановление и поддержку функций головного мозга на всех стадиях ишемии



Полиmodalное действие

способствует

- восстановлению поврежденных клеточных мембран¹
- улучшению холинэргической передачи¹
- улучшению мозгового кровотока¹

Восстановление и поддержка

- когнитивных^{2,3}
- двигательных^{2,4,5}
- эмоциональных функций^{2,3}

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Церетон® от 27.01.2021
2. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С. Применение холина альфосцерата у больных с постинсультными когнитивными нарушениями. Трудный пациент. 2011; 9(1): 27-30
3. Barbagallo S.G. et al. Alpha-glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. Ann NY Acad. Sci. 1994; 717: 253-269.
4. Parnetti L. et al. Alpha Glyceryl-Phosphorylcholine in dementia. Drugs Aging. 1993; 3 (2): 159-164.
5. Parnetti L. et al. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. Mech Ageing Dev. 2001; 122 (16): 2041-2055.



ЗАО «ФармФирма «Сотекс» Москва, Каширское ш., д. 22 корп. 4, стр. 7, тел.: (495) 231-15-12; email: info@sotex.ru

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников



Консервативная терапия черепно-мозговой травмы

Л.П. Соколова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Любовь Петровна Соколова, lsocolova@yandex.ru

Для цитирования: Соколова Л.П. Консервативная терапия черепно-мозговой травмы. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (26): 32–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-26-32-38

В статье обсуждаются вопросы диагностики и консервативного лечения черепно-мозговой травмы (ЧМТ) на всех ее этапах. Приводится классификация ЧМТ по тяжести состояния и опасности инфицирования внутричерепного содержимого, описываются периоды травматической болезни, механизмы повреждения мозга, осложнения в остром и промежуточном периодах, возможные отдаленные последствия ЧМТ. Рассматриваются направления терапии для предупреждения вторичных повреждений мозга, профилактики формирования осложнений и отдаленных последствий.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, классификация, консервативная терапия

Классификация черепно-мозговой травмы

Согласно классификации А.Н. Коновалова и соавт. 1992 г., выделяют следующие клинические формы черепно-мозговой травмы (ЧМТ):

- сотрясение головного мозга – ушиб головного мозга:
 - ✓ легкой степени тяжести;
 - ✓ средней степени тяжести;
 - ✓ тяжелой степени;
- диффузное аксональное повреждение мозга – сдавление:
 - ✓ мозга (на фоне ушиба мозга);
 - ✓ головы (без ушиба головного мозга) [1].

Выделяют три степени тяжести ЧМТ:

- 1) легкую (сотрясение и ушиб мозга легкой степени);
- 2) среднюю (ушиб мозга средней степени);
- 3) тяжелую (ушиб мозга тяжелой степени и сдавление мозга) (рисунок) [1].

Разные степени тяжести ЧМТ характеризуются определенными клиническими признаками (таблица) [2, 3].

Клиническая картина при ЧМТ средней и тяжелой степени, как правило, характеризуется повреждением головного мозга вследствие прямого удара, противоудара и гидравлического удара, отеком, набуханием головного мозга, внутричерепной гипертензией, возможной дислокацией и вклиниванием ствола головного мозга.

В случае ЧМТ легкой степени грубого патоморфологического субстрата при нейровизуализационном исследовании не обнаруживается. Однако диффузное аксональное повреждение вследствие линейного или вращательного ускорения, приводящего к смещению больших полушарий относительно жестко фиксированного ствола и соответственно натяжению и скручиванию длинных аксонов в глубине белого вещества полушарий, мозолистом теле и стволе [4], обуславливает собой тонкого сбалансированного механизма деятельности высшего интегративного органа – головного мозга. Нарушаются ассоциативные связи. В основе повреждающего воздействия при ЧМТ легкой степени лежит асинапсия – результат воздействия инерционного и ударного ускорения на нейросети [5]. Нарушение коллоидного равновесия в нервных клетках приводит к набуханию синапсов и блокаде импульсации (охранительное торможение) [6].

По опасности инфицирования внутричерепного содержимого ЧМТ подразделяют на закрытую и открытую. Под закрытой ЧМТ понимают повреждения, при которых отсутствуют нарушения кожных покровов головы или имеются ранения мягких тканей без повреждения апоневроза. Переломы костей свода черепа, не сопровождающиеся ранением прилегающих мягких тканей или апоневроза, относят также к закрытым повреждениям черепа. Об открытой



ЧМТ говорят в тех случаях, когда имеют место раны мягких покровов головы с повреждением апоневроза или переломом основания черепа, кровотечения или ликворея (назальная или ушная). В свою очередь открытые ЧМТ подразделяют на непроникающие (при сохранении целостности твердой мозговой оболочки) и проникающие (при нарушении целостности твердой мозговой оболочки).

Периоды ЧМТ

В настоящее время выделяют три периода ЧМТ (травматической болезни головного мозга) – острый, промежуточный, отдаленный [7].

Острый период ЧМТ определяется взаимодействием травматического субстрата, реакций повреждения и реакций защиты и исчисляется временным промежутком от момента повреждающего воздействия механической энергии до стабилизации на том или ином уровне нарушенных общемозговых и общеорганизменных функций либо смерти пострадавшего. Продолжительность острого периода – от двух до десяти недель в зависимости от клинической формы ЧМТ.

Промежуточный период характеризуется рассасыванием и организацией участков повреждений и развертыванием компенсаторно-приспособительных процессов до полного или частичного восстановления или устойчивой компенсации нарушенных функций. Продолжительность промежуточного периода при нетяжелой ЧМТ – до шести месяцев, при тяжелой – до года.

Отдаленный период связывают с завершением или сосуществованием дегенеративных и репаративных процессов. Продолжительность периода при клини-

ческом выздоровлении – до двух-трех лет, при прогрессирующем течении не ограничена.

Острый период

Клинический синдромокомплекс ЧМТ определяется характером первичного повреждения мозга и развивающимися вторичными повреждениями.

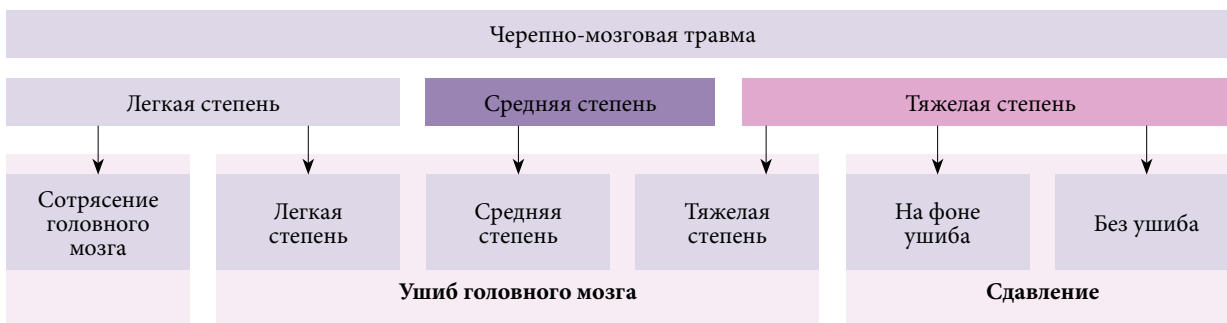
К первичным повреждениям относятся:

- повреждения (переломы) свода черепа и лицевой части скелета;
- кровоизлияния (гематомы): эпи- и субдуральные, субарахноидальные, внутримозговые;
- церебральные контузии с кровоизлияниями и без них;
- диффузное аксональное повреждение волокон белого вещества мозга;
- повреждение экстра- и интракраниальных сосудов;
- сопутствующие травмы позвоночника.

Вторичные повреждения:

- отек мозга;
- гипоксия и гипотензия (как следствие, вторичная ишемия мозга);
- тромбозы;
- гипергликемия;
- гипертермия (лихорадка) с дальнейшим нарастанием отека мозга;
- ацидоз;
- повышенное высвобождение глутамата;
- вазоспазм.

Осложнениями ЧМТ считаются церебральная ишемия, инфекции, эпилептички, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, полиневропатии и миопатии критических состояний.



Степени тяжести ЧМТ

Клинические критерии тяжести черепно-мозговой травмы

Признак	ЧМТ легкой степени (сотрясение и ушиб легкой степени)	ЧМТ средней степени (ушиб средней степени)	ЧМТ тяжелой степени (ушиб тяжелой степени, сдавление головного мозга)
Продолжительность утраты сознания	До 30 минут	До одного часа	Свыше одного часа
Оценка по шкале комы Глазго, балл	13–15	9–12	3–8
Состояние сознания при первичном осмотре	Ясное или оглушение	Оглушение, сопор	Кома
Посттравматическая амнезия	До одного часа	До 24 часов	Свыше 24 часов
Другие возможные проявления	Линейный перелом свода черепа	Перелом свода, основания черепа, субарахноидальное кровоизлияние	Стволовые, диэнцефальные симптомы, эпилептический припадок



Терапия в остром периоде направлена на предупреждение вторичных повреждений и осложнений ЧМТ. Терапия внутричерепной гипертензии (отека мозга) позволяет предотвратить вторичное повреждение паренхимы мозга. Следует избегать факторов, способствующих повышению внутричерепного давления (ВЧД). Речь, в частности, идет о кашле, срыгивании, чрезмерных переворачиваниях при перекладывании и транспортировке, холодовой дрожи. К повышению ВЧД могут приводить боль и стресс [8]. В таких случаях целесообразно выполнять адекватное обезболивание, седацию. В остром периоде не следует применять гипоосмолярные растворы. Назначают препараты, снижающие ВЧД: маннитол 20%, гипертонический раствор натрия хлорида 7,5%, глицерин.

При ЧМТ не стоит применять кортизон («препарат последней надежды») [9]. Нежелательно назначение цереброваскулярных препаратов, увеличивающих приток артериальной крови в полость черепа. Показано назначение веноotonических препаратов.

Во избежание вторичной ишемии мозга проводятся мероприятия, предупреждающие гипоксию, гипотензию. По мнению ряда экспертов, при ЧМТ не следует использовать магний, нимодипин [9].

В целях профилактики гипертермии необходимо снижать температуру тела. Для этого применяют физические методы (обтирание, холодовые компрессы, лечебная гипотермия) [10] и вводят антипиретики.

Для профилактики гипергликемии пациентам с ЧМТ обычно проводят коррекцию гипергликемии с помощью инсулинотерапии [11].

Лечебная физкультура и пассивные движения конечностей, ношение компрессионного трикотажа показаны в целях профилактики тромбоза.

Профилактика инфекций предполагает проведение антибиотикотерапии у всех пациентов с открытой ЧМТ. Сказанное в первую очередь касается пациентов с рино- и отоликвореей.

Противосудорожная терапия (ранние припадки отмечаются у 20% пациентов) целесообразна при ранних судорожных приступах (в течение первой недели ЧМТ) и критическом состоянии. Назначают карбамазепин, вальпроевую кислоту на короткий период с последующим постепенным снижением дозы и полной отменой препарата. После позднего приступа (спустя неделю) риск повторных эпилептических приступов значительно возрастает, поэтому проводится длительная противоэпилептическая терапия [12].

Терапии боли предусматривает использование неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), миорелаксантов.

Полиневропатия, или миопатия критических состояний, проявляется генерализованной атрофией мышц и выраженными дистальными вялыми парезами тяжелой степени. Подобное состояние обусловлено аксональным повреждением, как правило, моторных

нервных волокон на фоне денервации мышц. При развитии полиневропатии/миопатии критических состояний в дальнейшем в 2–7 раз усложняется отлучение пациента от системы жизнеобеспечения (например, аппарата искусственной вентиляции легких). Кроме того, замедляется и усложняется мобилизация пациента, восстановление двигательных функций.

Промежуточный и отдаленный периоды

В промежуточном и отдаленном периодах ЧМТ могут наблюдаться патологические синдромы.

Синдром вегетативной дисфункции характеризуется нестабильным артериальным давлением, синусовой тахикардией, ангиоспазмами (церебральными, кардиальными, периферическими), нарушениями терморегуляции (субфебрилитетом, термоасимметрией), обменно-эндокринными нарушениями (дистиреозом, гипоамеореей, импотенцией, изменениями углеводного, водно-солевого и жирового обменов). В рамках вегетативной недостаточности и в отдаленном периоде ЧМТ могут развиваться тромбоз глубоких вен нижних конечностей и полиневропатия критических состояний.

Посттравматический астенический синдром (АС). Выделяют простой и сложный типы АС, в каждом типе – гипостенический и гиперстенический. Чаще встречается простая астения в виде повышенной психической и физической истощаемости с резким снижением умственной деятельности, нарушением сна. Для купирования посттравматического АС назначают энерготропные (например, левокарнитин), метаболомные препараты, витамины.

Посттравматические ликвородинамические нарушения развиваются в более чем трети случаев ЧМТ, наблюдаются в виде не только ликворной гипертензии (гиперсекреторной или гипорезорбтивной, обычно вследствие поражения пахионовых грануляций белком или детритом), но и ликворной гипотензии (из-за нарушения ликворопродукции, целостности оболочек головного мозга, на фоне ликвореи, а также длительного неадекватного использования дегидратирующих препаратов).

Церебрально-очаговый синдром, развивающийся преимущественно у больных, перенесших тяжелую ЧМТ, клинически проявляется различными нарушениями высших корковых функций, расстройствами движений и чувствительности, поражением черепных нервов. В большинстве случаев имеет место регрессивный тип течения, а клиническая симптоматика определяется локализацией и величиной очага деструкции мозговой ткани.

Психозомоциональные (эмоционально-личностные) расстройства. В данном аспекте особое значение имеют посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), распространенность которого достигает 8% всех ЧМТ, острое и хроническое расстройство адаптации и др.



ПТСР возникает в результате психологической травмы, исключительно неблагоприятного события или нежелательной перемены в жизни. У пациента после ЧМТ формируется избегание стимулов, ассоциируемых с перенесенной травмой. Беспокоят эпизоды повторяющихся переживаний травмирующего события в навязчивых воспоминаниях на фоне возможного оцепенения, эмоциональной заторможенности, эмоциональной анестезии, отчужденности. Могут наблюдаться усиление возбудимости (нарушения сна, концентрации внимания, раздражительность, стартл-реакция), избегание действий и ситуаций, напоминающих о травме. В рамках ПТСР имеют место идеи и попытки суицида.

Продолжительность ПТСР превышает 3–6 месяцев. Не исключено и хроническое течение, которое затягивается на многие годы с переходом в устойчивое изменение личности, нарушение социальной адаптации. Возможен латентный период дебюта проявлений (до нескольких месяцев). В DSM-IV выделены три типа ПТСР: острый (менее трех месяцев), хронический, отставленный (симптомы становятся очевидными спустя шесть и более месяцев после травмы).

Когнитивное снижение. ЧМТ особенно опасны для пациентов молодого возраста и детей. Имеются данные, демонстрирующие отставание в развитии, обучении у пациентов, перенесших ЧМТ. Когнитивное снижение нередко развивается в рамках отдаленных последствий ЧМТ. Это обусловлено тем, что в результате травмы не только развивается первичное повреждение мозговой ткани, отек мозга, но и нарастает оксидативный стресс, провоцируется нейронное воспаление, которое в свою очередь способно провоцировать и элиминировать детрит из очага травмы на неповрежденную мозговую ткань [13]. Кроме того, длительное персистирующее воспаление может спровоцировать нейродегенеративные процессы и отложение тау-протеина [9]. Длительное нарушение сознания при ЧМТ коррелирует с вероятностью отложения телец Леви, развития синдрома и болезни Паркинсона [14]. Вероятно, причиной увеличения риска нейродегенеративных процессов в отдаленном периоде ЧМТ (даже легкой степени) служит дисфункция глимфатической системы головного мозга.

Отдельно описывается так называемый *посттравматический коммоционный синдром*, или *посткоммоционный синдром* (ПКС), – интегративный синдромокомплекс, включающий не только эмоционально-личностные, но и вегетативные расстройства, когнитивное снижение. ПКС часто развивается даже при легкой ЧМТ в случае недостаточного соблюдения режима и неадекватной терапии, существенно снижает качество жизни пациента и ухудшает прогноз выздоровления.

Бытует мнение, что клиническая картина ПКС обусловлена исключительно эмоциональным потрясением во время ЧМТ (нередко легкая ЧМТ

происходит в результате насилия), обидой, ятрогенными и стрессогенными последствиями. Пациентов с ПКС «подозревают» в рентных установках. Безусловно, психоэмоциональный фактор играет серьезную роль, особенно на фоне предрасположенных факторов и имевших место до травмы тревожно-фобических и депрессивных расстройств. Однако считать, что клиническая картина ПКС обусловлена только функциональными (психоэмоциональными) факторами, ошибочно и чревато осложнениями, в частности в виде утраты эффективной трудоспособности.

ПКС клинически проявляется головной болью, как правило напряженного типа, раздражительностью, снижением стрессоустойчивости, утомляемостью, нарушением сна. Нередко имеют место и психовегетативные расстройства как перманентного, так и пароксизмального характера.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра четко очерчены клинические признаки, необходимые для верификации ПКС:

- 1) анамнестические сведения о травме головы с потерей сознания перед развитием симптоматики в период до четырех недель;
- 2) минимум три признака из перечисленных ниже:
 - ✓ жалобы на неприятные ощущения, такие как головная боль, головокружение, общее недомогание и повышенная утомляемость или непереносимость шума;
 - ✓ эмоциональные изменения, в частности раздражительность, эмоциональная лабильность, некоторая степень депрессии и/или тревоги;
 - ✓ субъективные жалобы на трудности сосредоточения внимания при умственных нагрузках, а также на нарушение памяти;
 - ✓ бессонница;
 - ✓ снижение толерантности к алкоголю;
 - ✓ озабоченность указанными симптомами и страх хронического поражения мозга до степени ипохондрических сверхценных идей и принятия роли больного.

Для дифференциального диагноза ПКС с другими заболеваниями (депрессия, мигрень, цервикогенная патология) предлагают проведение физической нагрузки (например, тредмил-тест). Если физическая нагрузка не меняет состояние или приносит облегчение, значит, стоит искать альтернативное заболевание. Если на фоне физической нагрузки самочувствие ухудшается, значит, это ПКС [15].

Психоорганический синдром (ПОС). ПОС формируется у большинства больных, перенесших тяжелую ЧМТ, но нередко наблюдается и при легкой ЧМТ. К синдромам пограничного уровня относят астеноневротический, ипохондрический, обсессивно-фобический (страх навязчивые мысли, действия), к синдромам субпсихотического уровня – гипоманиакальный, депрессивный, паранойяльный синдром, дезинтеграцию сознания – корсаковский синдром и глобальную амнезию, синдромы выпадения – дисмнестический синдром, аспонтанность, агнозии.



Посттравматическая эпилепсия (ПЭ) развивается в 5–15% случаев ЧМТ. Чаще приступы ПЭ начинаются в первый год от момента ЧМТ. Встречаются простые и сложные, а также вторично генерализованные тонико-клонические приступы. При ПЭ отмечаются сопутствующие психотические расстройства в виде дисфорий – периодически возникающих аффективных нарушений, раздражительности, злости, агрессии.

У пациентов, перенесших ЧМТ, регистрируются *эндокринологические осложнения*:

- недостаточность передней доли гипофиза определяется у 30–70% пациентов после ЧМТ;
- дефицит гормона роста проявляется ухудшением умственной работоспособности и концентрации внимания, излишними жировыми отложениями в области живота и брюшной полости, уменьшением мышечной массы;
- дефицит тиреотропного гормона ассоциируется с личностными изменениями, аспонтанностью, депрессией, усталостью, непереносимостью холода, брадикардией, увеличением веса, сухостью кожных покровов;
- дефицит фолликулостимулирующего гормона/лютеинизирующего гормона приводит к бесплодию, уменьшению либидо/потенции, олиго-/аменорее, атрофии молочных желез, уменьшению оволосения в подмышечной и лобковой областях, бледности кожных покровов;
- дефицит адренокортикотропного гормона провоцирует депрессию, слабость, страх, потерю веса, гипогликемию, бледность кожных покровов, склонность к тошноте и рвоте в стрессовых ситуациях.

Учитывая высокий риск развития после ЧМТ гормональной недостаточности, необходимо всех пациентов направлять на консультацию эндокринолога и соответствующее эндокринологическое обследование.

После ЧМТ часто имеют место *сочетанные повреждения*, в том числе последствия цервикальной «хлыстовой» травмы [16].

Терапия ЧМТ в амбулаторной практике

В поликлинических условиях проводится терапия острого и промежуточного периодов легкой ЧМТ, а также курируются пациенты в отдаленном периоде ЧМТ любой степени тяжести.

Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации нейрохирургов России (2016), при легкой ЧМТ в остром и промежуточном (подостром) периодах применяют обезболивающие (НПВП), гидратационные (Диакارب 250 мг один раз в день утром в течение пяти дней), противорвотные (например, метоклопрамид 10–20 мг/сут при необходимости); седативные (в частности, аминафенилмасляная кислота 750 мг/сут при необходимости), снотворные препараты [13]. Целесообразно также использование антихолинэстеразных препаратов в промежуточном периоде легкой ЧМТ (ипидак-

рин 20 мг три раза в день три-четыре недели) для профилактики и лечения ПКС. Важна коррекция эмоционально-личностных расстройств и нарушений сна.

Нейрометаболическую терапию назначают в любом периоде легкой ЧМТ, промежуточном (подостром) и отдаленном периодах ЧМТ средней и тяжелой степени. Применяют антиоксиданты, антигипоксанты, нейротрофические и ноотропные препараты (при ЧМТ следует выбирать ГАМКергические ноотропы, препараты холина альфосцерата).

Нейрометаболическая терапия направлена на активизацию восстановительных, репаративных процессов мозговой ткани, нейропластичности, нейрогенеза, а также на торможение вторичных деструктивных процессов в мозге. С этой точки зрения весьма перспективным представляется отечественный препарат Целлекс. Препарат производится из мозговой ткани эмбрионов свиней, находящихся на ранней стадии гестации, что определяет хорошую переносимость препарата, минимизацию побочных эффектов и аллергических реакций.

Целлекс представляет собой тканеспецифический высокомолекулярный белково-полипептидный комплекс с массой протеинов от 10 до 250 кДа и выраженным нейропротективным и нейрорепаративным действием. Эффекты Целлкса, обусловленные нормализацией белкового синтеза, восстановлением баланса нейротрансмиттеров, в частности возбуждающих аминокислот, реализуются за счет активации процессов синаптогенеза, восстановления сигналов аутофагии, нормализации тканевой иммунорегуляции, угнетения иммуногенной цитотоксичности макрофагов [17].

Целлекс содержит свыше 1200 сигнальных белков и регуляторных пептидов, включая факторы роста и дифференцировки нервных клеток и сосудов, оказывает как первичное, так и вторичное нейропротективное действие [18]. Первичное нейропротективное действие обусловлено регуляцией нейромедиации с торможением возбуждающих нейротрансмиттеров, прерыванием процесса апоптоза, уменьшением очага некроза мозговой ткани. Вторичное нейропротективное действие связано с регуляцией сигналов каспаз-зависимого и метаболического каскадов апоптоза, восстановлением энергетического метаболизма, белкового и нуклеотидного синтеза в условиях мозговой катастрофы, улучшением тканевой иммунорегуляции с торможением иммуногенной цитотоксичности макрофагов, активацией аутофагии (убиквитин-шаперонового каскада клиренса поврежденных молекул).

Кроме того, Целлекс оказывает нейрорепаративное действие, стимулируя миграцию стволовых клеток мозга и нейробластов к очагу повреждения, восстанавливая тем самым регенеративный потенциал клеток, активизируя процессы нейропластичности и синаптогенеза жизнеспособных нейронов [19].



Врачебной аудитории препарат Целлекс широко известен как препарат, эффективный при восстановлении утраченных или поврежденных функций после мозговых катастроф. Описано позитивное влияние препарата на восстановление когнитивных и речевых нарушений [20], двигательных функций [19], а также при дисфагии [21].

В российском многоцентровом сравнительном открытом клиническом исследовании оценивали эффективность Целлекса у пациентов в возрасте от 35 до 80 лет с ишемическим (82% пациентов) и геморрагическим (18% пациентов) инсультом. В результате четырехнедельной терапии среди 166 пациентов, завершивших исследование, в группе больных, получавших Целлекс, отмечалось достоверное улучшение исходов с регрессом двигательных, зрительных, речевых и чувствительных расстройств [22].

Использование препарата Целлекс (1 мл подкожно десять дней) в рамках комплексной реабилитации пациентов после мозговой катастрофы ассоциируется со значимым увеличением показателей восстановления неврологических функций (по индексу Бартел, шкале Линдмарка и Скандинавской шкале), уровня социально-бытовой адаптации (по шкале самооценки бытовых возможностей повседневной жизни Мертон и Саттон), а также нормализацией психоэмоционального состояния (по опроснику Бека и шкале самооценки депрессии Уэйкфилда) [23].

В многочисленных клинических исследованиях доказана эффективность препарата у больных с острым нарушением мозгового кровообращения в остром, подостром и восстановительном периодах. Показана его эффективность у пациентов в критическом состоянии при энцефалопатиях различного генеза (постгипоксической, дисметаболической, токсической) [24]. Целлекс демонстрирует хорошие результаты в активизации репаративных процессов, профилактике когнитивных и аффективных расстройств у пациентов, перенесших ЧМТ.

Учитывая определенную универсальность патологических процессов в мозге при острых нарушениях мозгового кровообращения и ЧМТ (наличие очага некроза, зоны возможной пластичности мозга, вторичной зоны замены утраченных функций, активизация «зеркальной» зоны в противоположном полушарии, активизация возбуждающих нейротрансмиттеров, распространение нейровоспаления, инициация апоптоза и др.), можно утверждать, что

препарат с доказанной нейропротективной и нейро-репаративной активностью эффективен при восстановлении утраченных функций мозга как при остром нарушении мозгового кровообращения, так и при ЧМТ.

В 2016 г. завершилось исследование с участием 90 пациентов, перенесших острую ЧМТ. Они получали Целлекс 1,0 подкожно в течение десяти дней. Состояние когнитивных функций (Краткая шкала оценки психического статуса, МоСА-тест), выраженность депрессии (госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS), характер ночного сна и степень независимости в повседневной жизни (индекс Бартел) оценивали до начала лечения, непосредственно после его окончания, через четыре и восемь недель после его окончания. На фоне применения препарата отмечались улучшение когнитивных функций, в частности способности к запоминанию и пространственно-зрительных функций, уменьшение значения индекса Бартел, регресс диссомнических нарушений. Положительный эффект регистрировался начиная с четвертой недели терапии, нарастал и достигал максимума к восьмой неделе лечения [25].

Заключение

Черепно-мозговые травмы представляют угрозу для жизни пациента. Кроме того, ЧМТ, в том числе легкой степени, опасны осложнениями и отдаленными последствиями, которые значительно снижают качество жизни, ограничивают трудоспособность и социальную адаптацию, способствуют инвалидизации.

С учетом того что первичная профилактика ЧМТ невозможна, крайне актуально грамотное лечение пациента в остром, промежуточном (подостром) и отдаленном периодах травмы. Важно адекватно оценивать тяжесть состояния больного, грамотно выстраивать терапевтическую тактику. Это позволит предупредить развитие вторичного повреждения мозга, избежать осложнений и отдаленных последствий.

Использование современных нейрометаболических препаратов (Целлекс), улучшающих нейропластичность и нейрорегенераторные возможности мозга, восстановление поврежденных функций мозга и обладающих нейромодулирующим и нейропротективным эффектами, позволяет врачам добиваться успеха в нейрореабилитации и минимизировать негативные прогнозы ЧМТ. *

Литература

1. Коновалов А.Н., Васин Н.Я., Лихтерман Л.Б. и др. Клиническая классификация острой черепно-мозговой травмы. Классификация черепно-мозговой травмы. М., 1992; 28–49.
2. Mez J., Stern R.A., McKee A.C. Chronic traumatic encephalopathy: where are we and where are we going? *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2013; 13: 407–418.
3. Левин О.С., Чимагомедова А.Ш. Когнитивные нарушения при черепно-мозговой травме. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2019; 2: 33–43.



- Gennarelli T.A., Thibault L.E., Adams J.H., et al. Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. *Ann. Neurol.* 1982; 12 (6): 564–574.
- Giza C.C., Hovda D.A. The neurometabolic cascade of concussion. *J. Athl. Train.* 2001; 36 (3): 228–235.
- Johnston K.M., McCrory P., Mohtadi N.G., Meeuwisse W. Evidence-based review of sport-related concussion: clinical science. *Clin. J. Sport Med.* 2001; 11 (3): 150–159.
- Лихтерман Л.Б. Классификация черепно-мозговой травмы. Слагаемые диагноза ЧМТ и принципы его построения. *Судебная медицина.* 2015; 4: 34–40.
- Donkin J.J., Vink R. Mechanisms of cerebral edema in traumatic brain injury: therapeutic developments. *Curr. Opin. Neurol.* 2010; 23 (3): 293–299.
- Грабовски А. Неотложная неврология. Клиническое руководство / Пер. с нем. под ред. Ю.В. Алексеенко. М.: Издательство Панфилова, 2016.
- Poldermann K.H. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet.* 2008; 371 (9628): 1955–1969.
- Bilotta F., Caramia R., Cernak I., et al. Intensive insulin therapy after severe traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *Neurocrit. Care.* 2008; 9 (2): 159–166.
- Christensen J., Pedersen M.G., Pedersen C.B., et al. Longterm risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study. *Lancet.* 2009; 373 (9669): 1105–1110.
- Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д. и др. Легкая черепно-мозговая травма. Клинические рекомендации Ассоциации нейрохирургов России. М., 2016.
- Мусалатов Х.А. Хирургия катастроф. Учебник. М.: Медицина, 1998.
- Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Яковлев Е.В. и др. Актуализация эффективной стратификационной терапии пациентов с легкой черепно-мозговой травмой (клиническое исследование). *Consilium Medicum.* 2018; 2: 69–77.
- Федин А.И., Чижевская И.В., Миронова О.П. Диагностика отдаленных последствий цервикальной «хлыстовой» травмы. *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2009; 6: 44–49.
- Федин А.И., Соколова Л.П. Сосудистые когнитивные нарушения. *Неврьюнс.* 2019; 5 (55): 1–19.
- Бельская Г.Н., Соколов М.А., Измайлов И.А. Эффективная нейрорепаарация на первом этапе восстановления больных с ишемическим инсультом. *Ревматология. Неврология.* 2017; 3: 1–4.
- Хасанов Д.Р., Данилова Т.В., Демин Т.В. и др. Влияние препарата целлекс на восстановление двигательных и речевых функций. *Медицинский совет.* 2018; 9: 14–19.
- Коваленко А.В., Сафронова М.Н. Влияние Целлекса на восстановление когнитивных и речевых нарушений в остром периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015; 115 (1): 40–44.
- Назаренко Д.А., Лутченко Е.Н. Опыт применения нейропептидного препарата Целлекс при дисфагии, развившейся вследствие ишемического инсульта в вертебрально-базилярной системе. *Нервные болезни.* 2017; 1: 47–50.
- Пизова Н.В., Соколова М.А., Измайлов И.А. Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения: результаты российского многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014; 5: 22–26.
- Ковальчук В.В., Гусев А.О., Миннуллин Т.И., Нестерин К.В. Реабилитация пациентов после инсульта. Критерии эффективности и факторы успеха: роль физической, нейропсихологической и медикаментозной терапии. *Эффективная фармакотерапия.* 2017; 19: 14–24.
- Прохоров Р.С., Кулигин А.В., Матвеева Е.П., Кочеткова Е.В. Влияние нейропротективной терапии препаратом Целлекс на течение энцефалопатии у больных в критическом состоянии. *Фарматека.* 2016; 9.
- Евзельман М.А., Казаков А.Ю., Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я. Результаты применения Целлекса у больных, перенесших черепно-мозговую травму. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* 2016; 10: 77–84.

Conservative Therapy of Traumatic Brain Injury

L.P. Sokolova, PhD, Prof.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Lyubov P. Sokolova, lsokolova@yandex.ru

The article discusses the issues of diagnosis and conservative treatment of traumatic brain injury (TBI) at all its stages. The classification of TBI according to the severity of the condition and the risk of infection of intracranial contents is given, the periods of traumatic illness, mechanisms of brain damage, complications in the acute and intermediate periods, possible long-term consequences of TBI are described. The directions of therapy for the prevention of secondary brain damage, prevention of complications and long-term consequences are considered.

Key words: traumatic brain injury, classification, conservative therapy

ЦЕЛЛЕКС®

НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ ВОССТАНАВЛИВАЮТСЯ!*



**Что бы назначили Вы,
если бы инсульт случился
с Вашими близкими?**

**ВИДИМАЯ ДИНАМИКА
ВОССТАНОВЛЕНИЯ УЖЕ ЧЕРЕЗ 5 ДНЕЙ***

Патент на изобретение №2428196.
Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 10 сентября 2011 г. Срок действия
патента истекает 01 июля 2030 г.

АО "Фарм-Синтез"
121357, г. Москва, ул. Верейская, д. 29, стр. 134,
тел.: (495) 796-94-33, факс: (495) 796-94-34,
e-mail: info@pharm-sintez.ru

*Инструкция
РУ ЛП-001393 от 20.12.2011
www.pharm-sintez.ru



Новые возможности терапии рассеянного склероза: достижения российской фарминдустрии

По оценке Всемирной организации здравоохранения, важным достижением современной медицины является прогресс в лечении рассеянного склероза (РС) – одного из социально значимых заболеваний нервной системы, приводящего к инвалидизации пациентов в молодом возрасте. Обсуждению вопросов выбора оптимальной терапевтической стратегии лечения РС был посвящен симпозиум АО «Биокад», организованный в рамках Международного конгресса «Рассеянный склероз и другие нейроиммунологические заболевания – 2022».

Особый акцент был сделан на эффективности и безопасности новых препаратов – самПЭГ-ИФН-бета-1а и дивозилимаба в лечении пациентов с РС.

Открывая симпозиум, Евгений Петрович ЕВДОШЕНКО, к.м.н., руководитель Санкт-Петербургского городского центра рассеянного склероза в СПб ГУБЗ «Городская клиническая больница № 1», вице-президент МАВРС (Медицинская ассоциация врачей центров рассеянного склероза), акцентировал внимание его участников на актуальности разработки следующих в классе лекарственных препаратов (препараты next-in-class). Это оригинальные, защищенные патентом лекарственные препараты, действующие на известные биологические мишени, улучшенные или модифицированные по структуре и механизму действия по сравнению с существующими, успешно зарекомендовавшими себя препаратами. Подобное усовершенствование молекул может способствовать улучшению терапевтической эффективности и профиля безопасности, а также повышению приверженности пациентов с РС лечению.

Сопредседатель симпозиума Мария Вафаевна ДАВЫДОВСКАЯ, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, президент МАВРС, подчеркнула актуальные возможности российской фармацевтической компании – АО «Биокад» в производстве широкого спектра востребованных в медицине лекарственных средств, в том числе перспективных препаратов для лечения РС. Не случайно в октябре 2017 г. АО «Биокад» и Департамент здравоохранения г. Москвы заключили первый в России государственный контракт на производство и поставку лекарственных препаратов для лечения больных онкологическими, аутоиммунными и онкогематологическими заболеваниями. В настоящее время в портфеле созданного в 2001 г. АО «Биокад» насчитывается 60 препаратов, 20 из них биологические. Еще свыше 25 препаратов находятся на разных стадиях разработки.

ПИТРС первой линии: незакрытые терапевтические возможности

Как отметила Наталья Агафоновна ТОТОЛЯН, д.м.н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», в настоящее время АО «Биокад» выпускает основные препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), используемые в первой линии (интерферон (ИФН) бета-1а, ИФН-бета-1b,

самПЭГ-ИФН-бета-1а, глатирамера ацетат 40 мг, терифлуноמיד, диметилфумарат, дивозилимаб). В своей презентации эксперт рассмотрела преимущества инновационного препарата самПЭГ-ИФН-бета-1а в лечении пациентов с РС.

самПЭГ-ИФН-бета-1а – оригинальный пегилированный ИФН для внутримышечного введения. Основным отличием самПЭГ-ИФН-бета-1а от препаратов сво-

его класса является конъюгация с молекулой ПЭГ молекулярной массой 30 кДа. Увеличение молекулярной массы ПЭГ приводит к улучшению фармакокинетических характеристик препарата, что выражается в снижении почечного клиренса, увеличении его периода полувыведения и продолжительности действия пегилированного белка на организм. К несомненным преимуществам самПЭГ-ИФН-бета-1а относятся поддержание устойчивых высоких плазменных концентраций, более редкий режим дозирования (один раз в 14 дней),



Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний (МАВРС)

меньшее количество местных нежелательных явлений (НЯ)¹.

В клиническом исследовании II–III фаз (2017–2020 гг.) сравнивали эффективность и безопасность самПЭГ-ИФН-бета-1а 180 и 240 мкг один раз в 14 дней у пациентов с ремиттирующим РС (РС) через год терапии и низкодозный ИФН-бета 30 мкг (НИБ, Авонекс) один раз в неделю внутримышечно¹. Протокол исследования предусматривал промежуточный заслепленный анализ данных после 20 недель исследования с целью доказательства преимущества самПЭГ-ИФН-бета-1а перед плацебо. Основной период лечения составил 52 недели, период последующего расслепленного лечения и наблюдения – 48 недель. Первичной конечной точкой после 52 недель терапии служил показатель «время до развития первого обострения», для которого оценивались гипотезы не меньшей эффективности и преимущества по отношению к НИБ.

В многоцентровое двойное слепое сравнительное плацебо-контролируемое проспективное исследование в параллельных группах с последующей фазой открытого применения самПЭГ-ИФН-бета-1а были включены 399 пациентов с РС в возрасте 18–60 лет из 30 российских клинических центров. Участники исследования были рандомизированы в соотношении 2:2:2:1 в четыре группы: самПЭГ-ИФН-бета-1а 180 мкг один раз в две недели, самПЭГ-ИФН-бета-1а 240 мкг один раз в две недели, НИБ (Авонекс) 30 мкг один раз в неделю и плацебо один раз в неделю.

Профессор Н.А. Тотолян привела результаты анализа, выполненного по окончании 52-й недели исследования². Установлено, что статистически значимые различия по показателю «время до развития первого обострения» между иссле-

дуемым препаратом самПЭГ-ИФН-бета-1а и препаратом сравнения свидетельствуют о более высокой эффективности исследуемого препарата. Дополнительная оценка преимущества для каждой из дозовых групп самПЭГ-ИФН-бета-1а продемонстрировала достоверное превосходство самПЭГ-ИФН-бета-1а в дозе 240 мкг над препаратом НИБ (Авонекс).

Оценка вторичных конечных точек эффективности (динамика ключевых параметров магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга) показала более выраженный положительный эффект от применения самПЭГ-ИФН-бета-1а по сравнению с НИБ: через 52 недели терапии средние значения показателя СУА (combined unique active) в каждой группе самПЭГ-ИФН-бета-1а были на 65–77% ниже, чем в группе НИБ. Доля пациентов без новых очагов, по данным МРТ (T2-режим), составила 87,6 и 90,4% в группах препарата самПЭГ-ИФН-бета-1а 180 и 240 мкг соответственно против 72,6% в группе НИБ (Авонекс).

Анализ динамики ключевых параметров МРТ головного мозга и клинических показателей продемонстрировал эффективность терапии самПЭГ-ИФН-бета-1а в виде снижения активности демиелинизирующего процесса в головном мозге и уменьшения количества обострений: среднегодовая частота обострений, в том числе с подтвержденной данными МРТ активностью, в группах самПЭГ-ИФН-бета-1а была достоверно ниже, чем в группе НИБ (Авонекс). На протяжении 52 недель терапии прогрессирование РС отсутствовало (оценка по шкале EDSS (Expand Disability Status Scale)).

Все НЯ, связанные с терапией, были легкой и умеренной степе-

ни. Чаще регистрировались гриппоподобный синдром и реакции в месте инъекции. Следует отметить, что в отличие от подкожного введения пегилированного ИФН при внутримышечном введении самПЭГ-ИФН-бета-1а возникает значительно меньше НЯ, связанных с реакцией в месте инъекции. На основании результатов 52-недельного клинического исследования были сделаны следующие выводы:

- применение нового самПЭГ-ИФН-бета-1а приводит к улучшению течения заболевания, а уникальные фармакокинетические характеристики позволяют оптимизировать режим введения и в конечном итоге повысить комплаентность пациентов с РС;
- внутримышечный путь введения самПЭГ-ИФН-бета-1а может быть предпочтительным у пациентов с РС в силу меньшей частоты развития местных реакций.

Каковы же незакрытые терапевтические возможности ИФН-бета? ИФН – естественные белки организма, обладающие противовирусной активностью и блокирующие репликацию вируса. Именно это свойство изначально легло в основу их применения при РС. Установлено, что ИФН-бета-1а идентичен человеческому, а ИФН-бета-1b отличается отсутствием сахарной цепочки. К преимуществам ИФН-бета относятся их безопасность в связи с иммуномодулирующим действием (отсутствие иммуносупрессии), низкие риски нарушения иммунного надзора (низкие риски инфекций и онкопатологии), безопасность с точки зрения фертильности и репродукции, безопасность при ряде коморбидных состояний.

По данным шведского когортного исследования, ИФН-бета/глатирамера ацетат характери-

¹ Бойко А.Н., Бахтиярова К.З., Дудин В.А. и др. Новый пегилированный интерферон бета-1а (сампэгинтерферон бета-1а, BCD-054) в терапии ремиттирующего рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119 (10–2): 100–109.

² Бойко А.Н., Бойко О.В., Бахтиярова К.З. и др. Эффективность и безопасность сампэгинтерферона бета-1а для лечения ремиттирующего рассеянного склероза: результаты 52-недельного рандомизированного двойного слепого клинического исследования. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022; 122 (1): 62–71.



зуются наименьшей частотой развития инфекций, требующих госпитализации пациентов с РС, по сравнению с другими ПИТРС (натализумаб, финголимод, ритуксимаб)³. Анализ результатов 11 клинических исследований продемонстрировал более низкую частоту развития онкопатологии в группах терапии ИФН-бета-1а и другими ПИТРС по сравнению с группами плацебо: 0,6–0,67 против 1,19%⁴.

По оценкам, в патогенезе РС определенную роль играют вирусные инфекции⁵. В связи с этим определенные перспективные подходы к терапии заболевания связаны

с ИФН-бета, которые являются важными игроками в противовирусной иммунной защите. В настоящее время противовирусные стратегии в лечении РС находятся на стадии разработки.

Завершая выступление, профессор Н.А. Тотолян акцентировала внимание коллег на возможностях использования DIGITAL-технологий для мониторинга терапии, контроля динамики состояния пациентов с РС, повышения их комплаентности. Среди сервисов, доступных в Российской Федерации, докладчик выделила программу BETALIFE, запущенную в 2011 г. при поддержке АО «Биокад»

с целью информационного и образовательного содействия пациентам, помощи специалистам в сокращении времени на подбор материалов для больных. В 2020 г. было разработано первое в России мобильное специализированное приложение для пациентов с РС – BETALIFE. «Помимо образовательных программ BETALIFE помогает пациенту, вносящему в свой дневник информацию о симптомах, самочувствии, терапии, питании, физической активности, осуществлять контроль над заболеванием», – резюмировала профессор Н.А. Тотолян.

Терминология вариантов течения РС в клинических рекомендациях и место анти-В-клеточной терапии

Профессор Мария Вафаевна ДАВЫДОВСКАЯ начала выступление с основ терминологии типов течения РС. Выделяют три основных варианта течения РС: ремиттирующий, вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) и первично-прогрессирующий РС (ППРС). ПРС – тип течения РС, характеризующийся наличием обострений, между которыми не отмечается прогрессирования инвалидизации. ВПРС – тип течения РС, возникающий после периода ПРС и характеризующийся наличием подтвержденного прогрессирования инвалидизации независимо от обострений. ППРС – тип течения РС с подтвержденным прогрессированием инвалидизации от момента появления первых симптомов. Достаточным считается непрерывное нарастание симптомов в течение года. Для

диагностики ППРС используется специальный раздел критериев МакДональда 2017 г.

Ключевым фактором выбора терапевтических алгоритмов является разделение типов РС на РС с обострениями и РС с прогрессированием. Рассеянный склероз с обострениями включает ПРС, как высокоактивный и быстро прогрессирующий, так и с умеренной активностью, а также ВПРС с обострениями. Быстро прогрессирующий РС считается типом течения ПРС на фоне отсутствия терапии ПИТРС. При данном типе в течение года имеют место два или более обострения с подтвержденным усилением инвалидизации. Высокоактивный РС ассоциируется с клинико-радиологическими характеристиками течения РС на фоне проводимой ПИТРС, на основании которых принимают решение об эскалации терапии.

В последние годы для лечения пациентов с РС активно используются ПИТРС, воздействующие на В-клетки: химерные моноклональные антитела (ритуксимаб, ублитуксимаб), гуманизированные (окрелизумаб, дивозилимаб) и человеческие (офатумумаб) моноклональные антитела.

В проекте отечественных клинических рекомендаций по лечению рассеянного склероза 2022 г.⁶ определено место анти-В-клеточной терапии. Анти-В-клеточная терапия рекомендуется пациентам (с 18 лет) с быстро прогрессирующим ПРС или с высокоактивным ПРС для предотвращения обострений и радиологической активности заболевания по данным МРТ головного/спинного мозга и инвалидизации, вызванной этими событиями. Анти-В-клеточную терапию рекомендуется назначать пациентам с ВПРС с обострениями и уровнем EDSS ≤ 6,5 балла (с 18 лет), а также пациентам с ППРС (с 18 лет) и уровнем EDSS ≤ 6,5 балла с целью предотвращения прогрессирования

³ Luna G., Alping P., Burman J., et al. Infection risks among patients with multiple sclerosis treated with fingolimod, natalizumab, rituximab, and injectable therapies. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (2): 184–191.

⁴ Pakpoor J., Disanto G., Altmann D.R., et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflam.* 2015; 2 (6).

⁵ Meier U.-C., Cipian R.C., Karimi A., et al. Cumulative roles for Epstein-Barr virus, human endogenous retroviruses, and human herpes virus-6 in driving an inflammatory cascade underlying MS pathogenesis. *Front. Immunol.* 2021; 12: 757302.

⁶ Проект клинических рекомендаций. 2020 // www.centremms.com/downloads/Clinical_recommendations_of_the_RS-Project_submitted_to_the_MHRE.pdf.



Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний (МАВРС)

ния РС. Кроме того, предусмотрена замена других ПИТРС второй линии из-за неэффективности или безопасности (при наличии высоких рисков НЯ).

Анти-В-клеточная терапия селективно деплецирует CD20-клетки. CD20 является предпочтительной мишенью по сравнению с ближайшим аналогом CD19, поскольку обеспечивает более селективное действие на все В-лимфоциты. Традиционно на экстраклеточной поверхности CD20 выделяют два эпитопа (1-й и 2-й типы). Первый хорошо изучен и является высокоселективным для рассматрива-

емого белка. Достигнуть наибольшей эффективности деплеции В-лимфоцитов можно за счет модификации эффекторного фрагмента (fragment crystallizable – Fc) АТ, инициирующей АТ-зависимую клеточную цитотоксичность (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity – ADCC)⁷.

По мнению профессора М.В. Давыдовской, особый интерес представляет инновационный препарат дивозилимаб – гуманизованное афукозилированное моноклональное антитело (МАТ) третьего поколения с модификацией профиля гликозилирования Fc-фрагмента,

главным отличием которого является способность селективно деплецировать CD20-положительные клетки 1-го типа. Благодаря повышенной аффинности к Fc-гамма RIII-рецепторам на поверхности эффекторных клеток иммунной системы препарат эффективно индуцирует ADCC и АТ-зависимый клеточный фагоцитоз. Другие МАТ, применяемые при РС, не являются афукозилированными и имеют схожую ADCC с ритуксимабом⁸. Преимущества данного инновационного препарата расширяют терапевтические возможности при ведении пациентов с РС.

Anti-CD20: новые молекулы и первые результаты исследования

По словам Инны Вадимовны СМАГИНОЙ, д.м.н., профессора, заведующей кафедрой неврологии и нейрохирургии Алтайского государственного медицинского университета, В-клетки занимают ведущее место в иммунопатогенезе РС. Они продуцируют широкий спектр антител к антигенам нервной ткани, выступают в роли антигенпрезентирующих клеток, вырабатывают широкий спектр цитокинов, участвующих в иммунорегуляции⁹.

Сегодня анти-В-клеточная терапия РС подразделяется на терапию с истощением В-клеток (введение моноклональных антител, гибель клеток путем активации различных механизмов цитотоксичности) и терапию ингибиторами тирозинкиназы Брутона (проникают через гема-

тоэнцефалический барьер, воздействуют на нейровоспаление и др.)¹⁰.

Наиболее привлекательной терапевтической мишенью для препаратов, повреждающих В-клетки, является антиген/рецептор (CD20). Это трансмембранный белок, его большая часть погружена в мембрану В-лимфоцита, на поверхности находятся несколько небольших петель. Предполагают, что CD20 принимает участие в активации и пролиферации В-лимфоцитов. Он также присутствует на поверхности злокачественных клеток при большинстве В-клеточных пролиферативных заболеваний¹¹. CD20 – это рецептор/антиген, присутствующий на поверхности В-клеток начиная со стадии пре-В-клеток до этапа образования плазмобластов, но отсутствующие на стволовых клет-

ках, клетках-предшественниках и зрелых плазматических клетках^{12, 13}.

Дивозилимаб – оригинальный препарат, следующий в классе моноклональных анти-CD20-антител. Профессор И.В. Смагина кратко охарактеризовала дивозилимаб:

- гуманизованное анти-CD20-антитело третьего поколения;
- селективно деплецирует CD20+клетки, 1-й тип;
- возможность модификации профиля гликозилирования Fc-фрагмента;
- афукозилированное;
- повышенное сродство к Fc-гамма RIII-рецептору;
- эффективно индуцирует антителозависимую клеточную цитотоксичность и фагоцитоз.

В настоящее время опубликованы данные I фазы клинического исследования дивозилимаба, посвященного оценке фармакокинетических, фармакодинамических свойств

⁷ Pereira N.A., Chan K.F., Lin P.C., Song Z. The less-is-more in therapeutic antibodies: a fucosylated anti-cancer antibodies with enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity. *MAbs*. 2018; 10 (5): 693–711.

⁸ Barth M.J., Mavis C., Czuczman M.S., et al. Ofatumumab exhibits enhanced in vitro and in vivo activity compared to rituximab in preclinical models of mantle cell lymphoma. *Clin. Cancer Res*. 2015; 21 (19): 4391–4397.

⁹ Baecher-Allan C., Kaskow B.J., Weiner H.L. Multiple sclerosis: mechanisms and immunotherapy. *Neuron*. 2018; 97 (4): 742–768.

¹⁰ Torke S., Weber M.S. Inhibition of Bruton's tyrosine kinase as a novel therapeutic approach in multiple sclerosis. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2020; 29 (10): 1143–1150.

¹¹ Cheson B.D., Leonard J.P. Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med*. 2008; 359 (6): 613–626.

¹² Krumbholz M., Derfuss T., Hohlfeld R., Meinl E. B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy. *Nat. Rev. Neurol*. 2012; 8 (11): 613–623.

¹³ Pescovitz M.D. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am. J. Transplant*. 2006; 6 (5 Pt 1): 859–866.



и безопасности препарата после внутривенного введения в возрастающих дозах в двух режимах дозирования пациентам с РРС¹⁴. В открытом многоцентровом неслепом, неслепом, неслепом исследовании приняли участие 24 пациента с РРС из пяти российских клинических центров. Критерии включения в исследование: возраст 18–60 лет, установленный диагноз РРС по критериям МакДональда, отсутствие опыта применения анти-В-клеточной терапии, наличие минимум одного обострения или одного выявленного Т2-очага в течение последнего года, общий показатель по шкале EDSS 0–5,5 балла. Всего было сформировано четыре когорты пациентов. Пациентам одной когорты последовательно выполняли внутривенную инфузию дивозилимаба в суммарной дозе 100, 250, 500 или 1000 мг один или два раза в день. После выполнения однократной или двукратной инфузии дивозилимаба в диапазоне суммарных доз препарата от 100 до 1000 мг у всех пациентов наблюдалось быстрое стремительное истощение пула В-клеток в крови. Через 48 часов

после выполнения инфузии дивозилимаба был достигнут максимальный фармакодинамический эффект (Tmax), оцененный по минимальному относительному уровню В-клеток в крови пациентов, медиана которого составила 0,0%. Наблюдение за субпопуляционным составом лимфоцитов показало, что во всех группах в течение шести месяцев пул В-клеток либо не восстанавливался, либо отмечалось незначительное повышение пула в последние месяцы, ни в одном случае не достигнуто исходных значений, равно как и нижней границы нормы.

Пилотная оценка эффективности в рамках настоящего исследования, ограниченная шестью месяцами наблюдения, не дает полной картины, позволяющей судить об эффективности препарата. Однако полученные в течение этого периода клинические данные и МРТ-показатели свидетельствуют о положительном влиянии терапии на течение РС и выраженность патологического процесса. Доля пациентов с обострениями с МРТ-активностью составила 8,3%.

При оценке средних значений CUA (Combined Unique Active Lesions – совокупное число новых и увеличившихся очагов на МРТ) отмечался тренд к их снижению в динамике. Среднее значение CUA через три месяца составило 0,478, через шесть месяцев – 0,391. У 87,5% пациентов через шесть месяцев после выполнения инфузии дивозилимаба не отмечалось новых очагов в T2WI- и T2-FLAIR-режимах, у 79,2% – увеличивающихся очагов. Более чем у 90% пациентов отсутствовали новые очаги, накапливающие контраст.

При анализе параметров безопасности препарата выявлено отсутствие дозозависимого характера НЯ. Ни одного НЯ, относящегося к дозолимитирующей токсичности, не зафиксировано. В подавляющем большинстве случаев имели место НЯ 1-й и 2-й степени.

Полученные данные свидетельствуют о том, что препарат дивозилимаб обладает ожидаемым фармакодинамическим эффектом в виде длительной деплеции CD20+ и CD19+ В-лимфоцитов и приемлемым профилем безопасности в диапазоне всех изученных доз.

ПИТРС: от молекулы к пациенту

Доклад Марии Дмитриевны МАТСОН, главного специалиста-невролога Департамента здравоохранения Министерства здравоохранения Тульской области, врача-невролога Тульской областной клинической больницы, был посвящен осознанному выбору ПИТРС с позиции его наилучшей переносимости.

Согласно Федеральному закону от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ (в редакции от 11 июня 2021 г.) «Об обращении лекарственных средств», лекарственные средства могут быть воспроизведенными, биоаналоговыми, взаимозаменяемыми. Воспроизведенный препарат – это

лекарственный препарат для медицинского применения с эквивалентным референтному препарату качественным и количественным составом действующих веществ в эквивалентной лекарственной форме. Биоаналогом считается биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения. Под взаимозаменяемым понимают лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью и биоэквивалентностью

в отношении референтного лекарственного препарата.

По мнению докладчика, разработка и внедрение в клиническую практику ряда эффективных ПИТРС позволили изменить парадигму лечения РС. В настоящее время в России зарегистрированы в качестве препаратов первой линии терапии РС ИФН-бета, глатирамера ацетат, терифлуномид, диметилфумарат, ПЭГ-ИФН-бета-1а, а в качестве препаратов второй линии – финголимод, сипонимод, натализумаб, алетузумаб, окрелизумаб, кладрибин. В 2022–2024 гг. ожидается регистрация новых препаратов: самПЭГ-ИФН-бета-1а в качестве препарата первой линии терапии, понесимода, офатумумаба, дивозилимаба, ублитуксимаба в качестве

¹⁴ Бойко О.В., Бойко А.Н., Яковлев Н.А. и др. Результаты I фазы исследования моноклонального тела против CD20 (BCD-132): фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119 (10–2): 87–95.



Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний (МАВРС)

препаратов второй линии терапии. М.Д. Матсон подчеркнула, что портфель АО «Биокад» включает широкий выбор ПИТРС первой и второй линий, что позволит обеспечить надлежащее лечение практически всем категориям пациентов с РС.

Одним из наиболее часто применяемых ПИТРС в первой линии терапии РС является глатирамера ацетат. Препарат, представляющий собой стандартизированную смесь синтетических полипептидов из четырех аминокислот, был разработан еще в 1960 г. За 25-летний мировой опыт применения препарата накопилась солидная доказательная база его эффективности и безопасности (свыше 200 клинических исследований и более 40 метаанализов). С 1996 г. препарат доступен в дозе 20 мг/мл. С 2014 г. глатирамера ацетат выпускают в дозе 40 мг/мл, что существенно сокращает количество подкожных инъекций, способствуя повышению приверженности пациентов лечению и снижению количества нежелательных явлений со стороны кожи.

В ряде рандомизированных исследований III–IV фаз (GALA, FORTE, GLACIER, CONFIDENCE) продемонстрированы более высокая эффективность глатирамера ацетата 40 мг/мл по сравнению с плацебо, более высокий уровень безопасности при одинаковой эффективности по сравнению с глатирамера ацетатом 20 мг/мл, а также лучшие показатели приверженности и удовлетворенности лечением пациентов с РРС. Не случайно в информационном письме Минздрава России сказано, что выбор в пользу дозы 40 мг при назначении глатирамера ацетата пациентам с РРС может обеспечить лучший профиль безопасности по сравнению с дозой 20 мг при сопоставимой эффективности, сниженный риск развития НЯ, доказанную высокую приверженность и удовлетворенность лечением при переходе с 20 на 40 мг.

Установлено, что повышение показателей приверженности ПИТРС прямо связано с улучшением результатов лечения РС, что проявляется уменьшением частоты обострений, госпитализаций, необходимости консультации невролога. Между тем из-за боязни иглы, трудностей с выполнением инъекций, развития НЯ около 40% пациентов не привержены инъекционным ПИТРС.

Увеличение количества больных РС, стоимости препаратов и затрат на лечение делает актуальным использование воспроизведенных лекарственных средств. В медико-социологическом исследовании оценивали отношение к российским воспроизведенным ПИТРС пациентов с РРС и опытом перехода с оригинального препарата на воспроизведенный¹⁵. Были опрошены 300 пациентов из шести регионов РФ с опытом перехода с оригинального препарата на отечественный биоаналог или дженерик, принимавших препараты ИФН-бета-1а 44 мкг (26,7%), ИФН-бета-1b (27,3%), глатирамера ацетат (24%), терифлуномид (22%). Длительность заболевания у 43% опрошенных превышала десять лет, у 34% – от пяти до десяти лет, у 21% – 1–5 лет. «Новички в заболевании» составили только 2%.

Результаты исследования показали, что большинство пациентов (63%) не заметили никаких изменений при замене оригинального препарата воспроизведенным. 52% пациентов получили новый препарат по назначению врача, 46% получили другой препарат в аптеке. Ухудшение состояния на фоне замены препарата в два раза чаще испытывали те, кому такая замена была осуществлена в аптеке (38,1%), а не лечащим врачом (19,1%).

Оценка динамики самочувствия при замене препарата зависела от возраста пациентов. Молодые пациенты (до 30 лет) сравнительно

реже отмечали ухудшение самочувствия на фоне замены препарата. Немаловажно, что давность замены препарата также влияла на оценку изменений в самочувствии, что частично связано с внедрением в последние годы в клиническую практику новых воспроизведенных ПИТРС с лучшей степенью очистки. Среди тех, у кого замена препарата произошла в последний год, почувствовали себя хуже лишь 9%, а подавляющее большинство указали на отсутствие изменений в самочувствии.

87% опрошенных с РРС не прекратили принимать препарат после замены. О прекращении приема препарата сообщили лишь 13% опрошенных. Причины отмены препарата – смена препарата в аптеке (45%), побочные реакции (20%), недоверие к воспроизведенным препаратам (20%). У пациентов не было единодушия в отношении российских воспроизведенных препаратов, однако большинство пациентов продемонстрировали нейтральное (42%) или положительное (17%) отношение к отечественной фарминдустрии. Авторы исследования сделали вывод, что большинство пациентов с РРС не склонны негативно относиться к российским ПИТРС, удельный вес оценок в пользу российских ПИТРС превысил вес оценок против них.

Результаты опроса подтвердили значимую роль врача в формировании отношения пациентов к воспроизведенным ПИТРС. При смене оригинального на воспроизведенный ПИТРС по рекомендации врача 91% пациентов не прекратили терапию ПИТРС. Большинство опрошенных (76%) отметили, что им интересно узнавать о разработке и регистрации новых российских препаратов. В этом, по словам М.Д. Матсон, может помочь сервисная программа BETALIFE.

Программа BETALIFE оказывает информационное и образователь-

¹⁵ Власов Я.В., Чураков М.В., Синеок Е.В., Бойко А.Н. Отношение к российским воспроизводимым препаратам, изменяющим течение рассеянного склероза, у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: результаты медико-социологического исследования. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021; 11 (1): 50–56.



ное содействие пациентам с РС и членам их семей. Она включает полезные сервисы для пациента: электронный дневник симптомов, лечения, питания, физической активности, статистику, поиск

лечебного учреждения, новости и вебинары, чат для пользователей. «Я рекомендую своим пациентам использовать приложение BETALIFE. Оно помогает формировать правильное представление

о различных аспектах рассеянного склероза, особенностях его лечения, повышать приверженность назначаемой терапии, улучшать контроль над заболеванием», – пояснила докладчик в заключение.

Опыт терапии ПИТРС в Республике Беларусь

В Республике Беларусь (РБ), как и во всем мире, отмечается рост заболеваемости РС. По данным Вячеслава Викторовича ВАЩИЛИНА, к.м.н., главного внештатного невролога Минздрава Республики Беларусь, заместителя директора по медицинской части Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии, показатель распространенности РС по РБ увеличился с 48,7 на 100 тыс. населения в 2011 г. до 62,3 на 100 тыс. в 2021 г. По мнению докладчика, рост показателей заболеваемости в определенной степени обусловлен увеличением продолжительности жизни населения и улучшением диагностики РС в рутинной практике.

В РБ действует государственная система организации обеспечения лекарственными средствами, поэтому, согласно Закону РБ «Об обращении лекарственных средств» 2020 г., в стране запрещено медицинское применение препаратов, не включенных в Государственный реестр лекарственных средств. В 2018 г. в клиническую практику было введено бесплатное обеспечение ПИТРС (глатимера ацетат,

ИФН-бета-1a, ИФН-бета-1b, финголимонд, окрелизумаб) больных РС. Сегодня перечень зарегистрированных ПИТРС включает глатимера ацетат, ИФН-бета-1a, ИФН-бета-1b, финголимонд, окрелизумаб, терифлуномид, алемтузумаб, офатумумаб, сипонимод, кладрибин.

В РБ регламентирующие документы представлены клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы» 2018 г., инструкцией о порядке назначения лекарственных средств, изменяющих течение рассеянного склероза (приказ Минздрава РБ от 20 февраля 2020 г. № 174), и инструкциями по медицинскому применению лекарственных средств. Регламентируемая маршрутизация пациента достаточно проста: первичная диагностика РС неврологом в поликлинике, уточнение диагноза неврологом диагностического центра (консультативной поликлиники), направление для первичного назначения ПИТРС в неврологическое отделение стационара. Однако, как уточнил В.В. Ващилин, реальная клиническая практика в условиях пандемии коронавиру-

сной инфекции показала возможность назначения ПИТРС в амбулаторных условиях с обязательным динамическим наблюдением лечебного процесса с оценкой по шкалам EDSS и NEDA (Not Evident Disease Activity).

Всего в РБ из 4,5 тыс. официально зарегистрированных больных РС терапию ПИТРС получают около 1000 пациентов. Этот показатель несколько ниже, чем в Российской Федерации. Часто назначаемыми препаратами являются глатимера ацетат, ИФН-бета-1b, финголимонд. Эксперт привел в качестве примера данные пациентов, получающих ПИТРС в г. Минске. Из 222 больных РС (возраст – 33–41 года) 31 пациент получает терапию глатимера ацетатом, 114 – ИФН-бета-1b, 76 – финголимондом. Проведенная в 2021 г. оценка эффективности терапии по шкале NEDA 3 (12 месяцев наблюдения) показала хорошие результаты: оптимального ответа достигли 49% пациентов на терапии глатимера ацетатом, 42% – на терапии ИФН-бета-1b и 67% пациентов – на терапии финголимондом. Завершая выступление, В.В. Ващилин выразил надежду, что арсенал лекарственных средств в ближайшем будущем расширится.

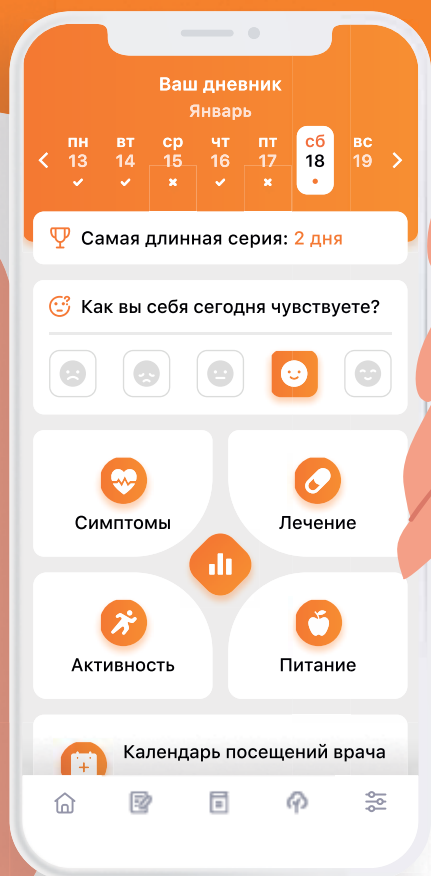
Заключение

Представленные экспертами данные свидетельствуют о том, что проблема оптимального выбора метода лечения РС остается актуальной в современной неврологии. Сегодня в качестве перспективных лекарственных средств при РС рассматриваются новые оригинальные препараты самПЭГ-ИФН-бета-1a и дивозилимаб. Препарат самПЭГ-ИФН-бета-

1a с доказанной эффективностью и безопасностью при РРС имеет преимущество перед другими низкодозными препаратами ИФН в виде снижения частоты внутримышечных инъекций, а также сокращения числа НЯ за счет пути введения. Гуманизированное моноклональное анти-CD20-антитело третьего поколения дивозилимаб благодаря своим уникальным свойствам

демонстрирует положительные эффекты и приемлемый профиль безопасности у пациентов с РРС. Регистрация новых препаратов АО «Биокад» позволит расширить терапевтические возможности лечения рассеянного склероза. Не менее важным остается вопрос приверженности пациентов терапии, чему, как отметили специалисты, способствует использование DIGITAL информационных сервисов для пациентов, в том числе в России программа BETALIFE. *

ВЕТАЛИФЕ – СЕРВИСНАЯ ПРОГРАММА ПОДДЕРЖКИ ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ И ЧЛЕНОВ ИХ СЕМЕЙ



МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ ВЕТАЛИФЕ

- ✓ Контролируйте самочувствие, физическую активность и питание
- ✓ Отслеживайте возникновение СИМПТОМОВ
- ✓ Читайте научные статьи и новости из области РС
- ✓ Общайтесь с единомышленниками

Возьмите рассеянный склероз под контроль!



Наведите включенную камеру мобильного телефона на QR-код, чтобы скачать приложение



Интернет-портал
betalife.ru
vk.com/betaliferu



Цикл брошюр
«Библиотека РС»
Доступны на betalife.ru



Круглосуточная
горячая линия
8 (800) 200 08 16

BIOSCAD

Программа ВЕТАЛИФЕ создана при поддержке BIOSCAD
198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, 34-А

Обращение в сервисную программу поддержки пациентов и членов их семей ВЕТАЛАЙФ не может заменить очную консультацию лечащего врача. В рамках сервисной программы поддержки пациентов не предоставляются медицинские консультации и не оказываются медицинские услуги. На правах рекламы.



Пегилированный интерферон в российской клинической практике. Фокус на эффективную терапию умеренно-активного течения рассеянного склероза

Несмотря на появление ряда эффективных лекарственных средств, лечение больных рассеянным склерозом остается сложной задачей практической неврологии. Обсуждению вопросов эффективности и безопасности терапии пегилированным интерфероном бета-1а был посвящен симпозиум, организованный в рамках Международного конгресса «Рассеянный склероз и другие нейроиммунологические заболевания – 2022».

Пегилированный интерферон: стабилизация и защита молекулы как основа преимуществ для использования в клинической практике

Разработка и внедрение в клиническую практику препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), позволили улучшить результаты патогенетического лечения заболевания. Как отметила Мария Вафаевна ДАВЫДОВСКАЯ, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, президент МАВРС, оптимальный ответ на терапию ПИТРС определяется критерием NEDA (No Evidence of Disease Activity). Этот критерий подразумевает отсутствие обострений и прогрессирования инвалидности (по шкале EDSS – Expanded Disability Status Scale, расширенная шкала оценки инвалидизации), отсутствие признаков

активности по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) (отсутствие новых или увеличенных очагов на T2-взвешенных изображениях или очагов, накапливающих контраст, на T1-взвешенных изображениях)¹.

Барьеры на пути достижения терапевтических целей в отношении РС обусловлены проблемой выбора оптимального препарата, отсутствием приверженности терапии, переносимости, ответа на лечение. Безусловно, при выборе терапии необходимо учитывать важность назначения наиболее эффективной терапевтической опции в каждом конкретном случае исходя из факторов, связанных с пациентом (беременность, коморбидность, прогноз, индивидуальные риски, предпочтения), и факторов, касающихся лекарственного средства

(преимущество терапии, безопасность, мониторинг, путь введения и частота, цена, эффективность)^{1,2}.

Профессор М.В. Давыдовская рассмотрела особенности строения пегилированного интерферона (ПЭГ-ИФН) бета-1а (Плегриди), его эффективность и безопасность. Пегилирование является методом изменения свойств белковой структуры препарата, заключающимся в модификации физико-химических свойств молекулы за счет присоединения цепи полиэтиленгликоля^{3, 4}. Общий молекулярный вес полиэтиленгликоля (более 20 кДа) способствует уменьшению скорости гломерулярной фильтрации и увеличению периода полувыведения⁵. При увеличении размера молекулы возможно снижение ее биологической активности из-за уменьшения взаимодействия активного сайта с рецептором. Полиэтиленгликоль с разветвленной структурой способен охватывать

¹ Rotstein D., Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 2019; 15 (1): 1.

² Alonso R., Contentti E.C., Alonso G.I., et al. Barriers against a successful MS treatment: The importance of effectiveness beyond efficacy. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019; 30: 129–135.

³ Kang J.S., Deluca P.P., Lee K.C. Emerging PEGylated drugs. *Expert Opin. Emerg. Drugs.* 2009; 14 (2): 363–680.

⁴ Fishburn C.S. The pharmacology of PEGylation: balancing PD with PK to generate novel therapeutics. *J. Pharm. Sci.* 2008; 97 (10): 4167–4183.

⁵ Bailon P., Wong C.Y. PEG-modified biopharmaceuticals. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2009; 6 (1): 1–16.



Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний (МАВРС)

большую площадь белковой молекулы и влиять на параметры фармакокинетики и фармакодинамики. При этом место прикрепления молекулы полиэтиленгликоля к белковой молекуле не должно влиять на активность белка. Эти свойства были учтены при разработке данного препарата.

Каждая молекула полиэтиленгликоля связывает две молекулы воды, что увеличивает общий молекулярный вес препарата. Как следствие, повышаются растворимость и биодоступность препарата, с одной стороны, и замедляется протеолиз путем защиты от воздействия протеолитического фермента – с другой. Одним из наиболее значимых преимуществ пегилирования является удлинение периода полувыведения препарата, что приводит к пролонгированному действию при однократном дозировании и сокращению частоты введения. Важно, что пегилирование может снизить антигенность и иммуногенность белка благодаря способности блокировать распознавание белковых эпитопов иммунной системой и реже вызывать выработку нейтрализующих антител. Так, к ПЭГ-ИФН-бета-1а образуется менее 1% нейтрализующих антител^{3,4}.

Кроме того, пегилирование повышает стабильность препарата, расширяя диапазон pH и температур, а также повышает мобильность в растворе, что приводит к увеличению его срока хранения. Пегилированный препарат сохраняет

эффективность исходного лекарственного средства, приобретая большую стабильность в плазме⁴. Немаловажно, что меньшая кратность дозирования пегилированного препарата обеспечивает лучший профиль безопасности. К тому же низкая частота введения улучшает приверженность пациентов терапии и становится дополнительным фактором повышения эффективности⁵.

Пегилирование увеличивает молекулярную массу препарата Плегриды (ПЭГ-ИФН-бета-1а) до 44 кДа, что способствует большему времени циркуляции препарата в крови^{4,6,7}. В исследовании Плегриды продемонстрировал на 60% более высокую концентрацию за двухнедельный период введения по сравнению с высокодозным ИФН-бета-1а при подкожном введении⁸. Установлено, что Плегриды характеризуется наименьшей частотой введения среди инъекционных ПИТРС первой линии – 26 подкожных инъекций в год (в соответствии с частотой введения каждые две недели в течение 52 недель)⁹.

Высокая эффективность препарата Плегриды в лечении пациентов с РС подтверждена данными ряда исследований. При непрямом сравнении с внутримышечно вводимым ИФН-бета-1а получены доказательства более выраженного позитивного влияния Плегриды на частоту обострений и прогрессирование инвалидизации после двух лет терапии¹⁰.

Кроме того, установлено, что в отличие от подкожно вводимого ИФН-бета-1а 44 мкг Плегриды помогает пациентам достигать лучших клинических исходов (клиническая NEDA) после двух лет терапии ($p < 0,0001$)¹¹.

Безопасность считается существенным фактором при выборе препарата. К наиболее частым нежелательным явлениям (НЯ) на фоне применения ИФН-бета в рутинной практике относится гриппоподобный синдром (ГПС). В исследовании ALLOW медиана продолжительности ГПС при использовании Плегриды на 3,2 часа превысила таковую при использовании непегилированных ИФН. В то же время суммарная продолжительность ГПС в течение четырехнедельного периода снизилась на фоне терапии Плегриды по сравнению с непегилированными ИФН на 49–78%¹². Пациенты, переведенные с непегилированных ИФН на Плегриды, имели низкий риск возникновения новых ГПС. По оценкам, у 89,6% пациентов отсутствовали новые симптомы либо значительное ухудшение уже существовавших симптомов. В целом ГПС, который считается частым НЯ, связанным с Плегриды, не ограничивал терапию у большинства пациентов, переведенных с других ПИТРС. В данном аспекте важно сохранять доверительные отношения между пациентом и лечащим врачом, поскольку понимание пациентом преимуществ приверженности терапии ПИТРС наиболее значимо^{12,13}.

⁶ Hale T.W., Siddiqui A.A., Baker T.E. Transfer of interferon β -1a into human breastmilk. *Breastfeed. Med.* 2012; 7 (2): 123–125.

⁷ Houtchens M., Manieri M.C., Houtchens T.M., et al. Interim analysis of peginterferon beta-1a in the breast milk of lactating patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2020; 94 (15): 2790.

⁸ Hu X., Shang S., Nestorov I., et al. COMPARE: Pharmacokinetic profiles of subcutaneous peginterferon beta-1a and subcutaneous interferon beta-1a over 2 weeks in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2016; 82 (2): 380–388.

⁹ Pardo G., Jones D.E. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J. Neurol.* 2017; 264 (12): 2351–2374.

¹⁰ Scott T., Shang S., Castrillo-Viguera C. A Matching-adjusted indirect comparison of clinical effectiveness of subcutaneous peginterferon beta-1a and intramuscular interferon beta-1a for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Neurology.* 2017; 88 (16): P6.374.

¹¹ Coyle P.K., Shang S., Xiao Z., et al. Matching-adjusted comparisons demonstrate better clinical outcomes with SC peginterferon beta-1a every two weeks than with SC interferon beta-1a three times per week. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2018; 22: 134–138.

¹² Naismith R.T., Henden B., Wray S., et al. Patients transitioning from non-pegylated to pegylated interferon beta-1a have a low risk of new flu-like symptoms: ALLOW phase 3b trial results. *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.* 2019; 5 (1): 2055217318822148.

¹³ Smith E., et al. Is multiple sclerosis knowledge related to medication adherence? *ECTRIMS*, 2021. P784.

**Терапия рассеянного склероза в диалоге между пациентом и врачом**

Заведующая отделением для пациентов с рассеянным склерозом и аутоиммунными заболеваниями Городского центра рассеянного склероза в Санкт-Петербурге, к.м.н. Мария Васильевна ШУМИЛИНА сфокусировала свое выступление на основных преимуществах ПЭГ-ИФН-бета в качестве терапевтической опции для конкретного пациента с учетом определенных факторов.

В исследовании оценивали предпочтения пациентов в отношении характеристик инъекционных препаратов¹⁴. Установлено, что пациенты с различной активностью РС придают сопоставимо большее значение более редким инъекциям, более высокой эффективности терапии и длительности ГПС после инъекции.

Одно из преимуществ Плегриды – наименьшая частота введений (26 инъекций в год) среди инъекционных ПИТРС первой линии^{9, 15}. Более низкая частота инъекций препарата Плегриды потенциально способна улучшить приверженность пациента терапии даже при сопоставимой выраженности НЯ с НЯ на фоне применения обычных ИФН-бета.

Еще одно преимущество препарата – отсутствие развития новых ГПС или ухудшения уже существующих ГПС при переходе с терапии непегилированными ИФН на пегилированную форму¹². Кроме того, средняя суммарная продолжительность ГПС после переключения с непегилированных ИФН на Плегриду снижается. Суммарная

продолжительность ГПС в течение четырехнедельного периода на фоне терапии Плегриды уменьшается на 49–78% по сравнению с непегилированными ИФН-бета-1a (внутримышечно и подкожно), ИФН-бета-1b (подкожно)¹².

Значимым фактором для пациента при выборе терапевтической опции может быть планирование беременности. По словам М.В. Шумиловой, пациентки с умеренной активностью РС могут планировать беременность и продолжение терапии некоторыми лекарственными средствами. Вопрос применения препарата Плегриды может рассматриваться при беременности в случае клинической необходимости. Плегриды также может использоваться в период грудного вскармливания¹⁵.

Большое количество данных (более 1000 исходов беременности) из регистров и пострегистрационного опыта применения показывают отсутствие признаков повышения риска серьезных врожденных аномалий после воздействия ИФН-бета в период до зачатия или в первом триместре беременности. По данным исследования ROP, 86% пациенток на терапии Плегриды родили живых младенцев без аномалий развития¹⁶. Показано, что в грудное молоко проникает лишь 0,0054% Плегриды от терапевтической дозы матери⁷.

Как уже отмечалось, пегилирование обеспечивает препарату Плегриды более стабильную концентрацию и более низкую частоту введения⁸. Препарат

имеет приемлемый профиль безопасности. По данным исследования ALLOW, наиболее частыми НЯ на фоне применения препарата являются эритема в месте инъекции (39,8%), реакции в месте введения (21,9%) и ГПС (11,9%). В подавляющем большинстве случаев отмечаются НЯ легкой (34,3%) и средней степени (47,3%). Важно, что большинство пациентов (89,6%) не испытывают новых или значительного ухудшения существующих ГПС¹².

Пациенты, получающие Плегриды, должны быть проинформированы о предполагаемой тяжести, продолжительности ГПС и их лечении. Для снижения рисков появления выраженного ГПС в начале терапии можно использовать ступенчатое повышение дозы препарата, так называемое титрование дозы^{12, 15}.

Чтобы сравнить клиническую эффективность Плегриды и других инъекционных ПИТРС в реальной практике, был проведен ретроспективный наблюдательный анализ эффективности препаратов Плегриды, ИФН-бета-1a (подкожно) и глатирамера ацетата (ГА) у пациентов с подтвержденным диагнозом РС в возрасте 18–65 лет (свыше 12 месяцев достартового наблюдения и 90 дней постстартового наблюдения). Они получали терапию препаратом Плегриды 125 мкг (подкожно) каждые две недели, либо ИФН-бета-1a 22 или 44 мкг (подкожно) три раза в неделю, либо ГА 40 мг (подкожно) три раза в неделю или 20 мг еженедельно. Согласно результатам анализа, через два года терапии Плегриды пациенты достигли лучших клинических исходов, чем пациенты, использовавшие

¹⁴ Poulos C., Kinter E., Yang J.-C., et al. A discrete-choice experiment to determine patient preferences for injectable multiple sclerosis treatments in Germany. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2016; 9 (2): 95–104.

¹⁵ Инструкция по медицинскому применению препарата Плегриды (РУ ЛП-003959) от 09.06.2021.

¹⁶ Salvetti M., et al. Safety and clinical effectiveness of peginterferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis: plegriды observational program fourth interim results fourth. 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, 2020. P0914.



Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний (МАВРС)

ИФН-бета-1а и ГА¹⁷. Важно, что и через пять лет терапии отмечалось более выраженное замедление прогрессирования инвалидизации у пациентов, получавших Плегриди, по сравнению с пациентами, принимавшими ГА¹⁸.

Данные реальной клинической практики также демонстрируют преимущество Плегриды перед терифлуномидом у пациентов с РС. Через два года терапии показатели среднегодовой частоты обострений (СЧО) у пациентов, получавших Плегриды, были ниже, чем у пациентов, принимавших терифлуномид¹⁹.

В наблюдательной программе Adelphi эффективность терапии оценивали по результатам опросов врачей и пациентов из США и пяти европейских стран с 2015 по 2018 г. Цель программы заключалась в сравнении СЧО и частоты госпитализаций у пациентов, получавших Плегриды и препараты из группы BRACE. Применение Плегриды ассоциировалось со снижением СЧО и более низкой долей госпитализаций по причине обострений²⁰. Положительный терапевтический эффект препарата Плегриды по параметру СЧО сохраняется в течение пяти лет: на пятом году терапии СЧО на 77% ниже, чем в первый год лечения²¹.

У пациентов с РС при использовании препарата Плегриды отмечается стабильно высокий уровень NEDA в течение четырех лет²².

Таким образом, Плегриды демонстрирует лучшие клинические исходы по сравнению с ИФН-бета-1а 44 мкг (подкожно и внутримышечно), ГА и терифлуномидом¹⁷⁻²². «Благодаря особенностям фармакодинамики за двухнедельный период введения Плегриды достигает настолько высокой концентрации в крови, что позволяет снизить частоту инъекций и повысить приверженность пациентов терапии», – подчеркнула М.В. Шумилина в заключение.

Международные и российские данные реальной клинической практики по применению пегилированного интерферона – накопленный опыт

В начале выступления Екатерина Владимировна ПОНЕВЕЖСКАЯ, заведующая межотделением рассеянного склероза (МОРС) ЗАО «Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича», представила данные опубликованного в 2016 г. сетевого метаанализа FOGARTY по оценке сравнительной эффективности ПИТРС при ремиттирующем РС (РРС) по таким показателям, как СЧО и прогрессирование инвалидизации. В нем были проанализированы данные 28 рандомизиро-

ванных плацебо-контролируемых прямых сравнительных исследований с участием 17 040 больных РРС. Показано, что Плегриды снижает СЧО на 36%, прогрессирование инвалидизации на 38% по сравнению с плацебо²³.

В сравнительных исследованиях оценивали эффективность ПИТРС первой линии в реальной клинической практике. Согласно полученным данным, среднегодовая частота обострений после двух лет терапии Плегриды была статистически значимо ниже, чем при использовании

ИФН-бета-1а (подкожно), ГА, терифлуномида. На основании результатов был сделан вывод, что Плегриды демонстрирует сопоставимые или лучшие исходы, чем ИФН-бета-1а (подкожно), ГА, терифлуномид. При этом среднегодовое число госпитализаций, общая продолжительность пребывания в стационаре и потребность в медицинском оборудовании длительного пользования были сходными при использовании Плегриды и препаратов сравнения^{17, 19}.

Исследование долгосрочных исходов терапии Плегриды у пациентов с РС показало стабильно высокий уровень NEDA в течение четырех лет. Эта позитивная тенденция нашла отражение в достижении

¹⁷ Reder A.T. Real-world effectiveness of peginterferon beta-1a versus interferon beta-1a and glatiramer acetate in US MS patients. Consortium of Multiple Sclerosis Centers, 2020. DXT06.

¹⁸ Braune S., Bergmann A., Rosnagel F., et al. Effectiveness of peginterferon beta-1a versus non-pegylated interferons and glatiramer acetate in a real-world setting using propensity score matching. Congress of the European Committee for Treatment and research in multiple sclerosis, 2020. P0073.

¹⁹ Roman C. Real-world effectiveness of peginterferon beta-1a versus teriflunomide in US MS patients, Consortium of Multiple Sclerosis Centers, 2020. DXT12.

²⁰ Hammes F. Peginterferon beta-1a is associated with reduced relapse rates and hospitalisations due to relapse compared with other first-line injectable therapies for multiple sclerosis: findings from a real-world cross-sectional study ISPOR, 2018. PND8.

²¹ Newsome S.D., Scott T.F., Arnold D.L., et al. Long-term outcomes of peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: results from the ADVANCE extension study, ATTAIn. Ther. Adv. Neurol. Disord. 2018; 11: 1756286418791143.

²² Arnold D., Shang S., Dong Q., et al. Peginterferon β-1a every 2 weeks increased achievement of no evidence of disease activity over 4 years in the ADVANCE and ATTAIn studies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Ther. Adv. Neurol. Disord. 2018; 11: 1756286418795085.

²³ Fogarty E., Schmitz S., Tubridy N., et al. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis. Mult. Scler. Relat. Disord. 2016; 9: 23–30.



клинической и общей NEDA, данных МРТ NEDA²¹.

Как известно, наиболее частым НЯ при терапии ИФН-бета в реальной клинической практике является ГПС. Процент пациентов с ГПС и реакциями в месте инъекции на терапии ПЭГ-ИФН-бета-1a снижается в течение пяти лет применения²¹.

При клинической необходимости препарат Плегриди можно применять при беременности и в период грудного вскармливания¹⁵.

По состоянию на 20 мая 2022 г. в МОРС при ГКБ им. М.Е. Жадкевича терапию препаратом Плегриди получали 74 пациента с РС, в частности 61 пациент – в течение 1–3 лет. У 29 пациентов имел место ГПС: в 19 случаях – легкой степени, в десяти – средней.

Чтобы более детально продемонстрировать возможность применения препарата Плегриди в рутинной практике, Е.В. Поневежская привела два клинических случая.

Клинический случай 1. Пациентка 1979 г. р. заболела в 1999 г. ретробульбарным нефритом (РБН). С 2000 г. получала ИФН-бета-1a 44 мкг (Ребиф). При переводе на Генфаксон отмечала выраженную болезненность инъекций с образованием обширных (до 7 см в диаметре) участков гиперемии, отеком кожи, кожным зудом, в связи с чем периодически пропускала инъекции и нарушала схему лечения РС. В 2014 г. случилось обострение в виде чувствительных нарушений. Последние годы получала Ребиф в рамках индивидуального обеспечения без обострений и выявления отрицательной динамики на МРТ. Однако у пациентки сохранялся ГПС, по поводу которого она длительно (три раза в неделю) принимала комбинированный препарат ибупрофен/парацетамол.

В марте 2022 г. появились боли в эпигастрии. Проведенная 24 марта 2022 г. эзофагогастро-дуоденоскопия показала картину субатрофической гастропатии

с гемorragиями, послеязвенные рубцы антрального отдела желудка. Гастроэнтеролог рекомендовал максимально ограничить потребление ulcerогенных препаратов. Из-за приверженности больной терапии ИФН-бета-1a в силу эффективности, а также наличия ГПС было принято решение о переводе пациентки с эрозиями желудочно-кишечного тракта, ассоциированными с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), на терапию препаратом Плегриди для уменьшения частоты введения и приема НПВП.

21 мая 2022 г. пациентке выполнили первую инъекцию препарата Плегриди. Возникший ГПС средней степени тяжести был купирован приемом одной таблетки парацетамола 500 мг.

Клинический случай 2. Пациентка 1974 г. р. Дебют заболевания произошел в 2010 г. в виде двоения, выпадения поля зрения справа, слабости в правой руке. МРТ выявила глиозные очаги белого вещества правого полушария головного мозга. В 2012 г. пациентку включили в исследование «Авонекс», получала плацебо. В 2013 г. после обострения с появлением двоения в глазах была переведена на терапию ГА. В мае и ноябре 2016 г. имели место два обострения. МРТ показала очаговые изменения в белом веществе больших полушарий головного мозга. В течение последующих четырех лет у пациентки отмечались одно или два обострения в год. При этом она получала терапию ГА нерегулярно, нарушая схему лечения из-за нежелания часто выполнять инъекции. В декабре 2019 г. терапия ГА была прекращена из-за липоатрофии и частых инъекций.

В июне 2020 г. после очередного обострения (EDSS 4 балла) ей назначили препарат Плегриди и провели первую инъекцию. После инъекции отмечались

лейкопения, нейтропения, лимфопения 1–2-й степени с восстановлением показателей к следующей инъекции. Терапия Плегриди продолжается. Наблюдаются умеренный ГПС без повышения температуры, покраснение в местах инъекций. За время лечения не зафиксировано ни одного случая обострения. Отрицательная динамика на МРТ отсутствует. В 2022 г. пациентка перенесла коронавирусную инфекцию в виде легкого острого респираторного вирусного заболевания. Пациентка привержена терапии препаратом Плегриди.

Неврологический статус: менингеальных знаков нет; легкое ослабление конвергенции; легкая гипестезия на лице справа; двоение и болезненность при взгляде в стороны; легкий адиадохокinesis справа; снижение силы на правой руке до 4,5 балла, в правой ноге – 3–3,5 балла; сухожильные рефлексы повышены, больше справа; патологические рефлексы не вызываются; мышечный тонус сохранен; координационные пробы выполняет с мимопадающим справа и атаксией; тремор конечностей; чувствительные нарушения не выявлены; нарушения функции тазовых органов в виде императивных позывов, периодического недержания мочи; дистанция ходьбы до 500 м; EDSS 4,5 балла. Пациентка с РС в стадии ремиссии.

Заключение

Подводя итог, председатель симпозиума профессор М.В. Давыдовская отметила, что разработка и внедрение в клиническую практику ПЭГ-ИФН-бета-1a (Плегриди) расширяют возможности врача и пациента в достижении терапевтических целей в отношении РС. Препарат Плегриди позволяет решить вопросы неудовлетворенности и низкой приверженности пациентов терапии. *



15 лет использования высокоэффективной терапии у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом. Какой опыт мы получили?

Лечение рассеянного склероза продолжает оставаться одним из наиболее важных направлений современной медицины. Применение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), позволяет уменьшить вероятность обострений заболевания и замедлить темпы инвалидизации пациентов. В настоящее время одним из высокоэффективных ПИТРС нового поколения признан натализумаб (Тизабри).

Опыт использования натализумаба в реальной практике. Фокус на раннее начало терапии. Данные центра рассеянного склероза Санкт-Петербурга

Заведующий отделением медицинской реабилитации Санкт-Петербургского городского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», к.м.н. Глеб Сергеевич МАКШАКОВ рассказал об опыте ведения пациентов с рассеянным склерозом (РС) в реальной клинической практике.

Раннее назначение высокоэффективной терапии приводит к долгосрочному контролю РС и ассоциируется со снижением риска инвалидизации пациентов. Оптимальная стратегия лечения РС предполагает использование высокоэффективных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), в частности из группы моноклональных антител.

В дневном стационаре Санкт-Петербургского городского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний пациенты получают инфузионную терапию. За последние годы количество пациентов, получаю-

щих в стационаре вторую линию терапии высокоэффективными ПИТРС, возросло в десять раз – с 2% в 2015 г. до 20% в 2022 г. Пациентам с РС назначают моноклональные антитела, прежде всего окрелизумаб и натализумаб. Большинство пациентов, получающих окрелизумаб, имеют первично-прогрессирующий РС. Натализумаб также сохраняет устойчивые позиции среди ПИТРС, в том числе в отношении ремиттирующего РС. Так, за прошедший период 2022 г. в стационаре терапию натализумабом получили около 210 пациентов.

Эксперт представил результаты российского многоцентрового неинтервенционного кросс-секционного исследования эффективности и безопасности натализумаба. Основные задачи исследования:

- определить профиль пациентов, получающих натализумаб в рутинной клинической практике;
- оценить эффективность натализумаба в отношении частоты обострений, прогрессирования инвалидизации и активности по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) в течение первых двух лет терапии;

нансной томографии (МРТ) в течение первых двух лет терапии;

- сравнить профили пациентов, получавших натализумаб до и после включения препарата в Федеральную программу «Семь высокочастотных нозологий» в 2016 г.;
- изучить причины и последствия отмены натализумаба;
- проанализировать выполнение плана управления рисками.

В исследование включались пациенты, получившие хотя бы одну инфузию натализумаба. Критерии исключения отсутствовали. В исследовании участвовали девять центров из четырех регионов России (Санкт-Петербург, Москва, Новосибирск и Тюмень)¹.

Первичной конечной точкой исследования была доля пациентов, достигших трех критериев отсутствия активности заболевания (Not Evident Disease Activity – NEDA): отсутствие обострений; отсутствие прогрессирования инвалидизации по расширенной шкале оценки инвалидизации (Expand Disability Status scale – EDSS); отсутствие активности по данным МРТ¹.

Вторичные конечные точки включали анализ годовой частоты обострений через 12 и 24 месяца от начала терапии, время до под-

¹ Evdoshenko E., Stepanova A., Shumilina M., et al. Real-world study of efficacy, risk management and reasons for discontinuation of natalizumab for treatment of multiple sclerosis in Russia. PLoS One. 2019; 14 (5): e0217303.



Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний (МАВРС)

твержденного шестимесячного прогрессирования и улучшения показателей инвалидизации. Кроме того, в рамках исследования оценивали долю пациентов с новыми или контрастными очагами на МРТ через 12 и 24 месяца терапии натализумабом, время до первого обострения с момента отмены препарата, причины отмены натализумаба, процент пациентов, которым своевременно выполнялись исследования, предусмотренные программой управления рисками¹.

В итоге минимум одну инфузию натализумаба получили 334 пациента (212 женщин и 122 мужчины; соотношение 1,74:1). Средний возраст дебюта РС составил 25 лет. Медиана длительности заболевания на начало терапии натализумабом исчислялась шестью годами. Свыше двух лет натализумаб получали 23% пациентов, свыше трех лет – 7% пациентов. Анализ эффективности терапии был проведен для 192 пациентов, принимавших натализумаб не менее 12 месяцев¹.

В рамках исследования определяли профиль пациентов до начала терапии натализумабом. За 12 месяцев до начала терапии обострения РС имели место у большинства больных. Медиана частоты обострений за 12 месяцев до начала терапии натализумабом составила 2,0. Кроме того, у большинства пациентов присутствовали новые очаги и контрастные очаги на МРТ. Таким образом, сочетание обострений и МРТ-критериев активности заболевания отмечалось у 62% пациентов¹.

Предшествующая терапия была представлена в основном препаратами первой линии глатирамера ацетатом и интерфероном (ИФН) бета. Медиана длительности предшествующей терапии составила 33 месяца.

Медиана продолжительности терапии натализумабом в данном исследовании достигла 17,1 месяца. Точные данные были известны в отношении 332 пациентов.

В рамках исследования анализировали клинко-радиологическую активность РС на фоне терапии натализумабом. Через 12 и 24 месяца у пациентов, принимавших натализумаб, обострения заболевания отсутствовали. Для определения степени выраженности заболевания использовали расширенную шкалу оценки инвалидизации EDSS. Балл по EDSS постепенно снижался ко второму году терапии. На фоне лечения натализумабом наблюдалось улучшение данных МРТ. Так, если до терапии новые T2-очаги были выявлены у 57,6% больных, то через 12 и 24 месяца терапии натализумабом они регистрировались только у 15 и 8% пациентов соответственно. При этом также отмечалось снижение процента пациентов с контрастными очагами¹.

Через 24 месяца терапии натализумабом у больных РС оптимальный ответ был получен в 82% случаев по критериям NEDA. Таким образом, в ходе исследования была подтверждена высокая эффективность натализумаба при РС.

Для оценки риска шестимесячного прогрессирования на фоне применения натализумаба через 24 месяца использовали инновационный метод – мигрирующий алгоритм определения шестимесячного подтвержденного прогрессирования инвалидизации (6м-ППИ). Регрессионный анализ Кокса проводили для оценки предиктора шестимесячного прогрессирования инвалидизации¹.

Отсутствие прогрессирования инвалидизации наблюдалось у 92% пациентов. По данным регрессионного анализа, единственным

предиктором 6м-ППИ был повышенный показатель EDSS на начальном этапе терапии. Такие показатели, как возраст начала терапии натализумабом, пол, длительность РС, частота обострений, не влияли на частоту прогрессирования инвалидизации¹.

По словам докладчика, эскалация терапии за счет назначения высокоэффективных ПИТРС в первые пять лет после постановки диагноза достоверно снижает риск конверсии заболевания во вторично-прогрессирующий РС.

Дополнительное продленное исследование риска шестимесячного улучшения инвалидизации на натализумабе через 24 месяца продемонстрировало, что раннее назначение натализумаба более молодым пациентам с меньшей длительностью заболевания и предшествующей терапии, а также более низким баллом по EDSS снижает риск прогрессирования РС.

Сказанное подтверждают результаты ряда исследований, например регистра TOP. Установлено, что при раннем назначении натализумаба (Тизабри) регресс уровня инвалидизации более вероятен. Чем раньше назначается терапия натализумабом, тем выше процент пациентов, имеющих шанс на стойкое снижение инвалидизации и активности РС². В четырехлетнем наблюдательном исследовании STRIVE, в котором оценивали эффективность натализумаба у пациентов с РС, вероятность регресса инвалидизации превысила вероятность прогрессирования при раннем начале терапии³.

При более раннем начале терапии натализумабом (Тизабри) пациенты чаще и на более длительный срок достигают критериев NEDA. Кроме того, более длительный период до назначения натализумаба

² Butzkueven H., Kappos L., Wiendl H., et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020; 91 (6): 660–668.

³ Perumal J., Balabanov R., Su R., et al. Natalizumab in early relapsing-remitting multiple sclerosis: a 4-year, open-label study. *Adv. Ther.* 2021; 38 (7): 3724–3742.



у пациентов с РС ассоциируется с худшим выполнением когнитивных и физических тестов⁴. Ранняя терапия натализумабом (не более трех лет от начала заболевания) предотвращает не только развитие физических нарушений, но и

прогрессирование заболевания по данным МРТ³.

В заключение Г.С. Макшаков отметил, что натализумаб оказывает выраженный эффект на течение РС, кардинально снижая активность заболевания. Высокий балл

EDSS в начале терапии повышает риск 6м-ППИ¹. Меньшая длительность РС и предшествующей терапии ПИТРС перед началом натализумаба, а также ранний возраст способствуют стойкому снижению показателей инвалидизации^{4,5}.

Опыт использования натализумаба в реальной практике.

Фокус на долгосрочную эффективность.

Данные центра рассеянного склероза Московской области

Оценке долгосрочной эффективности терапии препаратом натализумаб у больных РС в реальной клинической практике был посвящен доклад д.м.н., старшего научного сотрудника неврологического отделения, профессора кафедры неврологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНКИ) им. М.Ф. Владимирского» Татьяны Игоревны ЯКУШИНОЙ. Она представила результаты нескольких долгосрочных исследований использования натализумаба в реальной практике^{2, 3, 6} и опыт применения натализумаба в центре рассеянного склероза Московской области начиная с 2013 г. В исследовании TOP пациенты с РС были разделены на группы в зависимости от длительности терапии натализумабом – менее и более восьми лет, а также общую популяцию. При оценке эффективности лечения

прежде всего оценивали частоту обострений. Уже на первом году терапии во всех когортах пациентов наблюдался хороший эффект в аспекте снижения частоты обострений на фоне терапии натализумабом – на 92,5%. Подобная тенденция сохраняется на протяжении десяти лет наблюдения во всех когортах пациентов, включенных в исследование. Важно, что более длительное применение препарата (свыше восьми лет) ассоциируется с более выраженным эффектом в отношении замедления прогрессирования заболевания и улучшения клинических исходов у пациентов с РС. Кроме того, длительная терапия натализумабом не просто замедляет прогрессирование, она приводит к регрессу инвалидизации².

В свою очередь в исследовании AFFIRM у больных РС на фоне терапии натализумабом улучшилась функция верхних конечностей. Время выполнения теста на определение полноты объема

движений пальцев рук доминантной руки (тест девяти колец и отверстий) по сравнению с исходным значением у пациентов, получавших натализумаб, на 15% превысило таковое в группе плацебо⁷.

Натализумаб положительно влияет и на функцию нижних конечностей, стабилизируя скорость ходьбы у большинства пациентов⁸. Терапия натализумабом в течение пяти лет способствует улучшению когнитивных функций⁹. При этом более раннее начало терапии ассоциируется с более выраженным терапевтическим эффектом в отношении когнитивных исходов¹⁰. В исследовании TYSTEN оценивали долгосрочную эффективность натализумаба у 770 пациентов с ремиттирующим РС. Среднее время наблюдения составило $97,2 \pm 28,1$ месяца, средняя продолжительность терапии натализумабом – 66 месяцев. Часть пациентов получали предшествующую терапию ИФН и глатирамера ацетатом, иммуносупрессорами. В ходе исследования уже в течение первого года терапии на 80% снизилась частота обострений заболевания,

⁴ Ontaneda D., Mowry E., Newsome S., et al. Early treatment with natalizumab is associated with improved long-term cognitive and physical performance in multiple sclerosis: results from MS PATHS (4970) // n.neurology.org/content/94/15_Supplement/4970.

⁵ Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E., et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (9): 899–910.

⁶ Bigaut K., Fabacher T., Kremer L., et al. Long-term effect of natalizumab in patients with RRMS: TYSTEN cohort. *Mult. Scler.* 2021; 27 (5): 729–741.

⁷ Munschauer F., et al. Natalizumab improves disability on the multiple sclerosis functional composite in a randomized, double-blind, placebo-controlled study of patients with relapsing multiple sclerosis. *ECTRIMS*, 2009. P434.

⁸ Voloshyna N., Havrdová E., Hutchinson M., et al. Natalizumab improves ambulation in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the prospective TIMER study and a retrospective analysis of AFFIRM. *Eur. J. Neurol.* 2015; 22 (3): 570–577.

⁹ Jonsson L. A Swedish nationwide pharmaco-epidemiological and genetic study (IMSE) of the long-term safety and efficacy of natalizumab // <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2014/ACTRIMS-ECTRIMS2014/63927/linda.jonsson.a.swedish.nationwide.pharmaco-epidemiological.and.genetic.study.html>.

¹⁰ Manouchehrinia A. Effect of natalizumab on information processing speed in multiple sclerosis: a nationwide phase IV study // <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/278220/ali.manouchehrinia.effect.of.natalizumab.on.information.processing.speed.in.html>.



Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний (МАВРС)

причем в дальнейшем подобная тенденция сохранялась. Через три-четыре года терапии частота обострений уменьшилась на 90%, а к десятому году – на 97,5%. В течение десяти лет средний уровень инвалидизации в группе пациентов, получавших натализумаб, оставался стабильным.

В рамках исследования получены интересные данные о продолжительности терапии натализумабом. Всех пациентов разделили на четыре группы: терапия натализумабом в течение десяти лет, терапия натализумабом менее двух лет, отмена терапии через 2–4 года и отмена терапии после четырех лет наблюдения. У пациентов, которые продолжили терапию натализумабом в течение десяти лет, наиболее достоверно снизился риск прогрессирования инвалидизации – в два раза по сравнению с теми, кто применял препарат менее двух лет. Кроме того, у пациентов, прекративших терапию натализумабом менее чем через два года, конверсия во вторично-прогрессирующий РС отмечалась в 40% случаев, тогда как у пациентов, находившихся на терапии натализумабом в течение десяти лет, этот показатель достиг 19%⁶.

Профессор Т.И. Якушина представила данные центра рассеянного склероза Московской области (МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского). На сегодняшний день в центре наблюдаются 130 пациентов, получающих терапию натализумабом. Демографические данные пациентов схожи с данными глобальной когорты TOP². Среди них преобладают лица женского пола, средний возраст немногим более 30 лет. Исходные уровни EDSS несколько ниже по сравнению с когортой TOP – 2,69 и 3,5 соответственно. Обострений в предшествующем году у пациентов, наблюдаемых в центре, было также несколько больше, чем в когорте TOP, – 2,29 и 2 соответственно. Продолжительность заболевания у большинства пациентов, наблюдаемых в центре, – 1–5 лет. Часть

пациентов страдали РС 6–10 лет, но были и те, кто начал терапию натализумабом через 20, 25 и 30 лет от дебюта заболевания.

В центре рассеянного склероза Московской области 18 пациентов не получали предшествующую терапию РС, остальные на протяжении нескольких месяцев или лет принимали ПИТРС. Ряд пациентов получали предшествующую терапию на протяжении 11, 15 и даже 20 лет.

Применение натализумаба приводит к уменьшению числа обострений, их выраженности и длительности, а также замедлению нарастания инвалидизации. Через год терапии натализумабом у большинства пациентов с исходно повышенным уровнем инвалидизации балл по EDSS составил 1,5. Средний балл EDSS в группе натализумаба снизился на первом-втором году терапии. Подобная тенденция имела место на третьем-четвертом году терапии. Результаты наблюдений позволяют сделать вывод об общем регрессе инвалидизации на фоне терапии натализумабом.

Об эффективности натализумаба можно судить по динамике частоты обострений. Если до терапии большинство пациентов имели от двух до четырех обострений за предшествующие 12 месяцев, то на фоне терапии натализумабом обострения практически не регистрировались.

Докладчик подчеркнула, что средняя частота обострений на первом году терапии натализумабом у пациентов, наблюдаемых в центре рассеянного склероза Московской области, снизилась на 99,7%, что выше показателя в когорте TOP (92,5%)².

Профессор продемонстрировала клинический случай пациентки с РС, характеризующий эффективность длительной терапии натализумабом.

Пациентка З., 1990 г.р., дебют заболевания в 17 лет – онемение в ногах. Диагноз не был поставлен, лечение, в том числе ПИТРС,

не получала. Второй эпизод заболевания произошел спустя пять месяцев: появилось двоение в глазах. МРТ головного мозга показала очаги демиелинизации, один активный очаг на уровне ствола головного мозга. Подтвержден диагноз РС. Назначена терапия глатирамера ацетатом. Однако из-за низкой приверженности лечению пациентка препарат не принимала.

В январе 2008 г. произошел третий эпизод заболевания в виде головокружения, атаксии, двоения в глазах. Вновь была назначена и проведена гормональная терапия глатирамера ацетатом. С лета 2008 г. пациентке дополнительно назначили высокодозный ИФН-бета. Несмотря на проводимую терапию, обострения РС сохранялись. За 4,5 года наблюдения у больной случилось пять обострений, последнее в декабре 2012 г. По данным МРТ, выявлено четыре новых активных очага. Пациентка получала гормональную терапию и плазмаферез.

В 2013 г. пациентка была включена в программу «Совет» и 22 января этого же года получила первую инфузию натализумаба. На тот момент исходный уровень EDSS составлял 3 балла. Индекс антител к JC-вирусу отрицательный. В течение года на фоне терапии натализумабом у больной не зафиксировано ни одного обострения, МРТ без отрицательной динамики. Уровень инвалидизации по EDSS 2 балла. За период наблюдения пациентка получила 12 инфузий натализумаба, последнюю инфузию по протоколу программы «Совет» – 25 декабря 2013 г. По завершении программы пациентка снова стала получать терапию ПИТРС первой линии. Из-за неэффективности ИФН-бета пациентке назначили глатирамера ацетат. Через семь месяцев (июнь 2014 г.) у больной развилось тяжелое обострение. На МРТ выявлено семь активных очагов, EDSS 4 балла. При этом активные очаги располагались не только



в головном мозге, но и на уровне шейного отдела.

В июле 2014 г., через семь месяцев перерыва, произошел рестарт терапии натализумабом. После гормональной терапии EDSS с 4 баллов уменьшился до 2,5, JCV-статус негативный. Через шесть месяцев терапии натализумабом уровень инвалидизации EDSS вернулся к исходному – 2 балла, к апрелю 2017 г. снизился до 1,5 балла и сохраняется на этом уровне

по сей день. С декабря 2014 г. по сегодняшний день обострений не зафиксировано. Переносит натализумаб хорошо. С 2014 г. проведено 93 инфузии препарата, переносимость лечения хорошая. Всего, суммарно с исследованием «Совет», пациентка получила 105 инфузий натализумаба. Данные МРТ головного мозга от 15 февраля 2022 г.: новые очаги демиелинизации отсутствуют, ранее выявленные очаги без при-

знаков активности процесса, без отрицательной динамики.

«Представленный клинический случай наглядно демонстрирует эффективность длительной терапии препаратом натализумаб. Данные клинических исследований и реальной практики позволяют сделать вывод, что терапия высокоэффективным ПИТРС натализумабом радикально меняет подходы к лечению РС», – резюмировала профессор Т.И. Якушина.

Данные оценки эффективности натализумаба за 15 лет реальной клинической практики. Чему мы научились

Как отметила к.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», врач-невролог межотделного отделения рассеянного склероза ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24» Департамента здравоохранения г. Москвы, вице-президент МАВРС Наталья Валерьевна ХАЧАНОВА, впервые подход к оценке эффективности ПИТРС с точки зрения полной свободы от заболевания был предложен в 2009 г. при анализе данных исследования натализумаба AFFIRM¹¹. Открытие такого подхода, как полное отсутствие активности заболевания (позднее названного NEDA-3), стало существенным прорывом в терапии РС¹². Такая цель терапии РС позволяет достигать у большего количества пациентов устойчивой ремиссии заболевания с сохранением качества жизни, трудоспособности, физической и социальной активности.

В ретроспективном анализе данных исследования AFFIRM, опубликованном в 2009 г., впервые оценивали полное отсутствие клинической и радиологической активности заболевания отдельно в разных группах пациентов. Установлено, что не только пациенты с умеренной активностью заболевания (менее двух обострений за последний год или отсутствие очагов по данным МРТ), но и пациенты с высокой активностью РС (более двух обострений или выявленные при МРТ контрастируемые очаги) достигали критериев NEDA¹¹.

Анализ данных еще раз подтвердил эффективность натализумаба у больных с высокой активностью РС. Кроме того, еще в одном анализе результатов исследования AFFIRM (2013) показано, что частота достижения критериев NEDA у пациентов с РС может быть выше при более раннем начале терапии натализумабом¹³. Современные данные свидетельствуют о том, что важной целью терапии РС является не только снижение частоты

обострений, но и поддержание уровня достижения критериев NEDA в течение длительного периода.

В последние годы продолжают изучаться и внедряться в клиническую практику дополнительные методы оценки эффективности терапии РС, в частности в отношении влияния на когнитивные функции. Как известно, при РС имеют место нарушения в разных когнитивных доменах. У больных встречаются нарушения зрительной и вербальной эпизодической памяти, скорости обработки информации, исполнительской функции. При этом в ряде случаев выраженный когнитивный дефицит отмечается уже на начальных стадиях развития заболевания. В рутинной практике для выявления когнитивных нарушений у больных РС можно применять тест на сопоставление символов и цифр (SDMT) и слуховой тест на сложение в заданном темпе (PASAT).

Сегодня для определения эффективности терапии ПИТРС используют дополнительный критерий мультидоменной когнитивной NEDA, включающий результаты оценки когнитивных

¹¹ Havrdova E., Galetta S., Hutchinson M., et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol.* 2009; 8 (3): 254–260.

¹² Giovannoni G., Turner B., Gnanapavan S., et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2015; 4 (4): 329–333.

¹³ Havrdová E., et al. Effects of natalizumab treatment on freedom from disease activity by baseline characteristics in AFFIRM. *ECTRIMS*, 2013. P519.



Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний (МАВРС)

функций. Многие ПИТРС демонстрируют уменьшение числа обострений и прогрессирования инвалидизации, но длительно сохраняющаяся когнитивная мультидоменная NEDA для них не исследована. Последние данные одного из исследований мультидоменной когнитивной NEDA (оценка проводилась в семи доменах: память, исполнительные функции, внимание, скорость обработки информации, вербальная функция и двигательные навыки, а также общая оценка когнитивных функций) отражают динамику когнитивных функций у больных РС при длительной терапии (в течение пяти лет) высокоэффективным ПИТРС натализумабом (Тизабри) и расширяют предыдущие анализы, показывающие значимое улучшение когнитивных функций после начала лечения натализумабом^{9, 10, 14}.

Итак, на протяжении всего периода применения препарата натализумаб (Тизабри) получены доказательства его высокой и устойчивой эффективности. На фоне лечения натализумабом у пациентов с РС значительно снижается частота обострений (на 92,5%)², замедляется прогрессирование инвалидизации, а также уменьшается риск появления новых активных очагов по данным МРТ⁵. Другими словами, терапия натализумабом позволяет достигнуть критериев NEDA и значительно повысить качество жизни пациентов с РС^{2, 3, 6, 14}.

Профессор Н.В. Хачанова подробно остановилась на проблеме терапии ПИТРС при планировании и ведении беременности у пациенток с РС. В глобальном проспективном регистре использования натализумаба во время

беременности оценивали исходы беременности у женщин с РС или болезнью Крона, которые подвергались воздействию натализумаба в любое время в течение трех месяцев до зачатия или во время беременности. В исследование были включены 376 беременных, из них 369 с РС и семь с болезнью Крона. По данным регистра, 355 пациенток имели известные исходы беременности. Частота самопроизвольных аборт составила 9%, решение о прерывании беременности приняли 14 женщин, имел место один случай мертворождения, живые новорожденные появились у 316 женщин. Результаты исследования не выявили специфических врожденных дефектов у новорожденных, которые могли бы свидетельствовать о влиянии препарата натализумаб, а частота самопроизвольных абортов соответствовала таковой среди населения в целом. Тем не менее информация о назначении натализумаба указывает на то, что применять его во время беременности можно, если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода¹⁵.

По словам докладчика, интересные результаты получены в исследовании 2021 г., в котором анализировали данные международного регистра MSBase. В нем собраны сведения о 16 186 беременностях, протекавших на фоне РС. Исследователи проанализировали 3264 беременности у 2458 пациенток, применявших натализумаб, финголимод и диметилфумарат, и связанные с беременностью рецидивы и инвалидизацию. В рамках исследования время наступления беременности разделили на периоды: до 2005 г., 2005–2010 гг., с 2011 г. Соответственно терапию

различными ПИТРС пациентки получали в зависимости от принятой в тот период времени схемы лечения¹⁶.

В итоге авторы проанализировали беременности, которые наступили у трех групп пациенток, в зависимости от срока отмытки натализумаба: у первой группы натализумаб был отмыт до зачатия, у второй – до первого триместра, у третьей группы терапия продолжалась в течение первого триместра. Показано, что средняя частота обострений была значимо выше в группах, пациентки которых прекратили прием натализумаба до беременности. В группах, пациентки которых продолжили получать натализумаб в первом триместре, средняя частота обострений была ниже¹⁶. У женщин, которые считаются подверженными высокому риску рецидива, применение натализумаба до беременности и продолжающееся до 34 недель беременности с ранним повторным началом после родов является эффективным вариантом минимизации риска рецидива. Следует отметить, что любые стратегии применения высокоэффективных ПИТРС должны учитывать риск потенциальных осложнений у плода/новорожденного¹⁶.

В 2020 г. на конгрессе Европейского комитета по изучению и лечению рассеянного склероза (ECTRIMS) были объявлены результаты французского национального исследования BABYZUMAB по оценке воздействия натализумаба во время беременности¹⁷. В исследование были включены 117 пациенток с ремиттирующим РС, которые забеременели в период с июня 2013 г. по сентябрь 2018 г. Первичная конечная точка – снижение частоты обострений за двухлетний

¹⁴ Kaczmarek O., et al. Multiple sclerosis, natalizumab, cognition: multi-domain cognitive NEDA.ECTRIMS, 2021. P809.

¹⁵ Friend S., Richman S., Bloomgren G., et al. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. BMC Neurol. 2016; 16 (1): 150.

¹⁶ Yeh W.Z., Widyastuti P.A., Van der Walt A., et al. Natalizumab, fingolimod and dimethyl fumarate use and pregnancy-related relapse and disability in women with multiple sclerosis. Neurology. 2021; 96 (24): e2989–e3002.

¹⁷ Bouchard, et al. Exposure to Natalizumab during pregnancy: a French national retrospective study. 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting. 2020.



период (девять месяцев до и 15 месяцев после начала беременности), вторичная конечная точка – показатели МРТ. Исходя из терапевтической стратегии, пациенток разделили на три группы: продолжение терапии натализумабом в течение всего периода беременности и послеродовом периоде, продолжение терапии натализумабом во время беременности от трех до шести месяцев и прекращение терапии до начала беременности. Терапия Тизабри на протяжении всей беременности была ассоциирована с меньшим риском обострений по сравнению с другими стратегиями¹⁷.

Данные о безопасности новорожденных у 21 пациентки, продолжившей терапию натализумабом (Тизабри) во время беременности, показывают отсутствие отклонений в развитии плода, недоношенности, мертворождения¹⁷. Таким образом, для достижения контроля заболевания на фоне натализумаба у пациенток с высокой активностью РС можно продолжать инфузии препарата при наступлении беременности. После родоразрешения следует максимально быстро вернуть пациентку на терапию натализумабом с целью дальнейшего эффективного контроля над заболеванием^{18, 19}.

Не менее важный вопрос – инфекционные риски на фоне применения высокоэффективных ПИТРС, в частности развитие прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Оценка риска развития ПМЛ является важным этапом принятия решения об инициации и продолжении терапии новыми высокоселективными препаратами у больных РС. На сегодняшний день разработаны и внедрены меры по управлению рисками во

время терапии натализумабом (Тизабри), что позволило снизить число новых случаев ПМЛ на фоне терапии. Обязательное условие назначения натализумаба – жесткое соблюдение плана минимизации риска развития ПМЛ. К факторам риска развития ПМЛ относят наличие JCV-антител. Однако выявление JCV-антител у больных РС имеет наибольшую ценность в стратификации риска, когда положительный результат анализа используется в комбинации с другими факторами риска.

Программа по минимизации рисков от терапии TOUCH иницирована для разработки стратегии оценки рисков терапии натализумабом и смягчения их последствий. Кроме того, в регистре проанализировано влияние терапии натализумабом на риск ПМЛ у 35 521 JCV-позитивного пациента. Всех JCV-позитивных пациентов разделили на группы первичного, вторичного и третичного анализа. При первичном анализе оценивали влияние последних 18 месяцев дозирования натализумаба на риск ПМЛ, при вторичном – влияние периода расширения интервала дозирования (РИД) более шести месяцев на риск ПМЛ, при третичном – влияние истории дозирования, состоящей в основном из РИД, на риск ПМЛ²⁰.

Профессор Н.В. Хачанова отметила, что переход со стандартного интервала дозирования натализумаба на расширенный спустя год от начала терапии на РИД способствует снижению риска ПМЛ и открывает новые возможности в лечении JCV-позитивных пациентов.

Для российских врачей-неврологов по-прежнему доступна программа, поддерживаемая ком-

панией Janssen, по применению дополнительного МРТ-мониторинга у пациентов с JCV-антителами, получающих натализумаб, с целью своевременного выявления атипичных очагов, характерных для ПМЛ.

Подводя итог, профессор Н.В. Хачанова подчеркнула, что опыт прошедших 15 лет, продемонстрированный в клинических исследованиях и реальной практике, подтверждает высокий уровень эффективности и терапевтическую значимость натализумаба (Тизабри). Натализумаб обеспечивает значимое снижение частоты обострений и уменьшение очагов РС по данным МРТ. Терапия натализумабом может не только замедлять прогрессирование, но и обеспечивать значимый регресс инвалидизации у пациентов с РС, в том числе высокоактивного течения. Более раннее начало терапии натализумабом ассоциируется с улучшением долгосрочных когнитивных и физических показателей при РС^{4, 10}. Кроме того, в последние годы получены убедительные данные о возможности применения натализумаба при беременности с учетом клинического состояния пациенток и соотношения риска и пользы^{18, 19}. Разработаны и успешно применяются в клинической практике рекомендации по снижению риска ПМЛ на фоне натализумаба. Использование РИД натализумаба открывает новые терапевтические возможности в терапии JCV-позитивных пациентов с РС²⁰. Таким образом, применение натализумаба приводит к стойкому снижению инвалидизации, отсутствию активности болезни и существенному улучшению качества жизни пациентов с РС^{2-4, 6}. *

¹⁸ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тизабри. ЛСР-008582/10 от 22.06.2021.

¹⁹ Dobson R., Dassan P., Roberts M., et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract. Neurol.* 2019; 19 (2): 106–114.

²⁰ Zhovtis Ryerson L., Foley J., Chang I., et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology.* 2019; 93 (15): e1452–e1462.



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?

Закажите:

- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.ru

У НАС ДЕШЕВЛЕ!

СРАВНИТЕ ЦЕНЫ

И УБЕДИТЕСЬ

САМИ!





Цереброваскулярная патология: от инсульта до астении, или Один день врача-невролога

К цереброваскулярным относятся медленно прогрессирующие заболевания головного мозга, обусловленные патологическими изменениями церебральных сосудов с нарушением мозгового кровообращения. Большое значение для улучшения прогноза и качества жизни пациентов с такими заболеваниями имеют ранняя диагностика и своевременное использование эффективных методов нейропротективной терапии. В Санкт-Петербурге 15–16 сентября 2022 г. состоялся I Всероссийский открытый неврологический дискуссионный форум PATIENT CASES. Среди участников мероприятия были ведущие российские эксперты в области неврологии, а также медицинские работники других специальностей. В рамках форума прозвучали доклады, в частности посвященные вопросам диагностики и лечения цереброваскулярных заболеваний в клинической неврологической практике. В ходе симпозиума, организованного при поддержке компании «Промомед», эксперты рассмотрели современные методы профилактики и таргетного лечения пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и когнитивными нарушениями, в том числе обусловленными нарушением мозгового кровообращения и коронавирусной инфекцией. Особое внимание участники симпозиума уделили своевременности нейропротективной терапии.



Профессор, д.м.н.
Е.Р. Баранцевич

Симпозиум открыл профессор, д.м.н., заведующий кафедрой неврологии и мануальной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, главный внештатный специалист-невролог Северо-Западного федерального округа Евгений Робертович БАРАНЦЕВИЧ. Его доклад был посвящен диагностике и лечению астенических нарушений у пациентов, перенесших COVID-19. Перенесенная коронавирусная инфекция приводит к разнообразным

Постковидная астения

эмоциональным, когнитивным и вегетативным расстройствам, на длительное время снижающим качество жизни пациента. Постковидный синдром представляет собой патологическое состояние, проявления которого сохраняются свыше 12 недель после перенесенного заболевания и объяснить которое альтернативным диагнозом нельзя. Большинство пациентов отмечают наличие четырех и более симптомов, таких как повышенная утомляемость, мышечная/суставная или головная боль, одышка. Наиболее распространенным проявлением постковидного синдрома считается астения, характеризующаяся слабостью, повышенной утомляемостью, которые не уменьшаются после полноценного отдыха, что отличает ее от обычного переутомления. Астения нередко сохраняется в течение длительного периода (до года и более) после перенесенной коронавирусной инфекции. Возможно развитие разных вариантов этого патологического состояния: цереброгенная, сомато-

генная, соматоцереброгенная, адаптационная, ятрогенная и психогенная. Цереброгенная астения отмечается на фоне нарушения метаболизма нейронов головного мозга вследствие травмы, инфекции, интоксикации. Соматогенная астения развивается в самом начале или дебюте заболеваний внутренних органов, может наблюдаться на протяжении болезни или возникать после острого периода заболевания. В свою очередь соматоцереброгенная (смешанная) астения наблюдается при одновременном воздействии физико-химических факторов или инфекционно-токсических патогенных агентов, а адаптационная астения обусловлена воздействием экстремальных факторов внешней среды. Ятрогенная астения может быть вызвана длительным, не всегда обоснованным применением антибиотиков и гидроксихлорохина. Психогенная астения, сопровождаемая тревожно-депрессивными расстройствами, является частой составляющей постковидного синдрома.



Большинство пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, жалуются на астению, усталость, сонливость, а также одышку, разнообразные болевые синдромы, ухудшающие общее состояние и негативно влияющие на качество жизни. Значимую роль при этом играет именно постковидная астения.

Безусловно, пандемия считается мощным стрессорным фактором, поскольку связана с потенциальной угрозой жизни, а также с карантинными мерами, существенно влияющими на жизнь любого человека (самоизоляция, ограничение доступа к медицинским услугам). В группе лиц, наиболее подверженных риску развития астенических стрессорных расстройств, находятся медицинские работники, в большей степени врачи, оказывающие помощь больным с инфекцией COVID-19 в условиях повышенной нагрузки, неоднократно переболевшие COVID-19, особенно при тяжелом течении болезни и госпитализации в стационар, и люди, утратившие близких и родственников.

Различают гиперстеническую и гипостеническую астению. Чаще у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, развивается именно второй вариант астенических расстройств, харак-

теризующийся снижением порога возбудимости и восприимчивости к внешним стимулам, вялостью, повышенной слабостью и дневной сонливостью. При этом жалобы, связанные с повышенной истощаемостью психических функций, нарушениями в эмоциональной сфере, нарушениями со стороны вегетативной системы и когнитивными нарушениями, расцениваются как неспецифические.

В настоящее время для выраженности астенических расстройств используются скрининговые шкалы. Наиболее широкое распространение в реальной клинической практике получили госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкала субъективной оценки астении (MFI-20), преимуществом которых является оценка состояния пациента по его собственным ответам, что позволяет оценивать в динамике происходящие изменения состояния на протяжении разных периодов.

Биологические процессы, обуславливающие защиту ткани мозга, хорошо изучены. Доказано, что эти биологические процессы могут быть фармакологически активированными¹.

Разработаны фармакологические препараты, которые оказывают мультимодальное влияние, таргетно

воздействуя на несколько молекулярных мишеней и защищая нейронные системы головного мозга. Одним из лекарственных средств с уникальным нейропротективным действием является Брейнмакс. Входящие в его состав компоненты обеспечивают синергический фармакодинамический эффект, повышая нейропротективную активность препарата.

При астенических состояниях суточная доза препарата Брейнмакс для взрослых составляет две капсулы (500 + 500 мг), ее принимают однократно или в два приема. Курс лечения составляет 10–14 дней.

В заключение профессор Е.Р. Баранцевич отметил, что Брейнмакс восстанавливает равновесие процессов доставки и потребления кислорода в клетках, оказывает выраженный антиоксидантный эффект. Данные исследований и клинической практики демонстрируют целесообразность и перспективность применения препарата Брейнмакс у пациентов с коронавирусной инфекцией. Использование препарата Брейнмакс при этом заболевании, равно как и в постковидном периоде, патогенетически обосновано с точки зрения полноценной коррекции функциональной активности митохондрий².

Цереброваскулярное переформатирование коморбидного пациента

Симпозиум продолжил профессор кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., эксперт РАН, вице-президент Евразийской ассоциации неврологов Сергей Анатольевич ЖИВОЛУПОВ. Он подчеркнул, что в мире насчитывается огромное количество пациентов с цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологией, определяющей высокую смертность и инвалидизацию больных. Цереброваскулярная патология развивается под воздействием различных факторов риска,

таких как гипертензия, курение, абдоминальное ожирение, дислипидемия, патологии сердца, злоупотребление алкоголем, наркотиками, сахарный диабет, стресс и депрессия. После начала пандемии коронавирусной инфекции перечисленные факторы стали чаще выявлять у лиц не только пожилого, но и молодого возраста.

Еще одной причиной развития цереброваскулярной патологии являются особенности анатомии мозгового кровотока. В мозговом кровотоке участвуют не только магистральные, но и мелкие сосуды. Именно на уров-



Профессор, д.м.н.
С.А. Живолупов

не малых сосудов развиваются хронические болезни: патология, связанная с возрастом и артериальной гипер-

¹ Федин А.И., Соловьева Э.Ю., Миронова О.П., Федотова А.В. Лечение астенического синдрома у больных с хронической ишемией головного мозга (результаты неинтервенционной наблюдательной программы ТРИУМФ). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114 (12): 104–111.

² Танашиян М.М., Раскуражев А.А., Заславская К.Я. и др. Новые возможности нейропротективной терапии пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Терапевтический архив. 2022; 94 (6): 748–755.



тензией, церебральная амилоидная ангиопатия, наследственные заболевания. Встречаются острые формы болезней малых сосудов, такие как воспалительный изолированный ангиит центральной нервной системы или системный, невоспалительные заболевания – синдром Сусака, синдром Снеддона. Болезни малых сосудов способствуют развитию церебральных микроинфарктов, лакун и лейкоареоза, что лежит в основе прогрессирования в том числе астенических состояний и когнитивного дефицита.

Промежуточной или конечной стадией цереброваскулярной патологии является острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт). Несмотря на появление высокотехнологичных методов диагностики и лечения, по данным Всемирной организации здравоохранения, с 1990 по 2019 г. абсолютное число перенесенных инсультов увеличилось на 70%, смертность от инсульта – на 43%, а количество потерянных лет жизни с учетом инвалидизации вследствие инсульта – на 32%. Рост глобального бремени инсульта, вероятно, связан не только с увеличением и старением населения, но и со значительным увеличением подверженности нескольким важным факторам риска³.

Докладчик отметил, что международные эксперты обосновательно не причисляют рост цереброваскулярных заболеваний среди населения к факторам риска увеличения частоты инсультов. В мире недостаточно внимания уделяется вопросам ранней диагностики, лечения и профилактики цереброваскулярной патологии. В современной отечественной неврологии активно рассматривается терапевтический подход, предусматривающий неотложные лечебные мероприятия по восстановлению мозгового кровотока и защите клеток мозга от ишемического поражения. Лечение больных с цереброваскулярными заболеваниями, мозговым инсультом должно быть направлено на основное заболевание, ини-

цировавшее поражение мозговой ткани, восстановление церебральной гемодинамики (реперфузия), метаболизма нервной ткани (нейропротекция) и коррекцию главных неврологических синдромов (симптоматическая терапия). Кроме того, важно предупредить вторичное повреждение мозговой ткани, обусловленное гипоперфузией мозговой ткани. Гипоперфузия мозговой ткани приводит к резкому снижению концентрации кислорода, глюкозы и аденозинтрифосфата, анаэробному гликолизу, метаболическому ацидозу, высвобождению медиаторов воспаления во внеклеточное пространство, увеличению свободных радикалов, прогрессирующему разобщению нейронных ансамблей, дишизу и другим изменениям. Термин «дишиз» употребляется для описания процессов, лежащих в основе функциональных нарушений на фоне ишемии или непосредственно после сосудистой катастрофы головного мозга. Под дишизом понимают совокупность электрофизиологических, метаболических и гемодинамических изменений структур, отдаленных от места локального поражения, вызванных оксидативным стрессом, воспалением. Последующее разрешение такого состояния может быть этапом спонтанного восстановления. В зависимости от локализации и размеров очага поражения, интенсивности дишиза (распространяющаяся волна депрессии), степени исходного цереброваскулярного поражения формируется сложная динамическая иерархия двигательных и когнитивных расстройств, ограничивающих мобильность пострадавших.

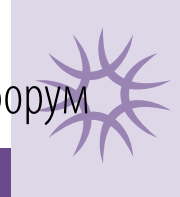
Особое место в лечении цереброваскулярных нарушений занимает нейропротекция, направленная на коррекцию основных механизмов острой и хронической нейродегенерации: профилактика апоптоза и некроза нейронов, купирование дишиза, стимуляция нейропластич-

ности (нейрогенеза). Конечной целью нейропротекции (нейрометаболической терапии) является лечение пораженного головного мозга, а также профилактика осложнений. Для этих целей применяют церебральные вазодилататоры, антагонисты Ca^{2+} . Но наиболее эффективным методом нейропротективной терапии считается использование препаратов мультимодального, таргетного действия, таких как Брейнмакс.

Новый препарат Брейнмакс представляет собой композицию триметилгидразиния пропионата (мельдоний) и этилметилгидроксипиридина сукцината с выраженным синергетическим эффектом, проявляющимся в значительном повышении нейропротекторного, ноотропного и антиамнестического действия. Брейнмакс воздействует на многие звенья патогенеза цереброваскулярных заболеваний. Эффективность и безопасность Брейнмакса доказаны в клинических исследованиях. Установлено, что Брейнмакс в два раза эффективнее, чем традиционная терапия, снижает уровень депрессии уже к 15-му дню лечения пациентов после перенесенного ишемического инсульта, достоверно улучшает навыки запоминания и внимание к 25-му дню терапии и практически полностью восстанавливает утраченные функции, увеличивает мобильность и способность к самообслуживанию к 30-му дню лечения.

Исследователи сравнивали эффективность и безопасность Брейнмакса у пациентов с ишемическим инсультом в остром и восстановительном периодах. На фоне применения Брейнмакса значительно уменьшалась выраженность симптомов и функциональных нарушений. Отмечалось достоверно более выраженное по сравнению с пациентами, получавшими традиционную терапию, улучшение параметров жизнедеятельности. Кроме того, неврологический дефицит был значительно ниже у тех, кто получал Брейнмакс. Доказана без-

³ GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021; 20 (10): 795–820.



I Всероссийский открытый неврологический дискуссионный форум
PATIENT CASES

опасность длительной последовательной терапии препаратом Брейнмакс у пациентов с ишемическим инсультом в остром и восстановительном периодах. Таким образом, Брейнмакс характеризуется высокой эффективностью и безопасностью, оказывает более выраженный положительный эффект на динамику клинического состояния пациентов с ишемическим инсультом (рис. 1 и 2).

В завершение профессор С.А. Живолупов поделился примером из собственной реальной клинической практики. Родственники пациента 77 лет обратились по поводу прогрессирующего ухудшения его самочувствия, ограничения самостоятельности в повседневной жизни и снижения умственных способностей (памяти, скорости восприятия информации). За три недели до визита посещали невролога. Был поставлен диагноз – подозрение на развитие острого нарушения мозгового кровообращения и назначена терапия: донепезид, Акагинол Мемантин, Глиатилин. Амбулаторное лечение не принесло заметного результата. После диагностики С.А. Живолупов поставил диагноз: пирамидно-мозжечковый синдром справа, выраженные когнитивные нарушения и назначил Нейромидин (вместо донепезила) 80 мг/сут и Брейнмакс 500 мг два раза в сутки. Через два месяца терапии состояние пациента улучшилось, потребность в посторонней помощи уменьшилась, когнитивные функции улучшились.

Подводя итог, профессор С.А. Живолупов подчеркнул, что рациональ-

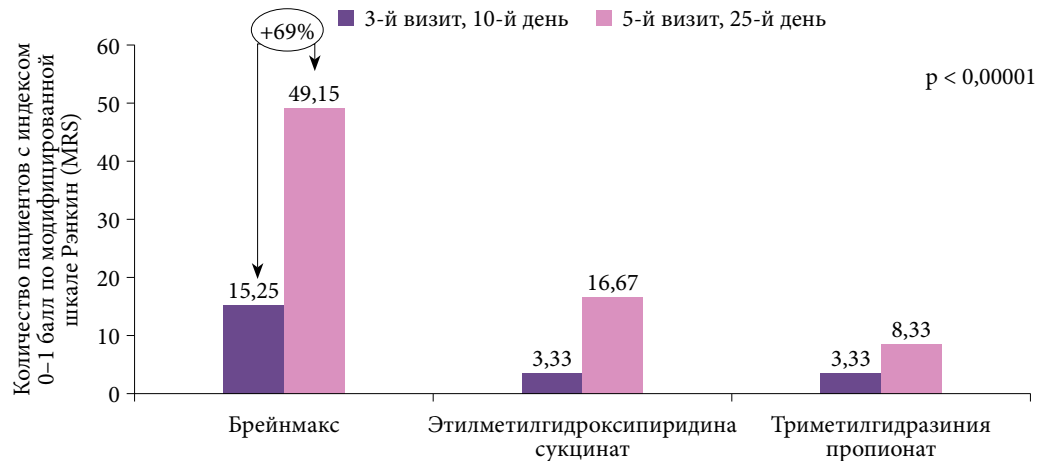


Рис. 1. Эффективность препарата Брейнмакс у пациентов после инсульта в виде улучшения навыков самообслуживания

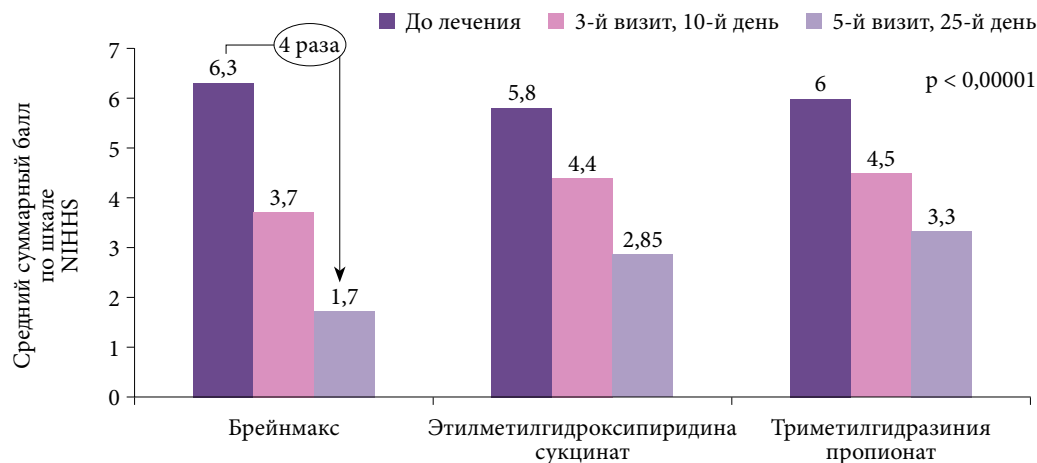


Рис. 2. Достоверное снижение неврологического дефицита у пациентов после инсульта на фоне применения препарата Брейнмакс

ное лечение цереброваскулярных заболеваний – лучшая первичная и вторичная профилактика острого нарушения мозгового кровообраще-

ния. В основе рациональной терапии лежит применение препаратов, повышающих толерантность мозговой ткани к гипоксии.

Современные аспекты терапии легких и умеренных когнитивных нарушений

Как отметила д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования Федерального научно-клинического центра ФМБА России, ведущий невролог Клиники головной боли и вегетативной патологии им. академика А. Вейна Евгения Викторовна ЕКУШЕВА, когнитивные наруше-

ния являются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, с которой в клинической практике сталкиваются врачи различных специальностей. Последние годы когнитивные нарушения все чаще отмечаются у пациентов молодого и среднего возраста. Именно поэтому особое внимание клиницистов должно быть уделено своевременной ди-



Профессор, д.м.н.
Е.В. Екушева



агностике, лечению и профилактике данных расстройств у лиц молодого возраста для сохранения функциональной активности, работоспособности и поддержания высокого качества жизни. Как правило, основными причинами возникновения когнитивных нарушений у пациентов молодого и среднего возраста являются артериальная гипертензия и сахарный диабет.

У большинства пациентов с артериальной гипертензией, согласно данным нейровизуализационных исследований, выявляются «немые» инфаркты и другие структурные поражения головного мозга. У больных сахарным диабетом также наблюдаются разнообразные патологические изменения в веществе головного мозга. Следует отметить, что даже эпизодическое повышение уровня артериального давления во время сна сопровождается развитием не только лейкоареоза, но и церебральной атрофии, при значительной выраженности которых отмечаются значимые когнитивные нарушения. При этом пациенты с артериальной гипертензией многие годы могут не знать о своем заболевании, не придавая особого значения возникающим симптомам и не сообщая о них врачу. Активные жалобы появляются уже при выраженном поражении органов-мишеней. Однако даже регулярный прием антигипертензивных препаратов не исключает прогрессирования патологических изменений головного мозга и не позволяет добиться регресса уже имеющегося когнитивного дефицита при поражении церебральных сосудов.

Выделяют легкие и умеренные когнитивные нарушения. Легкие когнитивные нарушения предъявляются пациентами, у которых наблюдается снижение одной или нескольких познавательных функций, и отклонения можно обнаружить только при выполнении сложных нейропсихологических тестов. При умеренных когнитив-

ных нарушениях отмечается снижение когнитивных способностей по сравнению с исходным уровнем, заметное для пациента и окружающих его людей и являющееся явным клиническим синдромом, подтвержденным данными нейропсихологического тестирования. При этом отсутствуют профессиональная дезадаптация и нарушения привычных для пациента форм повседневной активности, но может иметь место нарушение сложных видов деятельности, то есть деменция не наблюдается.

Диагностический скрининг пациентов с когнитивными нарушениями начинается с подробного анализа предъявляемых жалоб как больного, так и окружающих его людей, тщательного клинического и неврологического обследования. Необходимо обращать внимание на жалобы, связанные со стойким ухудшением по сравнению с прошлым умственной работоспособности без явной причины в отсутствие значимых отклонений в неврологическом статусе, а также на результаты нейропсихологического тестирования. Необходимо учитывать, что на результаты этого тестирования могут влиять такие факторы, как уровень образования, нарушение зрения, слуха, мотивация, усталость, эмоционально-личностные нарушения, аффективные нарушения и побочное действие принимаемых лекарственных средств. Основными принципами ведения пациентов с когнитивными нарушениями являются:

- скрининг, верификация и оценка тяжести когнитивных нарушений;
- нейровизуализация (магнитно-резонансная томография (МРТ), мультиспиральная компьютерная томография головного мозга);
- скрининг дисметаболической энцефалопатии;
- скрининг тревожных и депрессивных расстройств;
- подбор терапии в зависимости от этиологии и тяжести нарушений;

■ длительная терапия (контроль и коррекция по необходимости). Препарат Брейнмакс зарекомендовал себя как эффективное средство для лечения когнитивных нарушений разной степени выраженности. Компоненты Брейнмакса расширяют спектр таргетного действия, а за счет синергии оптимизируют функционирование клеток, восстанавливая процессы «клеточного дыхания» даже в условиях вынужденной гипоксии. За счет разного механизма действия компонентов Брейнмакса достигается максимальная эффективность в терапии пациентов с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения.

Профессор Е.В. Екушева представила результаты открытого многоцентрового рандомизированного клинико-нейропсихологического исследования, в котором оценивались клиническая эффективность и безопасность препарата Брейнмакс и его влияние на степень функционального восстановления у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. В исследовании приняли участие 60 пациентов в возрасте 18–55 лет с жалобами на разнообразные когнитивные нарушения (снижение памяти, трудность концентрации внимания и сосредоточения, снижение умственной работоспособности, утомляемость при выполнении умственной и физической работы по сравнению с имеющимися ранее возможностями). Критерием включения пациентов в исследование было наличие легких и умеренных когнитивных нарушений, не нарушающих бытовую, профессиональную и социальную деятельность, профессиональные способности и навыки социального общения.

Все пациенты были рандомизированно распределены в две равные группы. Исследуемые первой группы получали Брейнмакс по одной капсуле утром и одной капсуле вечером (не позднее 18.00) в течение 14 дней, затем

БРЕЙНМАКС®



- Усиление нейропротекции
- Улучшение памяти и внимания
- Повышение работоспособности
- Нормализация эмоционального состояния

1. Инструкция по медицинскому применению препарата БРЕЙНМАКС®.

2. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Возможности повышения эффективности нейропротективной терапии у пациентов с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями, когнитивными нарушениями и астеническим синдромом различной этиологии: резолюция совета экспертов. РМЖ. 2022;4:51–54.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

 ПРОМОМЕД

ООО ПРОМОМЕД ДМ
129090 Москва, Проспект Мира, 13 стр.1, офис 106
тел. +7 (495) 640-25-28
www.promo-med.ru

Реклама.

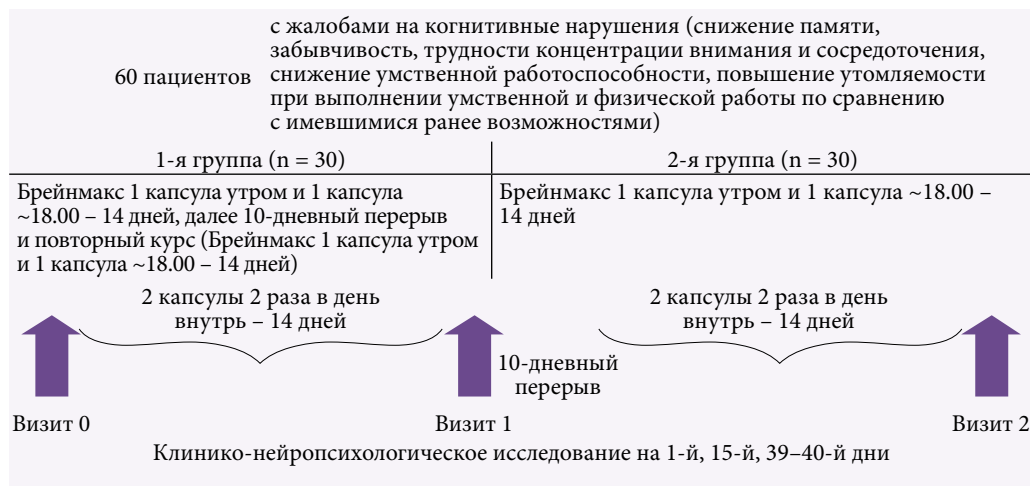


Рис. 3. Дизайн исследования эффективности применения препарата Брейнмакс у пациентов с недементными когнитивными нарушениями

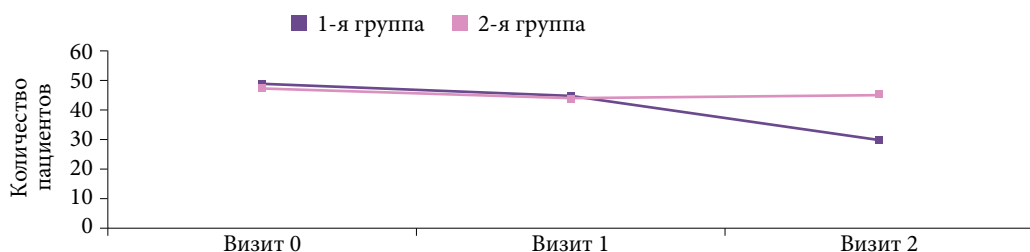


Рис. 4. Тест Шульте у пациентов с недементными когнитивными нарушениями при применении препарата Брейнмакс (промежуточные результаты исследования)

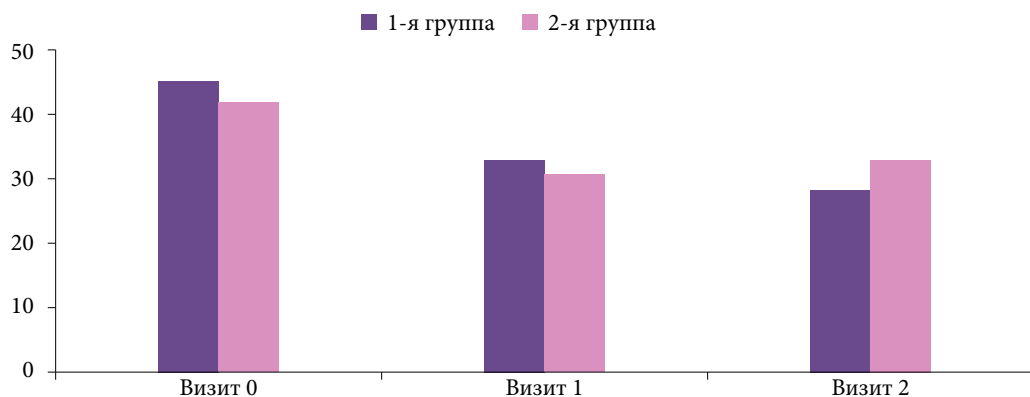


Рис. 5. Шкала астении (MFI-20) у пациентов с недементными когнитивными нарушениями при применении препарата Брейнмакс (промежуточные результаты исследования)

следовали десятидневный перерыв и повторный аналогичный 14-дневный курс. Пациенты второй группы получали лишь однократный 14-дневный курс Брейнмакса (рис. 3). Оценка состояния больных проводилась на первый, 15-й и 39–40-й дни исследования

с помощью общепризнанных международных шкал и тестов: MoCA, MMSE, Шульте, замены цифровых символов DSST, 12 слов, опросника субъективной оценки астении MFI-20, анкеты качества жизни SF-36. При выявлении отклонений в неврологическом статусе паци-

ентам проводили МРТ и другие исследования.

Предварительные результаты исследования продемонстрировали улучшение когнитивных функций в обеих группах после курса терапии. Однако более выраженное улучшение показателей объема и скорости переключения внимания (в тесте Шульте), как и показателей концентрации и поддержания внимания, скорости обработки информации, исполнительных функций и рабочей памяти (в тесте DSST), отмечалось у пациентов первой группы после двух курсов терапии препаратом Брейнмакс по сравнению с группой пациентов, проходивших лишь один курс лечения (рис. 4). Кроме того, у пациентов этой группы зафиксировано статистически значимое улучшение показателей концентрации и поддержания внимания, скорости обработки информации, исполнительных функций и рабочей памяти.

Уже после первого курса терапии препаратом Брейнмакс у всех пациентов отмечалось уменьшение выраженности астенических проявлений (по шкале MFI-20) на 32% (рис. 5) и улучшение качества жизни (по шкале SF-36).

Таким образом, применение препарата Брейнмакс у пациентов молодого и среднего возраста с недементными когнитивными нарушениями способствует достоверному улучшению когнитивных функций, снижению выраженности астенических проявлений и улучшению качества жизни. При этом существенно лучший клинический эффект наблюдается при повторном курсе применения препарата, что делает оправданным и целесообразным более длительное использование Брейнмакса у этой категории пациентов. Применение препарата Брейнмакс у лиц молодого и среднего возраста с недементными когнитивными нарушениями безопасно и не ассоциируется с развитием побочных эффектов и нежелательных явлений. *

ГИБРИДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ

9-10
ДЕКАБРЯ
2022





Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU**

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно



АРЛЕВЕРТ®

ДИМЕНГИДРИНАТ 40 МГ+ЦИННАРИЗИН 20 МГ
ТАБЛЕТКИ

Двойной механизм действия против головокружения¹



Лечение симптомов головокружения различного генеза¹

¹. Инструкция по медицинскому применению препарата Арлеверт® ЛП-006469 от 22.09.2020

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АРЛЕВЕРТ®

Международное непатентованное или группировочное наименование: дименгидрилат+циннаризин. Лекарственная форма: таблетки. Показания к применению: Симптоматическое лечение головокружения различного генеза. Препарат Арлеверт® показан для применения у взрослых. Противопоказания: повышенная чувствительность к действующим веществам, дифенгидрамину или другим антигистаминным средствам со сходной структурой, либо к любому из вспомогательных веществ; нарушение функции почек тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 25 мл/мин); нарушение функции печени тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); закрытоугольная глаукома; судороги в анамнезе; подозрение на повышенное внутричерепное давление; злоупотребление алкоголем; задержка мочи вследствие заболеваний уретры и предстательной железы; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не изучены). С осторожностью: артериальная гипотензия; нарушение функции почек легкой и умеренной степени тяжести (КК более 25 мл/мин); повышенное внутриглазное давление; пилородуоденальная обструкция; гиперплазия предстательной железы; артериальная гипертензия; гипертиреоз; тяжелые формы ишемической болезни сердца; болезнь Паркинсона. Способ применения и дозы: Таблетки препарата Арлеверт® следует принимать внутрь, после еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Рекомендуемая доза составляет 1 таблетка препарата Арлеверт® три раза в день. Длительность приема в целом не должна превышать 4 недели. Необходимость дальнейшего продолжения лечения определяется врачом. Побочное действие: Наиболее часто встречающимися в клинических исследованиях нежелательные реакции при применении препарата Арлеверт® являлись заторможенность (включая сонливость, вялость, утомляемость, оглушенность) (приблизительно у 8% пациентов), сухость во рту (приблизительно у 5% пациентов). Указанные нежелательные реакции, как правило, характеризуются легким течением и проходят в течение нескольких дней даже при продолжении терапии. Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении препарата Арлеверт® по данным клинических исследований, а также из спонтанных сообщений были отмечены головная боль, боль в животе. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Арлеверт® ЛП-006469 от 22.09.2020. Отпускается по рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Реклама.

RU-ARL-01-2021-V2-print. Одобрен 07.2021. Годен до 07.2023

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел.: (495)785-01-00, факс: (495)785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**