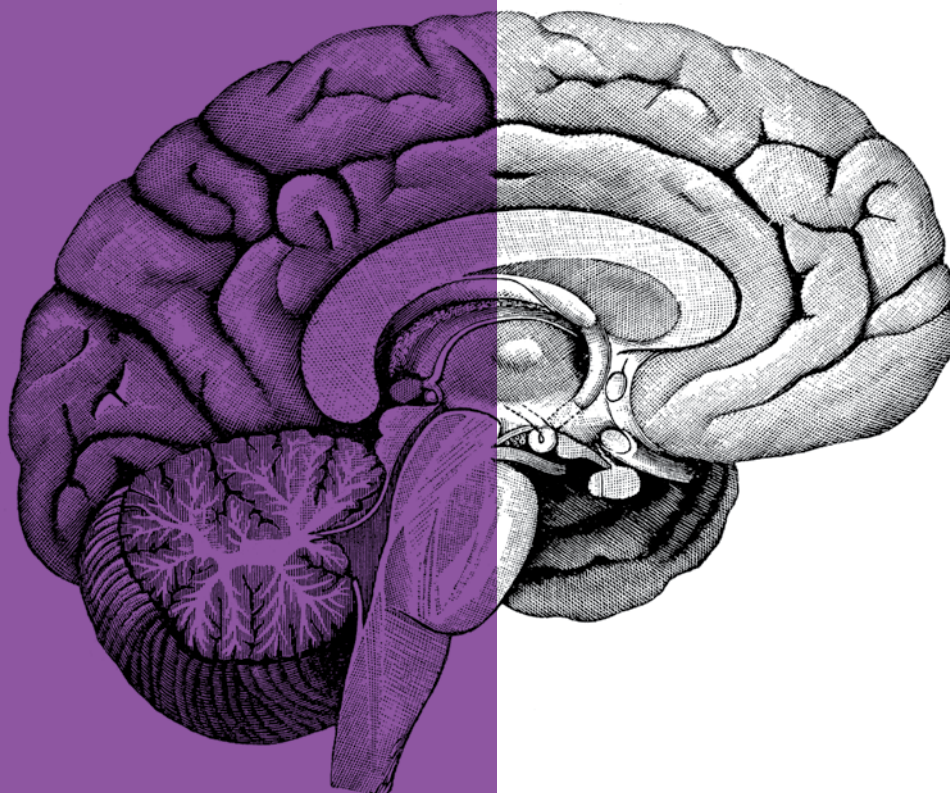


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
Ф А Р М А К О

Т Е Р А П И Я

№ **40** ТОМ 20
2024



НЕВРОЛОГИЯ
И ПСИХИАТРИЯ № 5

Оценка выраженности когнитивных нарушений у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами

11

Снижение эмоционального интеллекта как признак развивающегося сосудистого поражения головного мозга

32

Алгоритм лечения коморбидных пациентов с острой и хронической болью

68



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



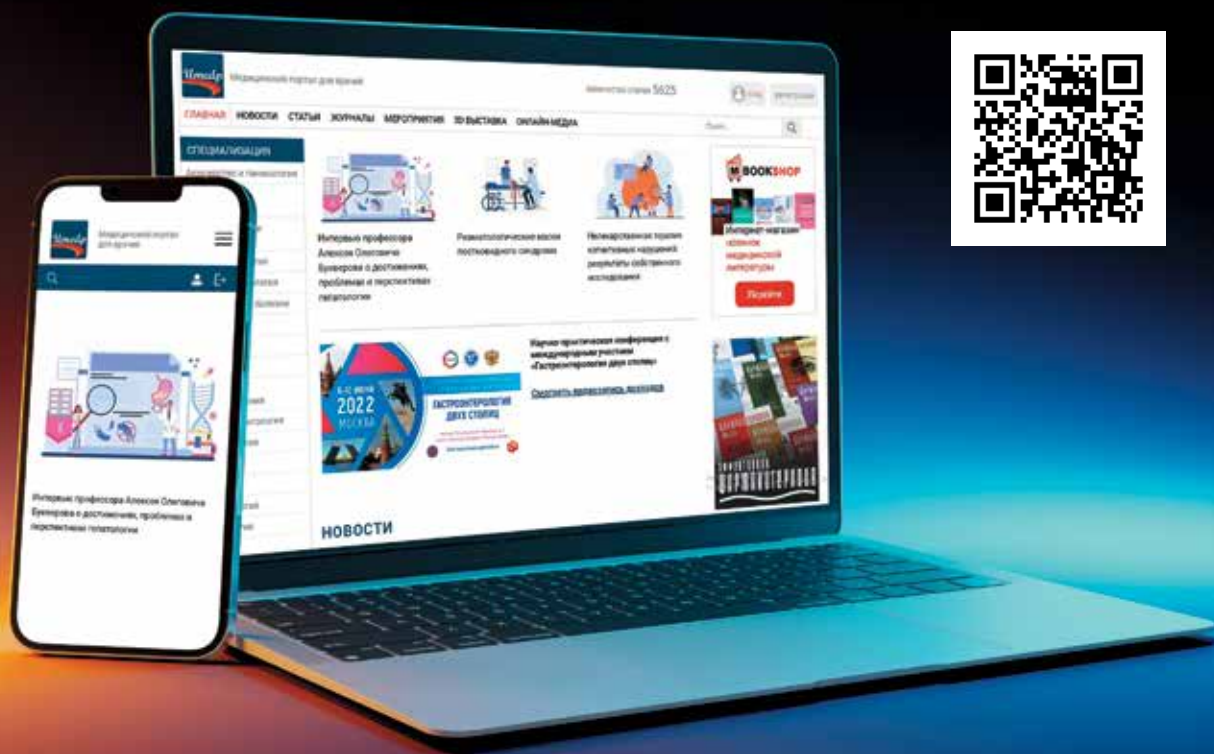
Медицинский портал для врачей uMEDp.ru



Новости, вебинары, интервью, конференции

- Более 5500 научных статей
- 300 000 посетителей в месяц
- Разделы по 19 специальностям
- Онлайн-трансляции медицинских мероприятий
- Профессиональный авторский контент
- Интерактивные задачи

Присоединяйтесь, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>



<https://ok.ru/group/68846800994349>

Эффективная фармакотерапия. 2024.
Том 20. № 40.
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»**
И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, проф., 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)*
Ю.А. ВАСЮК, *д.м.н., профессор (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, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.А. ДАЙХЕС, *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)*
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)*
К.В. ОРЛОВА, *к.м.н. (Москва)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2024.
Volume 20. Issue 40.
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’**
I.S. PREOBRAZHENSKAYA, 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)*
Yury A. VASUK, *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)*
Nikolay A. DAIKHES, *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. KNYAZEV, *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)*
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)*
Kristina V. ORLOVA, *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)
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
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, Е.В. СИБИРСКАЯ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, 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.Е. РОЙТБЕРГ, С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ, М.Н. МАМЕДОВ,
А.В. ПОГОЖЕВА (заместители главного научного редактора),
С.А. ДЕРБЕНЕВА (ответственный секретарь),
Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ, Б.Г. АЛЕКЯН, С.А. БОЙЦОВ,
Г.А. БАРЫШНИКОВА, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,
М.Г. БУБНОВА, Ю.А. ВАСЮК, М.Г. ГЛЕЗЕР,
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
Л.С. КОКОВ, И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,
В.Н. ЛАРИНА, А.Н. ЛИЩУК, Ю.М. ЛОПАТИН, О.М. МАСЛОВА,
Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ, О.Д. ОСТРОУМОВА,
А.Ш. РЕВИШВИЛИ, Н.К. РУНИХИНА, Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ,
В.В. СКИБИЦКИЙ, И.Д. СТРАЖЕСКО, Е.В. ШЛЯХТО

Неврология и психиатрия

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)
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
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, Ye.V. SIBIRSKAYA, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
N.S. TATAURSHCHIKOVA, I.A. TUZANKINA, 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. TROFIKOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.Ye. ROITBERG, S.T. MATSKEPLISHVILI, M.N. MAMMADOV,
A.V. POGOZHEVA (Deputy Chief Scientific Editor),
S.A. DERBENEVA (Responsible Secretary),
E.Z. ALEKPEROV, B.G. ALEKYAN, S.A. BOYTISOV,
G.A. BARYSHNIKOVA, Yu.I. BUZIASHVILI,
M.G. BUBNOVA, Yu.A. VASYUK, M.G. GLEZER,
Yu.I. GRINSHTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA,
L.S. KOKOV, I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,
V.N. LARINA, A.N. LISHCHUK, Yu.M. LOPATIN, O.M. MASLOVA,
D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV, O.D. OSTROUMOVA,
A.S. REVISHVILI, N.K. RUNIKHINA T.Z. SEISEMBEKOV,
V.V. SKIBITSKY, I.D. STRAZHESKO, Ye.V. SHLYAKHTO

Neurology and Psychiatry

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. PREOBRASHENSKAYA, 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, М.Б. БЫЧКОВ,
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. МАЛЫШЕВ, 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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры О. ГЛАЗКОВА, В. КАЛИНИНА, Е. ПЕРВУШИНА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,
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. MALYSHEV, 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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors O. GLAZKOVA, V. KALININA, Ye. PERVUSHINA

Art Designers T. AFONKIN, A. VITALYEVA, N. NIKASHIN

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

Р.Р. ГИЗАТУЛЛИН, Л.Р. АХМАДЕЕВА, Д.Э. БАЙКОВ,
М.В. САВЧЕНКО, Э.Н. АХМАДЕЕВА
Клинико-нейровизуализационное сопоставление данных
диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии
головного мозга и показателей функционирования
пациентов в раннем восстановительном периоде
острого ишемического инсульта 6

И.О. МОРОЗОВА, А.И. ЗЕЛЬЦЕР, В.М. УШАКОВА,
А.В. АНДРЮЩЕНКО, О.В. СТЕПАНУШКИНА,
О.А. РАТМИРОВА, В.Б. САВИЛОВ, М.В. КУРМЫШЕВ,
И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, Г.П. КОСТЮК
Нейropsychологические показатели у пациентов
с умеренным когнитивным расстройством 11

Е.А. ЧЕРЕМУШКИН, Н.Е. ПЕТРЕНКО
Анализ изменений мощностных характеристик
электроэнцефалограммы при засыпаниях во время
дневного сна после самопроизвольных пробуждений,
сопровождаемых монотонной психомоторной деятельностью:
в начале опыта и после эпизодов второй стадии сна 18

Ретроспективные исследования

Д.А. ХОЛИЧЕВ, Г.С. ГОЛОСНАЯ, Т.Н. БЕЛОУСОВА
Инфекционный процесс как фактор органического
поражения центральной нервной системы у младенцев
с асфиксией при рождении 26

Лекции для врачей

И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ
Эмоциональный интеллект и сосудистые когнитивные
расстройства 32

Обзор

А.Ш. РАХИМОВА, А.А. ХИВИНЦЕВА, Л.Р. АХМАДЕЕВА,
С.С. ВАСИЛЕВСКИЙ
Проприоцептивная нейромышечная фасилитация
в реабилитации пациентов с нарушениями статики
после церебрального инсульта 44

М.В. ДЕЕВА, Ф.Р. АГАЕВА, О.А. КИЧЕРОВА,
Л.И. РЕЙХЕРТ, М.А. АХМЕТЬЯНОВ
Болевые синдромы у пациентов, перенесших
новую коронавирусную инфекцию 52

Клиническая практика

Г.Г. ТОРОПИНА, Д.С. РАЖЕВА, И.Ю. ОЖЕГОВА,
В.Б. ИДАМЖАПОВ, М.Ю. КУЗИНА, С.Е. КОВАЛЕВА,
И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ
Клинический случай пациента школьного возраста
с заболеванием спектра синдрома Ретта и делецией
в гене MECP2 56

Медицинский форум

Расчет ожидаемых побочных эффектов при многокомпонентной
терапии коморбидного пациента с цереброваскулярными
и сердечно-сосудистыми заболеваниями 64

Актуальные вопросы терапии острой и хронической боли
у коморбидных пациентов 68

Релонова в реальной клинической практике:
что показал опыт наблюдательных исследований 72

Contents

Clinical Studies

R.R. GIZATULLIN, L.R. AKHMADEEVA, D.E. BAIKOV,
M.V. SAVCHENKO, E.N. AKHMADEEVA
Clinical and Neuroimaging Comparison
of Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging Data
of the Brain and Indicators of Patient Functioning
in the Early Recovery Period of Acute
Ischemic Stroke

I.O. MOROZOVA, A.I. ZELTSER, V.M. USHAKOVA,
A.V. ANDRYUSHCHENKO, O.V. STEPANUSHKINA,
O.A. RATMIROVA, V.B. SAVILOV, M.V. KURMYSHEV,
I.S. PREOBRAZHENSKAYA, G.P. KOSTYUK
Neuropsychological Characteristics in Patients
with Mild Cognitive Impairment
Ye.A. CHEREMUSHKIN, N.Ye. PETRENKO
Analysis of Changes in EEG Power Characteristics
During Falling Asleep During Daytime Sleep after Spontaneous
Awakenings Accompanied by Monotonous Psychomotor Activity:
at the Beginning of the Experience and after Episodes
of the Second Stage of Sleep

Retrospective Studies

D.A. KHOLICHEV, G.S. GOLOSNOY, T.N. BELOUSOVA
The Infectious Process As a Factor of Organic Damage
Central Nervous System in Newborns with Asphyxia
at Birth

Clinical Lectures

I.S. PREOBRAZHENSKAYA
Emotional Intelligence and Vascular Cognitive
Disorders

Review

A.Sh. RAKHIMOVA, A.A. KHIVINTSEVA, L.R. AKHMADEEVA,
S.S. VASILEVSKY
Proprioceptive Neuromuscular Facilitation
in Rehabilitation of Patients with Static Disorders
after Cerebral Stroke

M.V. DEEVA, F.R. AGAEVA, O.A. KICHEROVA,
L.I. REYKHERT, M.A. AKHMETYANOV
Pain Syndromes in Patients Who Have Had
a New Coronavirus Infection

Clinical Practice

G.G. TOROPINA, D.S. RAZHEVA, I.Yu. OZHEGOVA,
V.B. IDAMZHAPOV, M.Yu. KUZINA, S.Ye. KOVALEVA,
I.S. PREOBRAZHENSKAYA
A Clinical Case of a School-Age Patient
with Rett Syndrome Spectrum Disorder and Deletion
in the MECP2 Gene

Medical Forum

Calculation of Expected Side Effects
in Multicomponent Therapy of Comorbid Patients
with Cerebrovascular and Cardiovascular Diseases

Topical Issues of Treatment of Acute and Chronic Pain
in Comorbid Patients

Relonova in Real Clinical Practice:
What the Experience of Observational Studies Has Shown

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА Берлитион®

600 мг ампулы
25 мг/мл 24 мл 5 шт

Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия¹

- ❁ Ослабляет проявления полинейропатии в виде парестезии, ощущения жжения, боли и онемения конечностей¹
- ❁ Улучшает функциональное состояние периферических нервных волокон при диабетической полинейропатии¹
- ❁ Оказывает нейротрофическое действие и улучшает метаболизм липидов¹



Ознакомьтесь с полной информацией по препарату Берлитион 600 мг ампулы, используя QR-код

1. Общая характеристика лекарственного препарата Берлитион® 600, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Базовая информация о препарате Берлитион® 600 (концентрат для приготовления раствора для инфузий) от 12.12.2024

Показания к применению: диабетическая полинейропатия, алкогольная полинейропатия у взрослых старше 18 лет.

Способ применения и дозы: препарат предназначен для инфузионного введения. Препарат Берлитион® 600 назначают внутривенно, капельно, в суточной дозе 600 мг (1 ампула). Курс лечения препаратом Берлитион® 600 составляет 2–4 недели. Перед применением содержимое 1 ампулы (24 мл) разводят в 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и вводят внутривенно, капельно, медленно, в течение не менее 30 минут. Из-за светочувствительности действующего вещества раствор для инфузий готовят непосредственно перед применением. Приготовленный раствор необходимо защищать от воздействия света, например, с помощью алюминиевой фольги.

Противопоказания: гиперчувствительность к тиюктовой кислоте или к любому из вспомогательных веществ препарата (этилендиамин, вода для инъекций); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата не установлены); беременность, период грудного вскармливания (отсутствует достаточный опыт применения препарата).

Информация для специалистов здравоохранения. RU-BER-06-2024-v01-print. Одобрено: 23.12.2024.

Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини». 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.
Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>. Отпускается по рецепту врача.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



¹ Башкирский
государственный
медицинский
университет

² Клиническая
больница
«РЖД-Медицина»,
Уфа

Клинико-нейровизуализационное сопоставление данных диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии головного мозга и показателей функционирования пациентов в раннем восстановительном периоде острого ишемического инсульта

Р.Р. Гизатуллин¹, Л.Р. Ахмадеева, д.м.н., проф.^{1, 2}, Д.Э. Байков, д.м.н.¹,
М.В. Савченко¹, Э.Н. Ахмадеева, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Лейла Ринатовна Ахмадеева, Leila_ufa@mail.ru

Для цитирования: Гизатуллин Р.Р., Ахмадеева Л.Р., Байков Д.Э. и др. Клинико-нейровизуализационное сопоставление данных диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии головного мозга и показателей функционирования пациентов в раннем восстановительном периоде острого ишемического инсульта. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (40): 6–10.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-40-6-10

В настоящее время инсульт и его последствия представляют одну из самых значимых медико-социальных проблем. Более чем у 70% больных в раннем восстановительном периоде после первого инсульта выявляются двигательные нарушения, что в дальнейшем может снижать общее физическое и психоэмоциональное качество жизни самих пациентов и ухаживающих за ними лиц. В долгосрочной перспективе лишь у 12% пациентов после реабилитации наблюдается полное функциональное восстановление. В связи с этим актуальным остается прогнозирование восстановления моторных функций после церебрального инсульта.

Цель – провести клинико-нейровизуализационное сопоставление данных, полученных при неврологическом осмотре, с показателями диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта.

Материал и методы. В исследование были включены 105 пациентов в возрасте 20–94 лет. В экспериментальную (основную) группу вошли 76 пациентов (41 мужчина и 35 женщин) с двигательным дефицитом после перенесенного церебрального инсульта. Контрольную группу составили 29 пациентов без церебрального инсульта в анамнезе. Всем участникам исследования были проведены клинические и параклинические (МРТ) исследования по единому протоколу. В основной группе средний показатель по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) составил 6,0 [3,0–11,0] балла, среднее значение показателей по шкале Рэнкина (Rankin Scale) – 3,0 [1,75–4,25], индекс мобильности Ривермид (Rivermead Mobility Index) – 8,0 [3,75–13,00], индекс ходьбы Хаузера (Hauser Ambulation Index) – 3,0 [1,0–5,0].

Результаты. В исследовании установлена тесная взаимосвязь между показателями фракционной анизотропии в волокнах центральных нейронов кортикоспинальных трактов, по данным МРТ головного мозга, и клиническими показателями, оцененными с применением указанных количественных шкал: по шкале Рэнкина (в баллах) – 0,618 (заметная теснота связи по шкале Чеддока), по шкале FIM – 0,696 (заметная теснота), по шкале Ривермид – 0,663 (заметная теснота), по шкале NIHSS – -0,635 (заметная теснота), по шкале реабилитационной маршрутизации – -0,728 (высокая теснота связи по шкале Чеддока).

Выводы. Полученные данные указывают на статистически значимые корреляционные связи между показателями, полученными при использовании нейровизуализационных методов, и показателями, полученными при клиническом обследовании. Дальнейшие исследования динамики восстановления двигательных функций пациентов, перенесших ишемический инсульт, с применением диффузионно-тензорной МРТ головного мозга для морфологической оценки целостности кортикоспинальных трактов в совокупности с клиническими показателями являются перспективным направлением для более точного и персонифицированного прогнозирования эффективности реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: церебральный инсульт, парез, нейровизуализация, магнитно-резонансно-томографическая трактография



Введение

Инсульт остается второй по значимости причиной смерти и третьей по значимости причиной смерти и инвалидности в совокупности в мире [1]. Более чем у 70% больных в раннем восстановительном периоде после первого инсульта выявляются двигательные нарушения [2]. Постинсультные двигательные нарушения, в частности паралич или парез верхних либо нижних конечностей, наблюдаются примерно у 88% пациентов с инсультом в острой стадии. В долгосрочной перспективе лишь у 12% пациентов отмечается полное функциональное восстановление моторного дефицита [3].

Согласно данным клинических исследований, инвалидность у пациентов, переживших инсульт, снижает качество их жизни как в целом, так и по физическим и психоэмоциональным составляющим. Кроме того, ухудшается качество жизни лиц, осуществляющих уход за больными [4].

Во многих клинических исследованиях оценивали возможности прогнозирования степени нарушения регуляторных функций уже в ранние сроки ишемического инсульта с помощью клинических методик. На основании результатов исследований ряд авторов сделали вывод, что суммарный балл по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) позволяет определить течение заболевания как в остром, так и в отдаленном периоде [5]. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России по ишемическому инсульту и транзиторной ишемической атаке у взрослых 2021 г. [6], обязательны к применению следующие клинметрики: «трехложечная проба», шкала комы Глазго, TOAST, шкала Рэнкина, индекс Ривермид и NIHSS. Помимо этих шкал используются шкала оценки двигательного дефицита Фугл-Майера и Индекс активности в повседневной жизни Бартел. Показатели шкал Фугл-Мейера и NIHSS в остром периоде ишемического инсульта могут быть использованы для построения прогностической модели исхода инсульта [7].

Дополнительными информативными методами морфологической оценки поражения головного мозга на сегодняшний день являются нейровизуализационные методы, позволяющие прогнозировать шансы на восстановление уже в остром периоде. Перспективной представляется оценка структурных изменений корково-спинномозгового пути при возникновении двигательных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом [8]. Однако с помощью традиционных протоколов магнитно-резонансной томографии (МРТ) невозможно достоверно оценить целостность белого вещества головного мозга [9]. Сегодня наиболее информативным из нейровизуализационных методов прижизненной оценки проводящих путей головного мозга считается диффузионно-тензорная (ДТ) МРТ [10]. Применение ДТ МРТ при обследовании больных в остром периоде ишемического инсульта помогает понять характер патологического процесса и дополняет имеющиеся данные о возможности прогнозировать течение восстановительного

периода ишемического церебрального инсульта у конкретного пациента [11].

Результаты клинических исследований указывают на то, что целостность проводящих путей имеет решающее значение для перспектив восстановления двигательных функций у пациентов, перенесших ишемический инсульт [9]. С помощью ДТ МРТ можно оценить фракционную анизотропию (ФА), степень которой отражает целостность и уровень организации волоконных пучков в мозге [12]. Например, в одном из исследований вовлечение в зону инфаркта заднего бедра внутренней капсулы в первые 12 часов от начала инсульта продемонстрировало наилучшую степень восстановления двигательных функций через три месяца [13].

Ограничение или утрата двигательных функций не только значительно снижает качество жизни пациентов, но и ведет к психоэмоциональным расстройствам. В исследовании Л.С. Хутиевой и соавт. показано, что у пациентов, перенесших ишемический инсульт, симптомы депрессии отмечаются значительно чаще, чем у пациентов без церебрального инсульта в анамнезе [14]. Психоэмоциональные расстройства могут усугубляться тем, что реабилитация пациентов не всегда быстро дает ожидаемые результаты. В связи с этим важно иметь возможность наиболее точно прогнозировать восстановление двигательных функций у пациентов, перенесших инсульт, уже в остром периоде заболевания, чтобы подобрать в каждом конкретном случае необходимую реабилитационную программу.

Цель – провести клиничко-нейровизуализационное сопоставление данных, полученных при неврологическом осмотре, с показателями ДТ МРТ головного мозга у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта.

В статье рассматривается перспектива оценки кортикоспинального тракта (КСТ) с помощью ДТ МРТ для оценки инвалидизации и определения тактики реабилитации пациентов с моторным дефицитом после инсульта.

Материал и методы

В исследование были включены 105 пациентов в возрасте 20–94 лет. Наблюдение проводилось в Клинике Башкирского государственного медицинского университета (Уфа, Россия). Пациенты были разделены на две группы. В экспериментальную (основную) группу вошли 76 пациентов (41 мужчина и 35 женщин) с двигательным дефицитом после перенесенного церебрального инсульта. Контрольную группу составили 29 пациентов без перенесенного церебрального инсульта в анамнезе. Все участники исследования обследовались клинически и параклинически с применением ДТ МРТ на аппарате OPTIMA 360 (GE) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Использовалась 16-канальная поверхностная квадратическая катушка для головного мозга. Стандартный протокол, согласно клиническим рекомендациям, включал в себя набор программ с получением



T1- и T2-взвешенных изображений, а также изображений T2-FLAIR с подавлением сигнала от свободной воды и диффузионно-тензорных изображений с коэффициентами диффузии b_0 и b_{1000} с/мм².

Трактографию выполняли в 25 направлениях с первичным получением цветовой карты ФА и последующим объемным моделированием КСТ. Реконструкция полученных изображений осуществлялась с помощью пакета рабочих программ Volume Viewer 7. Анализ DTI проводился на рабочей станции AW Volume Share 7 через программное обеспечение READY View. На полученных изображениях оценивались значения ФА, плотность пирамидных трактов, показатели радиальной и аксиальной диффузии, значения среднего коэффициента диффузии.

В клиническом обследовании применялись шкалы NIHSS, индексы ходьбы Хаузера (Hauser Ambulation Index), Ривермид (Rivermead Mobility Index), шкала комы Глазго, шкала Рэнкина (Rankin Scale). Для описательной статистики использовалась программа Excel.

Критерием включения в исследование для пациентов контрольной группы служило подписание информированного добровольного согласия (ИДС)

на участие в исследовании, критерием исключения – перенесенный церебральный инсульт в анамнезе или другое заболевание головного мозга, при котором морфологически пострадали пирамидные пути на церебральном уровне. Для основной группы критериями включения были наличие одного или нескольких эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения по типу ишемического инсульта в анамнезе в течение 12 месяцев до осмотра, ИДС на участие в исследовании. Общая характеристика включенных в данную выборку пациентов представлена в табл. 1.

Пациенты основной группы были несколько старше пациентов контрольной ($p < 0,001$) (рисунок) (используемый метод: t-критерий Уэлча).

Результаты и обсуждение

В основной группе церебральный инсульт диагностирован в левом полушарии головного мозга у 36 (47,4%) пациентов, в правом – у 40 (52,6%). Все пациенты находились в ясном (15 баллов по шкале комы Глазго) сознании и дали ИДС на участие в исследовании. При клиническом обследовании выявлены следующие данные: медиана значений по NIHSS в основной группе составила 6, первый квартиль – 3, третий квартиль – 11, по шкале Фрэнчай – 8, первый квартиль – 5, третий – 20, шкале Ривермид – 8, первый квартиль – 3,75, третий – 13, шкале Рэнкина – 3, первый квартиль – 1,75, третий – 4,25. При анализе индекса ходьбы Хаузера медиана значений составила 3 [1,0–5,0], по шкале FIM (Functional Independence Measure) – 68 [42,75–100,00]. Все показатели имели статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: U-критерий Манна – Уитни). В исследовании также использовалась Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA). Медиана значений составила 26, первый квартиль – 23, третий – 28, что свидетельствует об отсутствии в данной выборке деменции и позволяет использовать данные самооценки состояния пациентом. Клинические характеристики пациентов основной группы (инсульт в каротидном бассейне слева – 36 (47,4%) пациентов, справа – 40 (52,6%) больных) представлены в табл. 2. После обследования пациентов с оценкой по указанным выше шкалам и проведения МРТ КСТ строились в ручном режиме по зонам интереса как в левом, так и в правом полушарии головного мозга. Был проведен анализ диффузионных метрик в пораженном при инсульте и непораженном полушариях головного мозга и определены различия (дельта) показателей между данными ипсилатерального и контралатерального полушарий. Медиана дельты ФА у пациентов основной группы составила 0,97, контрольной – 1,0 ($p < 0,001$).

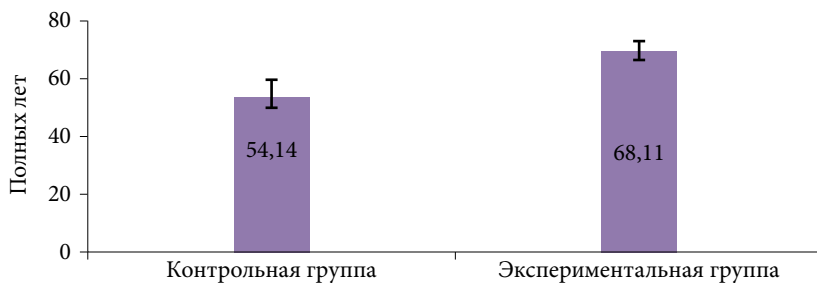
Кроме того, нами рассчитаны отношения показателей ФА в КСТ непораженного и пораженного полушарий (табл. 3).

При оценке связи средней скорости диффузии и ФА в ишемизированном полушарии головного мозга и полушарии, контралатеральной зоне инсульта, установлена прямая связь умеренной тесноты.

Таблица 1. Общая характеристика участников исследования

Показатель	Категория	Ишемический инсульт	
		контрольная группа	экспериментальная группа
Пол, абс. (%)	муж.	16 (55,2)	41 (53,9)
	жен.	13 (44,8)	35 (46,1)
Полных лет	M ± SD	54,14 ± 16,91	68,11 ± 11,53
	95% ДИ	47,71–60,57	65,47–70,74

Примечание. 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.



Характеристика пациентов по возрасту

Таблица 2. Клинические характеристики пациентов основной группы (балл)

Шкала	Me	Q ₁ –Q ₃	p
Комы Глазго	15,00	15,00–15,00	0,380
NIHSS	6,00	3,00–11,00	< 0,001*
Фрэнчай	8,00	5,00–20,00	
Ривермид	8,00	3,75–13,00	
Хаузера	3,00	1,00–5,00	
MoCA	26,00	23,00–28,00	0,002*
FIM	68,00	42,75–100,00	< 0,001*
Рэнкина	3,00	1,75–4,25	

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



Проведен корреляционный анализ взаимосвязи показателей ФА и полученных результатов функционального состояния, оцененного с применением клинических шкал (в баллах). При сопоставлении данных результатов установлена обратная связь заметной тесноты (табл. 4). Это свидетельствует о том, что полученные клинические данные тесно ассоциированы с цифровыми показателями ФА пирамидных путей, по данным ДТ МРТ головного мозга. При выполнении корреляционного анализа взаимосвязи между средней скоростью диффузии, по данным трактографии, и показателями, полученными в результате клинического обследования, не выявлено.

На сегодняшний день диффузионно-тензорная визуализация представляет собой перспективную возможность детальной оценки белого вещества головного мозга, в частности КСТ, и может быть использована в сочетании с клиническими данными для прогнозирования исходов церебрального инсульта. Корреляция результатов клинического и параклинического исследований позволяет точнее предсказать вероятность восстановления двигательных функций у пациентов, перенесших церебральный инсульт, и подобрать персонализированную тактику реабилитации, особенно в случае массивного перерыва КСТ, когда сложно ожидать достаточного восстановления движений в паретичных конечностях и скорее всего потребуются терапия, направленная на активизацию движений здоровыми конечностями с помощью вспомогательных средств.

Тесная связь результатов диффузионно-тензорной визуализации и клинического обследования позволяет предположить, что нейровизуализационные методы можно использовать для персонализации реабилитационных программ у пациентов с моторным дефицитом после инсульта. Однако пока единых методик и протокола исследования для применения нейровизуализации в диагностических и прогностических целях нет.

Выводы

При сравнении показателей ФА КСТ в полушарии очага инсульта и контралатеральном полушарии с показателями клинического осмотра с количественной оценкой состояния по валидизированным шкалам установлена заметная корреляционная связь. Взаимосвязь показателей ФА и показателей по шкале

Таблица 3. Характеристика по фракционной анизотропии (ФА) и средней скорости диффузии (АВ) – сравнение отношений в основной и контрольной группах

Показатель	Основная группа		Контрольная группа		p
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
Отношение ФА ипсилатерально к контралатеральному полушарию относительно стороны инсульта	0,97	0,94–0,98	1,00	1,00–1,01	< 0,001*
Отношение АВ ипсилатерально к контралатеральному полушарию относительно стороны инсульта	0,99	0,98–1,00	1,00	0,99–1,00	0,022*

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

Таблица 4. Корреляционный анализ взаимосвязи фракционной анизотропии (ФА) в аксонах первых нейронов пирамидного тракта, по данным ДТ МРТ головного мозга, и показателей клинического статуса, оцененного количественно с применением клинических шкал у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта

Взаимосвязь между показателями ФА и показателями шкал, балл	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	теснота связи по шкале Чеддока	p
Рэнкина	-0,618	Заметная	< 0,001*
FIM	0,696	Заметная	
Ривермид	0,663	Заметная	
Индекса ходьбы Хаузера	-0,654	Заметная	
NIHSS	-0,635	Заметная	
Реабилитационной маршрутизации	-0,728	Высокая	
Френчай	0,274	Слабая	0,005*

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

реабилитационной маршрутизации (в баллах) в группе пациентов, перенесших церебральный инсульт, составила 0,728 (высокая теснота связи по шкале Чеддока), по NIHSS – -0,635 (заметная теснота), шкале Рэнкина – 0,618 (заметная теснота), FIM – 0,696 (заметная теснота), шкале Ривермид – 0,663 (заметная теснота связи по шкале Чеддока). Тесная взаимосвязь между данными диффузионных метрик, полученных при проведении ДТ МРТ, и баллами по клиническим шкалам позволяет предположить возможность прогнозирования, исходя из этих данных, восстановления двигательных функций у пациентов, перенесших церебральный инсульт. Эти данные можно использовать при подборе индивидуальной программы медицинской реабилитации с учетом степени морфологического повреждения КСТ. *

Литература

1. Feigin V.L., Brainin M., Norrving B., et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int. J. Stroke.* 2022; 17 (1): 18–29.
2. Lawrence E.S., Coshall C., Dundas R., et al. Estimates of the prevalence of acute stroke impairments and disability in a multiethnic population. *Stroke.* 2001; 32: 1279–1284.
3. Aqueveque P., Ortega P., Pino E., et al. After stroke movement impairments: a review of current technologies for rehabilitation. In: U. Tan, ed. *In physical disabilities – therapeutic implications.* IntechOpen. 2017.
4. Yuliana S., Yu E., Rias Y.A., et al. Associations among disability, depression, anxiety, stress, and quality of life between stroke survivors and their family caregivers: an actor-partner interdependence model. *J. Adv. Nurs.* 2023; 79 (1): 135–148.



5. Репина Л.А. Комплексная оценка и прогнозирование результатов лечения пациентов в остром периоде ишемического инсульта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2024. sc.minzdrav.gov.ru/schema/171_2.
7. Репина Л.А., Романова Т.В., Повереннова И.Е. Использование шкал клинической выраженности инсульта для определения реабилитационного прогноза. Саратовский научно-медицинский журнал. 201; 1.
8. Максимова М.Ю., Попова Т.А., Коновалов Р.Н. Оценка прогноза восстановления двигательной функции у больных с ишемическим инсультом с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116 (8–2): 57–64.
9. Jang S.H. A review of diffusion tensor imaging studies on motor recovery mechanisms in stroke patients. NeuroRehabilitation. 2011; 28 (4): 345–352.
10. Куликова С.Н., Брюхов В.В., Переседова А.В. и др. Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография и трактография при рассеянном склерозе: обзор литературы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2012; 112 (2–2): 52–59.
11. Sotak C.H. The role of diffusion tensor imaging in the evaluation of ischemic brain injury – a review. NMR Biomed. 2002; 15 (7): 561–569.
12. Konishi J., Yamada K., Kizu O. MR tractography for the evaluation of functional recovery from lenticulostriate infarcts. Neurology. 2005; 64 (1): 108–113.
13. Lo R., Gitelman D., Levy R., et al. Identification of critical areas for motor function recovery in chronic stroke subjects using voxel-based lesion symptom mapping. NeuroImage. 2010; 49 (1): 9–18.
14. Хутиева Л.С., Кодзоева Т.И., Евлоев Р.Ю. Психоэмоциональные расстройства, клинические особенности и факторы их развития у больных, перенесших ишемический инсульт. Современные проблемы науки и образования. 2021; 3: 126.

Clinical and Neuroimaging Comparison of Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging Data of the Brain and Indicators of Patient Functioning in the Early Recovery Period of Acute Ischemic Stroke

R.R. Gizatullin¹, L.R. Akhmadeeva, PhD, Prof.^{1,2}, D.E. Baikov, PhD¹, M.V. Savchenko¹, E.N. Akhmadeeva, PhD, Prof.¹

¹ Bashkir State Medical University

² Clinical Hospital 'Russian-Railroads-Medicine', Ufa

Contact person: Leila R. Akhmadeeva, Leila_ufa@mail.ru

Stroke and its consequences today are among the most significant medical and social problems. In more than 70% of patients at an early stage after the first stroke motor disorders are detected. They can further reduce the overall physical and psycho-social quality of life of patients and people caring for these patients. In the long term, only 12% of patients show full functional recovery after stroke. Therefore, it is important to predict motor function recovery in cerebral stroke patients.

Purpose of this study was to compare the effectiveness of traditional clinical scales and diffusion-tensor MRI in predicting the recovery of patients with motor deficits after stroke.

Material and methods. The study included 105 patients aged 20 to 94 years. The experimental group included 76 patients (41 men and 35 women) with motor deficit after cerebral stroke. The control group consisted of 29 patients without a history of cerebral stroke. All of them underwent clinical and paraclinical (MRI) studies according to a single protocol. In the main group, the average NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) score was 6.0 [3.0–11.0] points, the average Rankin Scale score was 3.0 [1.75–4.25], the Rivermead Mobility Index was 8.0 [3.75–13.00], and the Hauser Ambulation Index was 3.0 [1.0–5.0].

Results. In this study, a close relationship was demonstrated between the fractional anisotropy (FA) indices in the fibers of the central neurons of the corticospinal tracts according to brain MRI data and the clinical indices assessed using the above-mentioned quantitative scales. The relationship between the FA indices and the Rankin scale assessment results (in points) was - 0.618 (noticeable tightness of the relationship according to the Chaddock scale), the relationship with the results according to the FIM scale was 0.696 (noticeable tightness of the relationship according to the Chaddock scale), according to the Rivermead scale - 0.663 (noticeable tightness of the relationship according to the Chaddock scale), according to the NIHSS scale - -0.635 (noticeable tightness of the relationship according to the Chaddock scale), according to the rehabilitation routing scale (RRS) - -0.728 (high tightness of the relationship according to the Chaddock scale).

Conclusions. These data indicate statistically significant correlations between the data obtained using neuroimaging methods and the data obtained during clinical examination. Further studies of the dynamics of motor function recovery in patients who have suffered an ischemic stroke using diffusion tensor MRI of the brain for morphological assessment of the integrity of the corticospinal tracts in combination with clinical indicators is a promising direction for more accurate and personalized prediction of their rehabilitation outcomes.

Keywords: cerebral stroke, paresis, neuroimaging, magnetic resonance imaging tractography



Нейропсихологические показатели у пациентов с умеренным когнитивным расстройством

И.О. Морозова¹, А.И. Зельцер¹, В.М. Ушакова^{1,2}, А.В. Андрющенко¹,
О.В. Степанушкина¹, О.А. Ратмирова¹, В.Б. Савилов¹, М.В. Курмышев¹,
И.С. Преображенская³, Г.П. Костюк^{1,3,4,5}

Адрес для переписки: Ирина Олеговна Морозова, irinashchelkanova@gmail.com

Для цитирования: Морозова И.О., Зельцер А.И., Ушакова В.М. и др. Нейропсихологические показатели у пациентов с умеренным когнитивным расстройством. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (40): 11–17.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-40-11-17

¹ Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева, Москва

² Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

⁴ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

⁵ Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)

Введение. Раннее выявление и оценка умеренного когнитивного расстройства (УКР) имеет решающее значение для снижения прогрессирования деменции. Такие инструменты скрининга, как Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) и тест рисования часов (CDT), позволяют оценить ключевые домены когнитивного снижения и потенциальные мишени когнитивной реабилитации. В данной работе проведена оценка выраженности различных проявлений когнитивных нарушений при УКР, в том числе в динамике с использованием MoCA, MMSE и CDT, для характеристики симптомов УКР и определения влияния когнитивной реабилитации.

Материал и методы. В исследование были включены 338 пациентов старше 55 лет с диагнозом УКР, обратившихся в Клинику памяти. После первого визита пациенты прошли пятинедельный курс нейрореабилитации. Когнитивные функции оценивали при первом визите с использованием шкал MoCA, MMSE и CDT, а также при повторном визите в динамике спустя три года ($n = 146$).

Результаты. Включенные в исследование пациенты чаще всего неправильно выполняли задания по нейрокогнитивным шкалам, связанные с отсроченным воспроизведением и языковой функцией. Через три года после проведенной когнитивной нейрореабилитации было зарегистрировано снижение всех подразделов шкал MoCA и MMSE, кроме раздела зрительно-пространственных функций, отсроченного воспроизведения и речи.

Обсуждение. Показатели, связанные с краткосрочной памятью и языковыми функциями, улучшились, согласно результатам MoCA и MMSE, через три года после реабилитации. Это может быть обусловлено наибольшим количеством заданий в ходе нейрореабилитации, направленных на мнестические и речевые функции. Необходимы дальнейшие исследования подразделов различных нейрокогнитивных шкал, возможностей персонализированного подхода к когнитивной нейрореабилитации в зависимости от пораженных областей, а также потенциала дифференцировки различных типов УКР.

Ключевые слова: УКР, нейропсихологические шкалы, MMSE, MoCA, CDT, тест рисования часов, когнитивные домены, нейрокогнитивная реабилитация

Введение

Деменция – тяжелое когнитивное снижение, при котором пациент вынужден отказаться от самостоятельного выполнения привычных задач ежедневной активности. Часто деменция развивается вследствие нейродегенеративного или сосудистого поражения головного мозга. Деменция

оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов и их родственников и существенно сокращает бытовую, социальную и профессиональную активность пациентов [1].

Обычно деменция развивается в пожилом и старческом возрасте [1]. По данным Всемирной организации



здравоохранения, в 2023 г. насчитывалось 55 млн человек с деменцией. По прогнозам, к 2050 г. этот показатель возрастет до 139 млн [2]. Ежегодно фиксируется почти 10 млн новых случаев заболевания. Несмотря на значительный прогресс современной медицины и науки, снижения темпов роста деменции не ожидается [2]. Заболевание затрагивает такие функции, как память, внимание, речь, исполнительные и социальные функции, зрительно-пространственные навыки, что делает пациентов зависимыми от посторонней помощи. Затраты на содержание и уход за больными деменцией умеренной и тяжелой степени в Российской Федерации достигают 74,8 млрд руб. (данные приведены без учета финансового обременения родственников пациентов с деменцией, которые осуществляют уход за своими близкими дома). По некоторым расчетам, общая стоимость содержания и ухода пациентов с деменцией доходит до 315 млрд руб. [3].

В диагностике прогрессирующих когнитивных расстройств остается актуальным раннее выявление когнитивного дефицита: на стадии умеренного или субъективного когнитивного снижения.

Исходя из современных представлений, установить диагноз умеренного когнитивного расстройства (УКР) можно при наличии признаков объективного когнитивного снижения, не приводящего пациентов к социальной, бытовой и трудовой дезадаптации. В то же время диагноз субъективного когнитивного расстройства (СКР) может быть установлен при наличии субъективного ощущения когнитивного снижения, причем результаты нейропсихологического тестирования пациента не будут существенно отличаться от возрастной нормы [4].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что УКР страдают около 19% людей в возрасте от 65 лет [5]. УКР не всегда прогрессирует в деменцию. Так, в ряде случаев УКР протекают стационарно или отмечается тенденция к снижению их выраженности [6], однако риск трансформации УКР в деменцию высок [7]. Раннее выявление и терапия пациентов с УКР может помочь замедлить развитие деменции [8].

УКР, как и деменция, может развиваться вследствие ряда причин: сосудистого, нейродегенеративного, дисметаболического, дизиммунного, инфекционного, токсического, опухолевого и/или паранеопластического поражения головного мозга. Такое разнообразие причин, несомненно, дополнительно затрудняет диагностику данного состояния. Согласно классификации R. Peterson, пациентов с преобладанием снижения эпизодической памяти относят к пациентам с УКР амнестического типа, которое в свою очередь может быть монофункциональным (то есть проявляться страданием только памяти) и полифункциональным (нарушение памяти сочетается с нарушениями других когнитивных функций) [9]. Отдельно выделяют так называемый неамнестический тип УКР, при котором снижение памяти нехарактерно. Неамнестический тип УКР, так же как и амнестический, принято разделять на монофункциональный и полифункциональный варианты. Существуют и другие классификации УКР, в большей степени учитывающие возможности взаимодействия когнитивных функций [10].

Скрининговые инструменты количественного нейропсихологического тестирования играют большую роль

в выявлении когнитивных нарушений. На данный момент нет единого представления о том, какая шкала наиболее эффективна [11]. Одним из самых популярных и чувствительных тестов в случае УКР считают Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (The Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [12, 13]. MoCA была создана в 2005 г. как альтернативный метод краткой шкалы оценки психического статуса (1975) (Mini-Mental State Examination, MMSE) [14] – количественной скрининговой шкалы, считающейся эталоном оценки тяжести когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) на стадии деменции разной степени тяжести. Но, к сожалению, она менее чувствительна к когнитивному снижению, достигающему степени УКР [15]. В основном по MMSE определяют базовые когнитивные функции, такие как ориентация, память, внимание и языковые функции [11]. В раздел ориентации входят вопросы о текущей дате и месте. Блок памяти включает воспроизведение трех слов сразу и спустя некоторое время. Концентрация внимания и пространственные функции оцениваются последовательным вычитанием 7 из 100 в пять шагов, языковые функции – названием двух предметов, показанных пациенту, заданием «возьмите лист бумаги, сложите его пополам и положите на стол», повторением фразы и написанием собственного предложения, а зрительно-пространственные функции оцениваются при копировании двух пересекающихся пятиугольников. Состоянию, сопоставимому с уровнем деменции при БА, соответствует порог 24 балла MMSE [16]. Однако некоторые исследования подчеркивают важность оценки социокультурных и социодемографических факторов, влияющих на балл разных групп населения. Именно поэтому важно учитывать местные стандарты [17].

MoCA оценивает широкий спектр когнитивных функций: ориентацию, память, внимание, языковые функции, зрительно-пространственные навыки, а также абстрактное мышление [12]. В отличие от MMSE блок памяти включает задание на запоминание пяти слов вместо трех, в блоке речи пациент называет изображенные объекты и повторяет более сложные фразы, а также называет слова на определенную букву. Зрительные и исполнительные навыки оцениваются более комплексными заданиями, включающими работу с трехмерной плоскостью. Усложнение заданий MoCA по сравнению с MMSE позволяет провести детальную оценку когнитивных нарушений, но время исследования пациентов также увеличивается [18].

В данной работе мы отдельно обращаем внимание на тест CDT (Clock Drawing Test). Это самостоятельный тест рисования часов, который часто используется для оценки функций, связанных с исполнительными и зрительными навыками для повышения точности диагностики в совокупности с другими методами [19].

Своевременная диагностика УКР открывает возможности для ранней профилактики деменции, в том числе проведения реабилитационных мероприятий для восстановления когнитивных функций и/или снижения скорости прогрессии когнитивных расстройств. Реабилитация пациентов с УКР и деменцией представляет комплексный подход и включает физические упражнения, когнитивную терапию и социальное взаимодействие [20]. Показано, что регулярная физическая активность связана с улучшением



памяти, внимания и исполнительской функции, что является следствием улучшения кровообращения и активации нейропластических функций мозга [21]. Когнитивные программы, нацеленные на улучшение памяти и внимания, включают решение задач на запоминание, головоломки и другие задачи, в том числе современные компьютеризированные тренинги [22]. Реабилитация через социальное взаимодействие на групповых занятиях играет ключевую роль, в том числе вследствие улучшения эмоционального состояния пациентов [23]. В совокупности эти подходы направлены на улучшение когнитивных функций и качество жизни как пациентов, так и их родственников.

Ранее нами было проведено лонгитюдное исследование влияния генетических особенностей, лабораторных и нейровизуализационных показателей на динамику когнитивных нарушений у пациентов с УКР [24]. В данной работе мы сосредоточились на детальной оценке изменения клинических нейропсихологических параметров в рассматриваемой выборке пациентов в соответствии с результатами выполненного количественного нейропсихологического тестирования, в том числе на фоне проведенной когнитивной реабилитации.

Материал и методы

В исследование были включены 338 пациентов, которые амбулаторно обратились в Клинику памяти – филиал Психиатрической клинической больницы № 1 им. Н.А. Алексеева с жалобами на субъективное снижение когнитивных функций (снижение памяти, трудности удержания внимания, трудности подбора слов и др.).

Исследование проводилось в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации и заключениями протокола № 5 от 20 сентября 2020 г. этического комитета ГБУ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения г. Москвы и протокола № 1 от 25 января 2022 г. этического комитета ГБУ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы». Все участники исследования были детально ознакомлены с ходом исследования и подписали информированное согласие.

Критериями включения в исследование были возраст старше 55 лет и диагноз УКР.

Критерии исключения: деменция, тяжелые коморбидные соматические заболевания, а также наличие текущей инфекции или анамнестических сведений о перенесенных заболеваниях гепатитами В, С и D, ВИЧ-инфекции, сифилисе, злоупотреблении психоактивными веществами, других психиатрических и неврологических состояний, которые могут объяснять когнитивное снижение.

Дизайн исследования, а также краткая характеристика выборки представлены на рис. 1. Ранее нами были детально проанализированы особенности выборки и проведено сравнение социо-демографических показателей рассматриваемых групп [24]. Текущая работа направлена на оценку выраженности нарушений различных когнитивных доменов. Для этого мы оценивали выраженность когнитивных нарушений, используя нейрокогнитивные шкалы MoCA, MMSE и 10-балльный тест рисования часов (CDT). Оценка когнитивных функций проводилась при включении

в исследование ($n = 338$) и повторном визите через три года ($n = 146$).

После первого визита была проведен пятидневный курс нейрореабилитации, в ходе которого пациенты были разделены на группы в зависимости от выраженности когнитивных нарушений. Далее проводились групповые когнитивные тренинги. Степень сложности заданий зависела от выраженности когнитивного снижения в группе. В статье отечественных авторов приведена подробная информация о проводимой когнитивной реабилитации в Клинике памяти [25].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы IBM SPSS v. 27.0. Для описания блоков различных нейрокогнитивных шкал рассчитывали процент полностью правильно выполненных заданий, а также баллы по рассматриваемым шкалам. В частности, для повторного визита были определены среднее арифметическое (M) баллов по MMSE и MoCA, стандартное отклонение (SD), а также медианные значения показателей и квартили. Статистически значимые различия между первым и последующим визитом определяли исходя из критерия Фридмана для непараметрических повторных измерений (уровень значимости при $p < 0,05$).

Результаты

Оценка основных когнитивных доменов с помощью нейрокогнитивных шкал при первом визите

Прежде всего нами были проанализированы результаты оценки нейрокогнитивной шкалы CDT, отражающей сохранность зрительно-пространственных навыков. Доля испытуемых, правильно выполнивших части теста рисования часов (рисование контура часов, проставление циферблата, соответствие нарисованных стрелок озвученному времени), представлена на рис. 2. Наилучший результат получен при рисовании контура часов (82,62%), а наихудший – при указании обозначенного времени с помощью стрелок (48,48%).

Другим важным критерием оценки когнитивных функций пациентов стал анализ шкалы MMSE. Процент испытуемых, которые правильно выполнили различные пункты MMSE, показан на рис. 3. Наилучший результат отмечался при немедленном повторении трех слов (98,48%), а наихудший – при отсроченном повторении тех же слов (30,70%). Для оценки изначального уровня когнитивных функций пациентов, обратившихся в Клинику памяти,

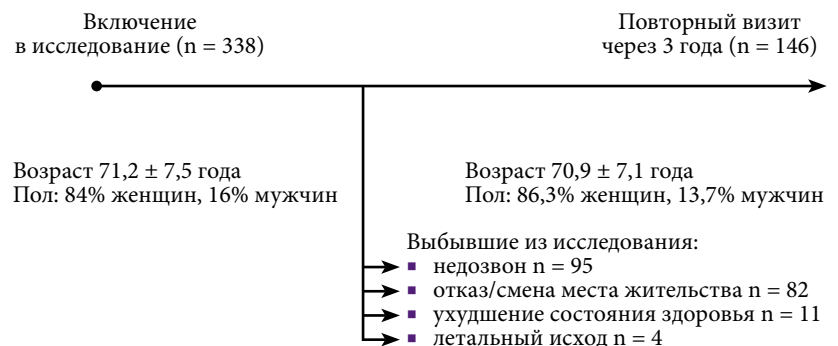


Рис. 1. Дизайн исследования (возраст представлен как $M \pm SD$ – среднее арифметическое \pm стандартное отклонение)

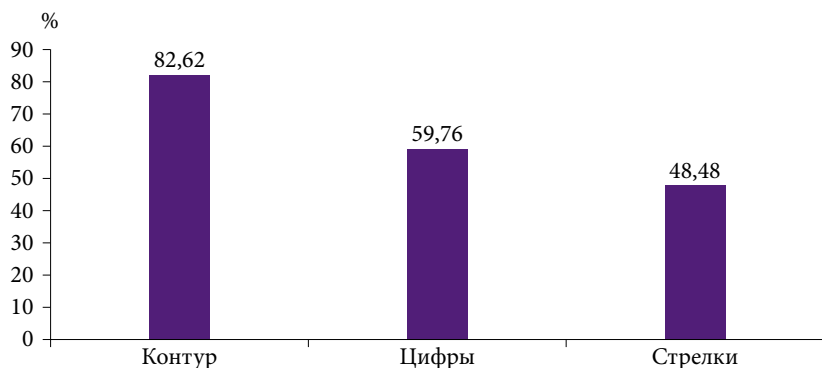


Рис. 2. Количество пациентов, правильно выполнивших задания подпунктов CDT при первом визите

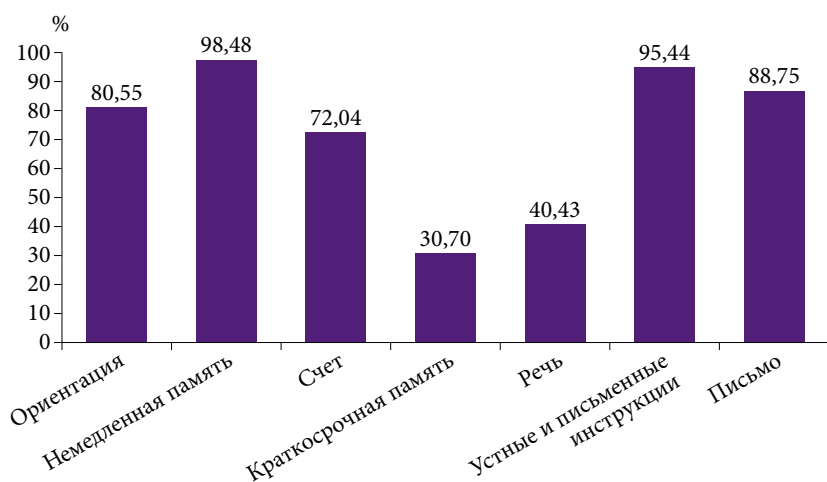


Рис. 3. Количество пациентов, правильно выполнивших задания подпунктов MMSE при первом визите

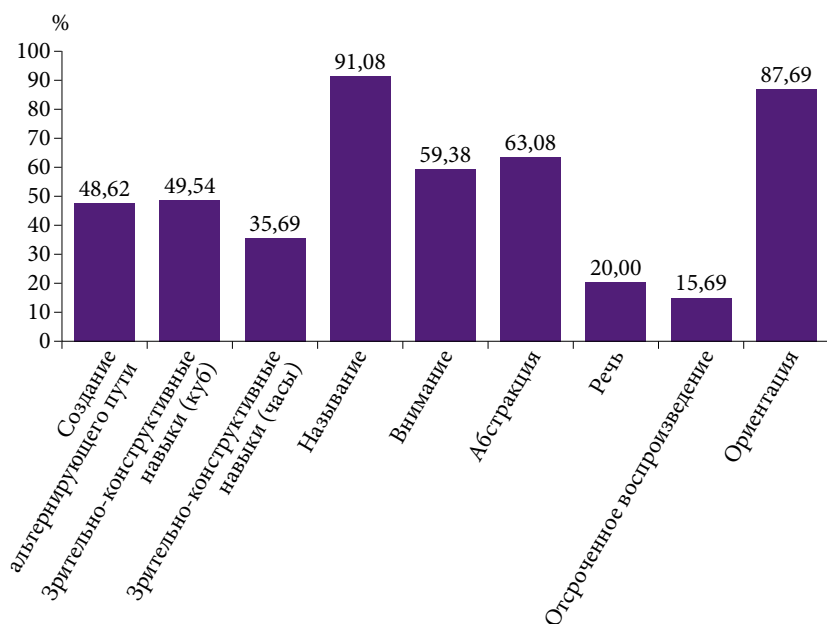


Рис. 4. Количество пациентов, правильно выполнивших задания подпунктов MoCA при первом визите

также использовали нейрокогнитивную шкалу MoCA. Процент испытуемых, которые правильно выполнили различные блоки MoCA, показан на рис. 4. Наилучший результат зафиксирован при назывании животных на картинке (91,08%), ориентации в пространстве и времени (87,69%), а наихудшие – при отсроченном произведении запоминаемых слов (15,69%) и оценке беглости речи (20,00%).

Сравнение показателей подразделов нейрокогнитивных шкал при первом и повторном визите через три года после нейрореабилитации

На следующем этапе работы мы проанализировали значения подразделов MoCA и MMSE у пациентов, которые пришли на повторный визит через три года (n = 146).

В таблице 1 приведена характеристика подразделов MMSE при первом и повторном визите через три года после проведенной нейрореабилитации.

При повторном осмотре статистически значимо повысилась успешность выполнения следующих блоков MMSE: краткосрочная память (p = 0,003), речь (p = 0,003). Некоторые подразделы шкалы (ориентация, счет, выполнение инструкций, письмо), наоборот, снизились при осмотре через три года. Следует отметить, как при первом, так и при повторном визите все пациенты с УКР полностью выполняли задание, в котором необходимо сразу повторить три слова (оценка немедленной памяти).

Наибольшая разница между двумя визитами наблюдалась при оценке краткосрочной памяти – повышение в среднем составило 0,35 балла после нейрореабилитации.

Характеристика подразделов MoCA при первом и повторном визите через три года после нейрореабилитации представлена в табл. 2.

При повторном осмотре наблюдалась тенденция к повышению успешности выполнения следующих блоков MoCA: зрительно-конструктивные навыки (как при рисовании куба, так и при рисовании часов), краткосрочная память и речь. Хотя не было статистически значимого эффекта, среднеарифметические баллы других подразделов шкалы (создание альтернирующего пути, называние животных, внимание, абстракция, ориентация), наоборот, снизилось при осмотре через три года.

Наибольшая разница между двумя визитами, как и по MMSE, наблюдалась при оценке краткосрочной памяти – повышение в среднем составило 0,51 балла после нейрореабилитации.

Обсуждение

Наша работа представляет детальную описательную характеристику снижений различных проявлений когнитивных функций у пациентов УКР, обратившихся в Клинику памяти г. Москвы, при нейропсихологическом тестировании по MoCA, CDT, MMSE, в том числе в динамике.

Результаты оценки теста рисования часов показали, что наибольшие трудности у участников исследования отмечены в отношении зрительно-пространственных функций (расстановка стрелок на часах), в меньшей степени для пациентов были характерны ошибки в данном тесте по типу импульсивности (расстановка цифр и целостность циферблата).



Оценка поддоменов MMSE показала, что наиболее выраженными когнитивными расстройствами у пациентов на момент включения в исследование были нарушения памяти, как правило в виде отсроченного воспроизведения запоминаемой информации. Указанные проблемы сочетались с речевыми расстройствами в виде трудностей воспроизведения фразы за исследователем. Сходные результаты получены при анализе поддоменов MoCA: у пациентов отмечались выраженные трудности запоминания и последующего воспроизведения списка слов в сочетании со снижением беглости речи при сохранении номинативной функции речи и нарушением зрительно-пространственных функций. Полученные результаты позволяют предположить, что наибольшее число включенных в исследование пациентов относится к пациентам с полифункциональным амнестическим типом УКР. Подобный когнитивный паттерн обычно предполагает дальнейшее когнитивное снижение и в целом соответствует таковому при БА [26]. Сочетание зрительно-пространственных, речевых и мнестических расстройств отличает данный тип УКР от монофункционального амнестического когнитивного снижения, при котором наибольшее когнитивное снижение наблюдается при оценке краткосрочной памяти [27].

Нарушение памяти как ведущий когнитивный симптом у участников данного исследования соотносится с данными литературы о распространенности амнестического УКР [28]. В ряде работ оценивали индекс памяти по MoCA (MIS-MoCA) с начислением баллов в разделе отсроченного воспроизведения слов. При этом пациент получает 3 балла за припоминание слов без подсказки, 2 балла за названное слово с подсказкой и 1 балл за правильный выбор из нескольких предложенных вариантов [29, 30]. В связи с этим представляется перспективным дальнейшее изучение когорты пациентов с УКР с оценкой индекса подсказки и других индексов нейрокогнитивных шкал для дифференцировки различных подтипов УКР и персонализации получаемой терапии и реабилитации.

Проведенное исследование показало высокую чувствительность теста MoCA в отношении когнитивных расстройств при УКР по сравнению с MMSE и CDT. Это согласуется с данными литературы, также указывающими на более высокую эффективность MoCA по сравнению с MMSE [31].

При анализе выполнения CDT показано, что пациенты допускают больше ошибок в сложных пространственных заданиях (расстановка стрелок на часах) по сравнению с более простыми заданиями (рисование круга как контура часов). Полученные результаты согласуются с данными нейропсихологического исследования у пациентов с амнестическим УКР. Так, пациенты с БА на стадии УКР и даже легкой деменции часто не демонстрируют проблем с рисованием круга для часов, но затрудняются с правильной расстановкой стрелок. Вместе с тем выраженность зрительно-пространственных расстройств у включенных в исследование пациентов была меньше, чем степень снижения памяти. Полученные данные позволяют предположить, что тест рисования часов не является эффективным как солидный метод нейропсихологической диагностики и наибольшая эффективность может быть достигнута при сочетании теста рисования часов и тестов на запоминание

с последующим воспроизведением (по MoCA или другим скрининговым шкалам, например mini-Cog). Сходные результаты получены и другими исследователями [32, 33]. Оценка состояния когнитивных функций у включенных в исследование пациентов после проведенной

Таблица 1. Среднее значение подразделов MMSE

Параметр		Первый визит	Повторный визит через три года	Максимальное значение подраздела шкалы	p (критерий Фридмана)
Ориентация в пространстве и времени	M ± SD	9,82 ± 0,43	9,47 ± 1,03	10	< 0,001*
	Медиана	10	10		
Немедленная память	M ± SD	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	3	Неприменимо (значения выборки совпадают)
	Медиана	3	3		
Счет	M ± SD	4,64 ± 0,78	4,62 ± 0,77	5	0,376
	Медиана	5	5		
Краткосрочная память	M ± SD	1,85 ± 1,02	2,20 ± 0,99	3	0,003*
	Медиана	2	3		
Речь	M ± SD	2,46 ± 0,53	2,62 ± 0,50	3	0,003*
	Медиана	2	3		
Инструкции: устные и письменные	M ± SD	3,96 ± 0,18	3,83 ± 0,39	4	< 0,001*
	Медиана	4	4		
Письмо	M ± SD	1,93 ± 0,28	1,88 ± 0,39	2	0,371
	Медиана	2	2		

* p < 0,05.

Таблица 2. Среднее значение подразделов шкалы MoCA

Параметр		Первый визит	Повторный визит через три года	Максимальное значение подраздела шкалы	p
Создание альтернирующего пути	M ± SD	0,52 ± 0,50	0,43 ± 0,50	1	0,058
	Медиана	1	0		
Зрительно-конструктивные навыки (куб)	M ± SD	0,56 ± 0,50	0,67 ± 0,47	1	0,051
	Медиана	1	1		
Зрительно-конструктивные навыки (часы)	M ± SD	2,25 ± 0,74	2,41 ± 0,76	3	0,104
	Медиана	2	3		
Называние	M ± SD	2,92 ± 0,27	2,90 ± 0,37	3	0,617
	Медиана	3	3		
Внимание	M ± SD	5,57 ± 0,73	5,53 ± 0,81	6	1,000
	Медиана	6	6		
Абстракция	M ± SD	1,58 ± 0,67	1,56 ± 0,65	2	0,508
	Медиана	2	2		
Речь	M ± SD	1,90 ± 0,77	2,01 ± 0,81	3	0,198
	Медиана	2	2		
Отсроченное воспроизведение	M ± SD	2,68 ± 1,78	3,19 ± 1,72	5	0,058
	Медиана	3	4		
Ориентация в пространстве и времени	M ± SD	5,85 ± 0,47	5,71 ± 0,89	6	0,131
	Медиана	6	6		



нейрореабилитации показала достоверное уменьшение выраженности мнестических и речевых расстройств. Положительная динамика по данным когнитивным подшкалам достигла характера статистической достоверности при оценке как по MMSE, так и по MoCA, но с меньшей чувствительностью метода. Подобные результаты весьма неожиданные, поскольку, как отмечалось выше, амнестический тип УКР в основном предполагает дальнейшее когнитивное снижение, особенно функции памяти.

Объяснить полученные нами результаты можно двояко. Во-первых, с учетом того, что пациенты получали персонализированную когнитивную реабилитацию и при включении в исследование нарушения памяти были основным клиническим проявлением заболевания, вероятнее всего, большая часть заданий в процессе нейрореабилитации была посвящена тренировке памяти пациентов. Во-вторых, пациенты с нарушением памяти максимально хорошо отвечают на нейрореабилитацию. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований [26], но, безусловно, нуждаются в дальнейшем уточнении как в отношении динамики отдельных когнитивных поддоменов на фоне нейрореабилитации, так и в отношении прогрессирования нарушений памяти у пациентов с амнестическим типом УКР при наличии и/или отсутствии нейрореабилитации.

Заключение

Проведенное нами исследование показало, что наиболее распространенным является полифункциональный амнестический тип УКР. Оценка динамики когнитивных функций на фоне нейрореабилитации показала наибольшую эффективность данного метода лечения в отношении мнестических и речевых расстройств. Полученные данные могут быть результатом специфики заданий в программе нейрореабилитации, в основном нацеленных на улучшение мнестических функций. Нельзя исключать также и то, что нарушение памяти и речевых функций характеризуется наибольшим потенциалом к реабилитации. Необходимо дальнейшее детальное изучение динамики разделов нейрокогнитивных шкал на фоне реабилитации для ее дальнейшей персонализации, а также для оценки возможности использования этих тестов при дифференцировке различных видов УКР. *

Работа выполнена в ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ») в рамках исполнения государственного задания на тему «Нейрокогнитивный тренинг в структуре медицинской реабилитации пациентов с нейродегенеративными когнитивными нарушениями разной степени выраженности» (ЕГИСУ НИОКТР рег. № 123031600063-1).

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Деменция // www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia (дата обращения: 09.10.2024).
2. ВОЗ: число страдающих от деменции людей достигнет к 2050 году 139 млн. Коммерсантъ, 2024 // www.kommersant.ru/doc/6689142 (дата обращения: 19.11.2024).
3. Чикина Е.С., Медников О.И., Белоусов Ю.Б. Фармакоэкономические аспекты лечения деменции в РФ. РМЖ. 2005; 20: 1354.
4. Artero S., Petersen R., Touchon J., Ritchie K. Revised criteria for mild cognitive impairment: validation within a longitudinal population study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2006; 22 (5–6): 465–470.
5. Li L., Wang Y., Yan J., et al. Clinical predictors of cognitive decline in patients with mild cognitive impairment: the Chongqing aging study. *J. Neurol.* 2012; 259 (7): 1303–1311.
6. Canevelli M., Grande G., Lacorte E., et al. Spontaneous reversion of mild cognitive impairment to normal cognition: a systematic review of literature and meta-analysis. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2016; 17 (10): 943–948.
7. Sun R., Ge B., Wu S., et al. Optimal cut-off MoCA score for screening for mild cognitive impairment in elderly individuals in China: a systematic review and meta-analysis. *Asian J. Psychiatr.* 2023; 87: 103691.
8. Gauthier S., Reisberg B., Zaudig M., et al. Mild cognitive impairment. *Lancet.* 2006; 367 (9518): 1262–1270.
9. Petersen R.C. Mild cognitive impairment. *Continuum. (Minneapolis, Minn.)* 2016; 22 (2 Dementia): 404–418.
10. Левин О.С. Умеренное когнитивное расстройство: диагностика и лечение. Эффективная фармакотерапия. 2024; 5.
11. Arevalo-Rodriguez I., Smailagic N., Roqué-Figuls M., et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021; 7: CD010783.
12. MoCA (Montreal Cognitive Assessment) // mocacognition.com/ (дата обращения 19.11.2024).
13. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53 (4): 695–699.
14. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. 'Mini-mental state': A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *Journal of Psychiatric Research.* 1975. Vol. 12. № 3. P. 189–198.
15. Davey R., Jamieson S. The validity of using the mini mental state examination in NICE dementia guidelines. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004; 75 (2): 343–344.
16. Tombaugh T.N., McIntyre N.J. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1992; 40 (9): 922–935.
17. Diniz B.S., Yassuda M.S., Nunes P.V., et al. Mini-mental State Examination performance in mild cognitive impairment subtypes. *Int. Psychogeriatr.* 2007; 19 (4): 647–656.
18. Ciesielska N., Sokołowski R., Mazur E., et al. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr. Pol.* 2016; 50 (5): 1039–1052.
19. Umidi S., Trimarchi P.D., Corsi M., et al. Clock drawing test (CDT) in the screening of mild cognitive impairment (MCI). *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2009; 49 Suppl 1: 227–229.



20. Huang X., Zhao X., Li B., et al. Comparative efficacy of various exercise interventions on cognitive function in patients with mild cognitive impairment or dementia: A systematic review and network meta-analysis. *J. Sport Health Sci.* 2022; 11 (2): 212–223.
21. Li L., Zhang S., Cui J., et al. Fitness-dependent effect of acute aerobic exercise on executive function. *Front. Physiol.* 2019; 10: 902.
22. Voinescu A., Papaioannou T., Petrini K., Stanton Fraser D. Exergaming for dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2024; 9: CD013853.
23. Hung L., Park J., Levine H., et al. Technology-based group exercise interventions for people living with dementia or mild cognitive impairment: A scoping review. *PLoS One.* 2024; 19 (6): e0305266.
24. Morozova I., Zorkina Y., Berdalin A., et al. Dynamics of cognitive impairment in MCI patients over a three-year period: the informative role of blood biomarkers, neuroimaging, and genetic factors. *Diagnostics (Basel).* 2024; 14 (17): 1883.
25. Рощина И.Ф., Калантарова М.В., Шведовская А.А., Хромов А.И. Профилактика когнитивного снижения в позднем онтогенезе: программы «Клиника памяти» и «Когнитивная стимулирующая терапия». *Клиническая специальная психология.* 2022; 11 (3): 44–70.
26. Sacciamani F., Godefroy V., Brambati S.M., et al. Differential patterns of domain-specific cognitive complaints and awareness across the Alzheimer's disease spectrum. *Front. Aging Neurosci.* 2022; 14: 811739.
27. Aiello E.N., Gramagna C., Esposito A., et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): updated norms and psychometric insights into adaptive testing from healthy individuals in Northern Italy. *Aging Clin. Exp. Res.* 2022; 34 (2): 375–382.
28. Коберская Н.Н. Клинические, диагностические и терапевтические аспекты умеренных когнитивных нарушений амнестического типа // *Медицинский совет.* 2015; 5: 40–45.
29. Kaur A., Edland S.D., Peavy G.M. The MoCA-Memory Index Score: an efficient alternative to paragraph recall for the detection of amnesic mild cognitive impairment. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2018; 32 (2): 120–124.
30. Julayanont P., Brousseau M., Chertkow H., et al. Montreal Cognitive Assessment Memory Index Score (MoCA-MIS) as a predictor of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2014; 62 (4): 679–684.
31. Jia X., Wang Z., Huang F., et al. A comparison of the Mini-Mental State Examination (MMSE) with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle-aged and older population: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry.* 2021; 21 (1): 485.
32. Li X., Jia S., Zhou Z., et al. The role of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and its memory tasks for detecting mild cognitive impairment. *Neurol. Sci.* 2018; 39 (6): 1029–1034.
33. Malek-Ahmadi M., Nikkhahehmanesh N. Meta-analysis of Montreal cognitive assessment diagnostic accuracy in amnesic mild cognitive impairment. *Front. Psychol.* 2024; 15: 1369766.

Neuropsychological Characteristics in Patients with Mild Cognitive Impairment

I.O. Morozova¹, A.I. Zeltser¹, V.M. Ushakova^{1,2}, A.V. Andryushchenko¹, O.V. Stepanushkina¹, O.A. Ratmirova¹, V.B. Savilov¹, M.V. Kurmyshev¹, I.S. Preobrazhenskaya³, G.P. Kostyuk^{1,3,4,5}

¹ N.A. Alexeev Mental-Health Clinic № 1, Moscow

² V.P. Serbsky National Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

⁴ M.V. Lomonosov Moscow State University

⁵ Russian Biotechnological University

Contact person: Irina O. Morozova, irinashchelkanova@gmail.com

Introduction. Early detection and assessment of mild cognitive impairment (MCI) is critical to reducing the progression of dementia. Screening tools such as the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Mini-Mental State Examination (MMSE), and Clock Drawing Test (CDT) allow assessing key domains of cognitive decline and potential targets of cognitive rehabilitation. This paper assesses the severity of various manifestations of cognitive impairment in MCI, including over time, using the MoCA, MMSE, and CDT scales to characterize MCI symptoms and determine the impact of cognitive rehabilitation.

Material and methods. The study included 338 patients over 55 years of age with a diagnosis of MCI who came to the Memory Clinic. After the first visit, the patients underwent a 5-week course of neurorehabilitation. Cognitive functions were assessed at the first visit using the MoCA, MMSE and CDT scales, as well as at a follow-up visit over 3 years (146 patients).

Results. The patients included in the study most often incorrectly performed the tasks of the neurocognitive scales related to delayed recall and language function. Three years after the cognitive neurorehabilitation, a decrease in all subsections of the MoCA and MMSE scales was recorded, except for the section on visual-spatial functions, delayed recall and speech.

Discussion. The indicators related to short-term memory and language functions improved according to the results of the MoCA and MMSE scales three years after rehabilitation. The obtained result may be due to the largest number of tasks during neurorehabilitation aimed at mnemonic and speech functions. It is necessary to conduct further research on the subdivisions of various neurocognitive scales and to investigate the possibility of a personalized approach in cognitive neurorehabilitation depending on the affected areas, as well as the potential for differentiating between different types of MCI.

Keywords: MCI, neuropsychological scales, MMSE, MoCA, CDT, clock drawing test, cognitive domains, neurocognitive rehabilitation



Анализ изменений мощностных характеристик электроэнцефалограммы при засыпании во время дневного сна после самопроизвольных пробуждений, сопровождаемых монотонной психомоторной деятельностью: в начале опыта и после эпизодов второй стадии сна

Е.А. Черемушкин, к.б.н., Н.Е. Петренко, к.б.н.

Адрес для переписки: Евгений Алексеевич Черемушкин, khton@mail.ru

Для цитирования: Черемушкин Е.А., Петренко Н.Е. Анализ изменений мощностных характеристик ЭЭГ при засыпании во время дневного сна после самопроизвольных пробуждений, сопровождаемых монотонной психомоторной деятельностью: в начале опыта и после эпизодов второй стадии сна. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (40): 18–25.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-40-18-25

У здоровых молодых людей на первой и второй стадиях дневного сна исследовали засыпание после эпизодов самопроизвольного пробуждения разной продолжительности, сопровождаемого психомоторной деятельностью. Генерализованное увеличение мощности дельта- и тета-ритмов электроэнцефалограммы, а также рост альфа-ритма с локализацией в передних областях после эпизода пробуждения из второй стадии по отношению к засыпанию в конце первой стадии указывают на более выраженный уровень сонливости. Обнаруженный нами к концу засыпаний рост мощности альфа-1, альфа-2 и бета-диапазонов на первой стадии, особенно после короткого пробуждения, свидетельствует о том, что, несмотря на следовые эффекты монотонной деятельности и дремоту, мозг стремится преодолеть их влияние и быть готовым возобновить деятельность. Засыпание после пробуждений разной длительности из второй стадии сопровождается ростом дельта- и снижением альфа-1-, альфа-2- и бета-активности, что может говорить о быстром снижении уровня сознания и высших когнитивных функций в этот период. Функциональное состояние субъекта при засыпании зависит в большей мере от стадии сна, чем от длительности предшествовавшего ему эпизода пробуждения, сопровождаемого деятельностью. Исследование вносит вклад в понимание перехода от деятельности ко сну, способствует лучшему распознаванию периода сонливости и позволяет глубже изучить характеристики колебаний бдительности и внимания в этот период.

Ключевые слова: дневной сон, фрагментация сна, засыпание, психомоторный тест, ЭЭГ, бдительность

Ухудшение качества сна, в частности его фрагментация разной этиологии, достаточно распространенное явление [1], которое для более успешной терапии требует исследования мозговых коррелятов [2] для оценки нейронных механизмов, когнитивной динамики и клинических последствий [3]. Практически все научные работы в этой области сосредоточены на периоде начала сна (*sleep onset*, стадия сна N1). Повторные засыпания в случае прерывания сна самопроизвольными пробуждениями остаются мало изученными. Мы попытались восполнить этот пробел.

Нейрофизиологические корреляты процесса начального засыпания хорошо изучены [4, 5]. Этот процесс на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) сопровождается кратковременными (несколько секунд) переходами с высокой частотой и низкой амплитудой к низкочастотным, высокоамплитудным медленным волнам и обратно, что характеризует колебания бодрствования и «имеет тенденцию систематически подавлять альфа-ритм в пользу прогрессивного замедления активности ЭЭГ» [4]. Засыпание представляет собой постепенный и неоднородный процесс как с пространственной,



так и с временной точки зрения [5]. В разных областях коры во время наступления сна наблюдаются локальные паттерны синхронизации активности ЭЭГ, подразумевающие временное сосуществование активности, подобной бодрствованию, и активности, подобной сну. При этом разные области коры демонстрируют снижение активности не одновременно, причем в разных частотных диапазонах [6].

В исследованиях засыпания наряду с нейрофизиологическими коррелятами используются и поведенческие маркеры. Так, непрерывные нажатия на кнопку [7], сжимания мячика для снятия стресса, наполненного гелием, синхронизированные с дыханием [8], и чередование нажатий на кнопку правой и левой рукой по десять раз с синхронным счетом в уме (психомоторный тест, ПМТ) [9] хорошо реагируют на изменения в состоянии обследуемого. Монотонная деятельность погружает большинство субъектов в сон как в начале опыта, так и позже, после спонтанных пробуждений и возобновления деятельности, прерванной сном. Распределение эпизодов засыпания и пробуждения во время сна, их продолжительность, а в последнем случае и правильность выполнения предписанной инструкции деятельности позволяют оценить функциональное состояние субъекта и уровень его сознания в эти периоды.

Ранее в опытах с дневным сном, исследованиях засыпания после спонтанных пробуждений с помощью ПМТ в его унимануальной модификации (чередование десяти нажатий на кнопку правой рукой со счетом в уме и только счет без нажатий) [10] мы показали следующее. При общей тенденции снижения степеней бодрствования во время засыпания сохранение уровня активации лобных областей обеспечивает выполнение в этих условиях психомоторной, когнитивной деятельности. Ее прерывание в начале сна (на первой стадии), вероятно, оставляет следовой эффект в виде продолжающейся активации, которая после пробуждения дает возможность быстро возобновить выполнение заданий теста [11]. Кроме того, мы обнаружили, что более длительное пробуждение по отношению к более короткому (оба сопровождались выполнением ПМТ и далее переходили в засыпание) после эпизода второй стадии сна (N2) сопровождается более выраженным широко распространенным по коре низкочастотным альфа-ритмом [12]. Иными словами, мы установили зависимость характеристик ЭЭГ во время пробуждения от его продолжительности.

Целью данной работы является изучение изменений нейрофизиологических показателей, которые сопровождают колебания функционального состояния испытуемого, и уровня его сознания при повторных засыпаниях после эпизодов возобновления психомоторной деятельности – в начальный период выполнения теста (N1) и на N2.

В задачи исследования входили:

- 1) вычисление мощностных показателей дельта-, тета-, альфа-1-, альфа-2- и бета-ритмов ЭЭГ при засыпаниях в течение дневного сна во время выполнения ПМТ;
- 2) сравнение вычисленных величин:
 - ✓ на разных стадиях сна (в конце начального периода выполнения теста (N1), за которым следует вторая стадия сна (N2)), и на N2 после спонтанных пробуждений;
 - ✓ после эпизодов пробуждения разной продолжительности;
 - ✓ на двух последовательных десятисекундных отрезках засыпания.

Материал и методы

В исследовании принимали участие 34 студента московских вузов (26 женщин и восемь мужчин) в возрасте 19–22 лет, практически здоровые лица, правши. Исследование одобрено этической комиссией Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (протокол от 3 июня 2019 г. № 2) и соответствовало этическим нормам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. Неврологические, психиатрические заболевания и расстройства сна у участников исследования ранее не диагностировались, они не принимали лекарственных препаратов. Согласно инструкции, они должны были отказаться от приема алкоголя за сутки до начала исследования. В день эксперимента было рекомендовано воздержаться от приема тонизирующих средств, таких как кофе, крепкий чай, шоколад, энергетические напитки и проч. Продолжительность ночного сна перед дневным исследованием определяли с помощью опросника «Дневник сна» [13]. Испытуемые спали в среднем (M) $5,75 \pm 2,26$ часа,

Использовали непрерывно-дискретный ПМТ в унимануальной модификации [10]. Испытуемые считали в уме от одного до десяти, одновременно при каждом отсчете они должны были большим пальцем правой руки нажимать на кнопку, зафиксированную на указательном пальце той же руки. Затем следовало продолжить счет в уме от одного до десяти без нажатий. Чередование счета с нажатиями и без нажатий участники исследования продолжали до тех пор, пока не засыпали. Показателем засыпания служило прекращение нажатий на кнопку. При спонтанных пробуждениях испытуемые должны были возобновить выполнение теста.

Начало эксперимента – с 13.00 до 16.00. Продолжительность записи ЭЭГ – от 55 минут до 1 часа 10 минут. Исследование проводилось в затемненном звукоизолирующем проветриваемом помещении, в котором поддерживалась постоянная комфортная температура. Во время записи ЭЭГ испытуемые находились в положении лежа (на кушетке) с закрытыми глазами.



ЭЭГ регистрировали с помощью шлема с хлор-серебряными электродами с 17 отведениями в соответствии со схемой 10–20% (референтные электроды располагались на мастоидах, сопротивление – до 5 кОм, частота дискретизации – 500 Гц, полоса пропускания усилителя – 0,5–40 Гц). Записывались также электроокулограмма и механограмма нажатий на кнопки.

При первом виде исследования засыпаний у каждого испытуемого выделяли два отрезка безартефактной записи ЭЭГ – в конце N1 после последнего паттерна нажатий, за которым через непродолжительное время следовала N2, и по окончании спонтанного пробуждения после первого эпизода N2. Длина отрезков – 30 секунд. Принадлежность участков ЭЭГ к периоду начала сна (*sleep onset*) оценивали визуально с помощью стандартных критериев AASM [14]. Дополнительным критерием начала засыпания служило отсутствие на механограмме поведенческих показателей выполнения ПМТ.

При втором виде исследования у испытуемых выделяли по четыре безартефактных отрезка ЭЭГ, которые соответствовали засыпанию после эпизода пробуждения. Первые два – в начале опыта, до засыпания, которое приводило к появлению первого эпизода N2. Этому предшествовали следующие обстоятельства. Субъект бездействовал не менее 30 секунд, далее он выходил из дремотного состояния и начинал нажимать на кнопку. В первом случае был один неполный паттерн нажатий (от шести до девяти), во втором – не менее одного полного цикла выполнения теста (десять нажатий и далее

цикл счета «про себя») в начале деятельности и неполный паттерн нажатий в конце. В обоих случаях между прекращением нажатий и следующим возобновлением выполнения ПМТ должно было пройти не менее 30 секунд. Далее в обоих случаях выделяли 20-секундный отрезок ЭЭГ. Два других отрезка выбирали аналогичным образом в ситуациях, когда испытуемый не менее 30 секунд перед пробуждением находился в N2. Если отрезков, соответствующих этим критериям, было несколько, выбирали тот, которому предшествовал наибольший период дремоты без нажатий на N1 или сон на N2. Условиями такого отбора из 34 испытуемых соответствовали 17 (13 женщин и четыре мужчины в возрасте 19–21 года). Отметим, что в условиях N1 субъект снова начинал нажимать на кнопку через непродолжительное время (от 24 до 31 секунды), а на N2 позже (от 53 секунд до 4,8 минуты). Принадлежность участков ЭЭГ к разным стадиям сна также оценивали визуально по AASM [14].

Для определения амплитудно-мощностных характеристик биоэлектрической активности коры для обоих видов исследования проводили непрерывное вейвлет-преобразование на основе материнского комплексного Morlet-вейвлета (Matlab 78.01). Параметры для скриптов брали из работы С. Tallon-Baudry и соавт. [15]. Перед обработкой фильтровали сигнал на частоте 50 Гц, чтобы исключить влияние наводки аппаратуры. Вычисляли модуль коэффициентов вейвлет-преобразования (КВП). Карты распределения значений КВП строили в полосе 0,5–40,0 Гц с шагом 0,5 Гц и разрешением по времени 0,01 секунды. Внутри дельта- (1–3,5 Гц), тета- (4–7,5 Гц), альфа-1- (8–10,5 Гц), альфа-2- (11–13,5 Гц) и бета-диапазонов (14–21 Гц) проводили усреднение КВП по частотам. Затем полученные на 20-секундных отрезках ЭЭГ частотные характеристики усредняли по времени – по 10 секунд. Полученные значения также усредняли по всем отведениям ЭЭГ.

Суммарные (усредненные по временным интервалам как для отдельных отведений ЭЭГ, так и для усредненных по всем отведениям) величины амплитудно-мощностных характеристик биоэлектрической активности подвергали дисперсионному анализу (ANOVA RM). При первом виде исследования рассматривали влияние таких факторов, как ситуация (два уровня – засыпание в начале опыта в конце N1, повторное засыпание после пробуждения после эпизода N2) и отведения (17 уровней, по числу отведений ЭЭГ). Анализ осуществляли для каждого выделенного частотного диапазона. Проводили *post-hoc*-анализ методом Фишера. Для выбранных исходя из результатов дисперсионного анализа частотных диапазонов для каждого отведения ЭЭГ с помощью парного критерия Стьюдента оценивали значимость изменений амплитудно-мощностных характеристик между исследуемыми засыпаниями.

При втором виде исследования рассматривали влияние на амплитудно-частотные характеристики ЭЭГ таких факторов, как стадия сна (два уровня

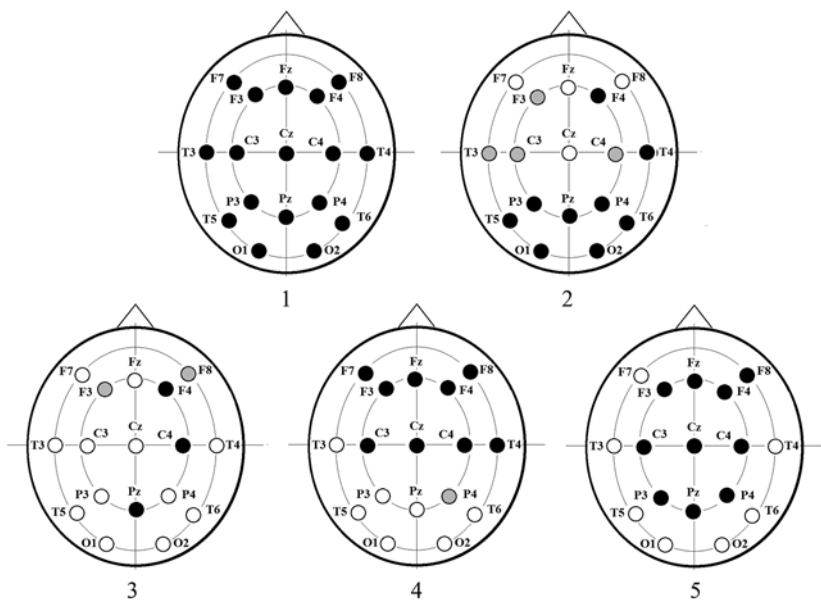
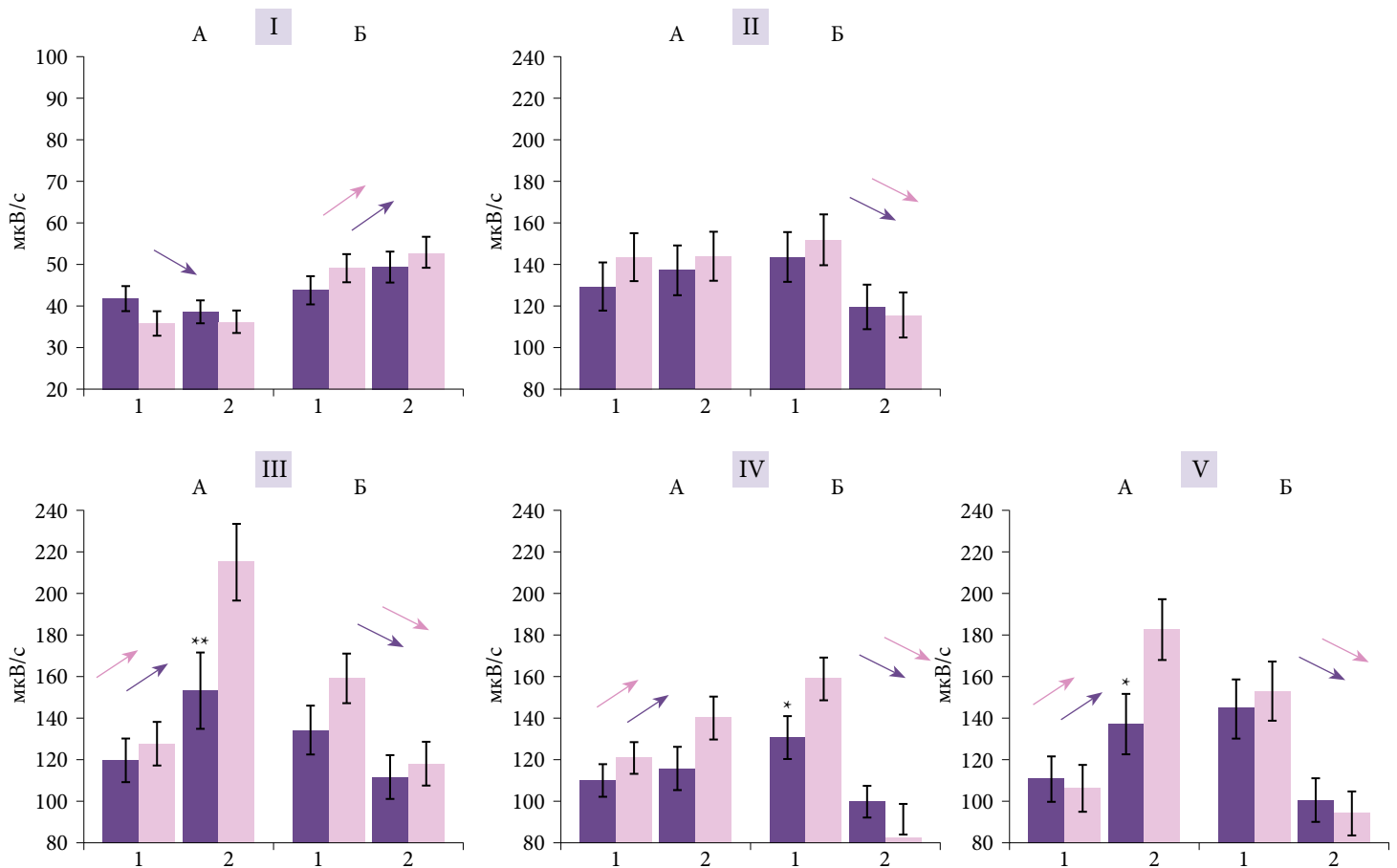


Рис. 1. Карты-схемы изменений (роста) мощностных характеристик ритмов ЭЭГ между периодами засыпания в конце N1 непосредственно после деятельности и повторного засыпания после первого пробуждения из N2, также сопровождаемого деятельностью (1, 2, 3, 4 и 5 – дельта-, тета-, альфа-1-, альфа-2- и бета-ритмы; серые и черные круги – значимость изменений: $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно. На картах-схемах приведены названия отведений ЭЭГ)



Результаты дисперсионного анализа влияния факторов «стадия сна», «длительность пробуждения», «время» и их взаимодействие на амплитудно-мощностные характеристики ЭЭГ разных частот при засыпании – после эпизодов пробуждения из разных стадий дневного сна

Ритм	Стадия сна	Длительность пробуждения	Стадия сна × длительность пробуждения	Стадия сна × длительность пробуждения × время
Дельта	F (1,16) = 0,30; P = 0,59	F (1,16) = 69,01; p < 0,001	F (1,16) = 3,90; p = 0,066	F (1,16) = 41,56; p < 0,001
Тета	F (1,16) = 54,45; p < 0,001	F (1,16) = 66,39; p < 0,001	F (1,16) = 35,50; p < 0,001	F (1,16) = 3,37; p = 0,085
Альфа-1	F (1,16) = 53,91; p < 0,001	F (1,16) = 5,23; p = 0,036	F (1,16) = 23,02; p < 0,001	F (1,16) = 58,56; p < 0,001
Альфа-2	F (1,16) = 55,00; p < 0,001	F (1,16) = 379,04; p < 0,001	F (1,16) = 26,25; p < 0,001	F (1,16) = 46,41; p < 0,001
Бета	F (1,16) = 48,74; p < 0,001	F (1,16) = 351,02; p < 0,001	F (1,16) = 83,23; p < 0,001	F (1,16) = 94,95; p < 0,001



* p < 0,05;

**p < 0,01.

Рис. 2. Средние значения амплитудно-мощностных характеристик ЭЭГ исследуемых частот в целом по всем отведениям при засыпании – после эпизодов пробуждения разной длительности из разных стадий дневного сна и выполнения в это время психомоторной деятельности (по горизонтали – ситуации, по вертикали – амплитудно-мощностные характеристики. Столбики: фиолетовые и розовые – засыпание после длительного и короткого эпизодов пробуждения соответственно. I, II, III, IV и V – дельта-, тета-, альфа-1-, альфа-2- и бета-ритмы соответственно; А, Б – первая стадия, вторая стадия; 1, 2 – два последовательных десятисекундных отрезка ЭЭГ после прекращения нажатий на кнопку. Стрелки показывают изменения ЭЭГ-характеристик от первого десятисекундного отрезка ко второму: фиолетовые и розовые – после короткого и длительного пробуждения, вверх – рост, вниз – снижение соответственно. Приведены стандартные ошибки средних значений)

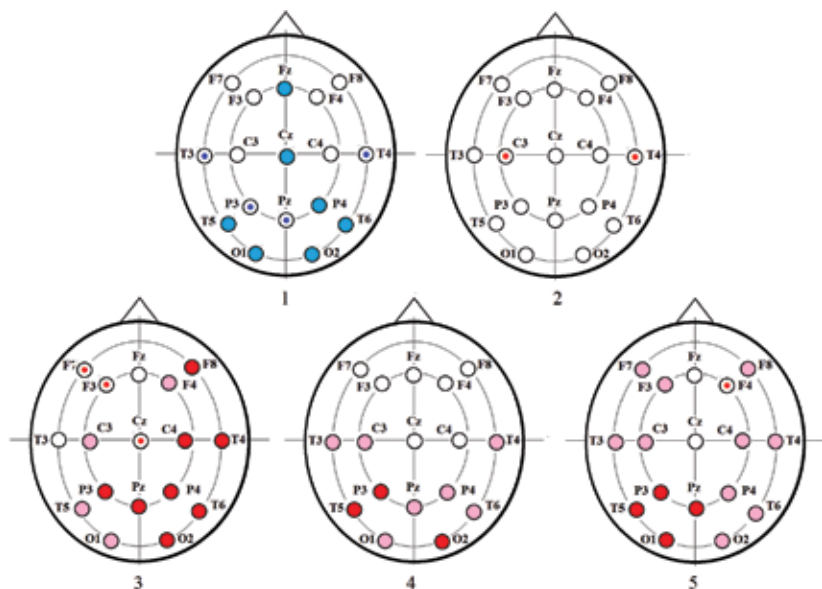


Рис. 3. Карты-схемы различий амплитудно-мощностных характеристик исследуемых ритмов ЭЭГ по отведениям при засыпании после эпизодов пробуждения разной длительности на втором из двух последовательных десятисекундных отрезков ЭЭГ в ситуации *sleep onset* (1, 2, 3, 4 и 5 – дельта-, тета-, альфа-1-, альфа-2- и бета-ритмы соответственно). Голубой цвет и точка синего цвета условных изображений отведений ЭЭГ указывают на статистически значимо большие величины этих характеристик в случае длительного эпизода пробуждения по отношению к короткому ($p < 0,05$ и $p < 0,1$ соответственно). Красный, розовый цвета и точка красного цвета условных изображений отведений ЭЭГ указывают на статистически значимо большие величины этих характеристик в случае короткого эпизода пробуждения по отношению к длительному ($p < 0,01$, $p < 0,05$ и $p < 0,1$ соответственно). Приведены названия отведений ЭЭГ)

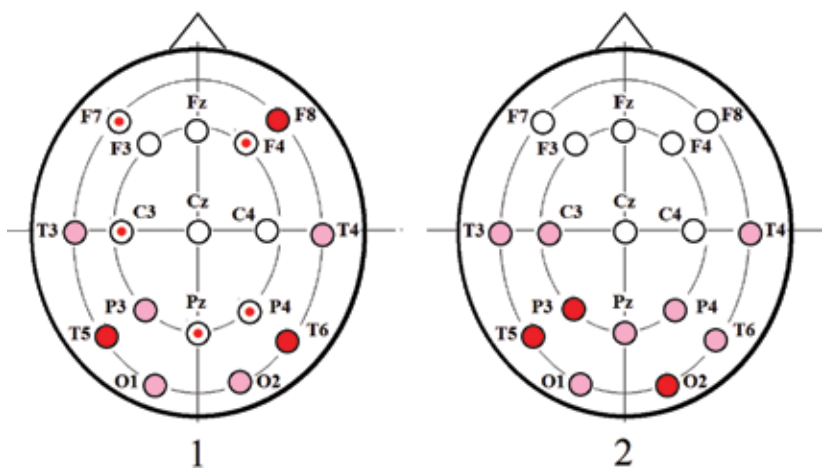


Рис. 4. Карты-схемы различий амплитудно-мощностных характеристик исследуемых ритмов ЭЭГ по отведениям при засыпании после эпизодов пробуждения разной длительности на первом отрезке во время второй стадии сна (1, 2 – альфа-1-, альфа-2-ритмы соответственно. Остальные обозначения, как на рис. 3)

(N1 и N2)), длительность пробуждения (два уровня (засыпания после эпизода пробуждений – короткого и продолжительного)), время (два уровня (два последовательных десятисекундных интервала при засыпании)). Проводили *post-hoc*-анализ методом Фишера. С помощью парного критерия Стьюдента оценивали значимость различий исследуемых показателей, полученных в ситуациях засыпания после короткого и более длительного эпизода пробуждения – для каждого отведения ЭЭГ. Анализ осуществляли для каждого из исследуемых частотных диапазонов. Все результаты получали с использованием поправки Гринхауза – Гессера. Все статистические вычисления проводили с помощью пакета программ SPSS 13.0.

Результаты

При первом виде исследования с помощью ANOVA RM выявлено изолированное влияние фактора «ситуация» на дельта- ($F(1,26) = 26,84$; $p < 0,001$), тета- ($F(1,26) = 19,11$; $p < 0,001$), альфа-1- ($F(1,26) = 4,41$; $p = 0,046$), альфа-2- ($F(1,26) = 6,52$; $p = 0,017$) и бета-ритмы ($F(1,26) = 13,38$; $p = 0,001$). При взаимодействии факторов «ситуация» и «отведения» на статистически значимом уровне отмечается влияние на дельта- ($F(4,105) = 11,69$; $p < 0,001$) и тета-уровни ($F(2,65) = 6,78$; $p = 0,001$). При повторном засыпании наблюдался высоко значимый рост мощностных характеристик ЭЭГ в дельта- ($t = -5,18$; $df = 26$; $p < 0,001$) и тета-диапазонах частот ($t = -4,372$; $df = 26$; $p < 0,001$). В низкочастотном альфа-диапазоне мощность после повторного пробуждения после прекращения нажатий слабо возрастала ($t = -2,00$; $df = 26$; $p = 0,046$). В альфа-2- ($t = -2,554$; $df = 26$; $p = 0,017$) и бета-диапазонах ($t = -4,372$; $df = 26$; $p < 0,001$) увеличение было более выраженное. На рисунке 1 показаны изменения (рост) мощностных характеристик ритмов ЭЭГ между периодами первичного и повторного засыпания.

Результаты дисперсионного анализа при втором виде исследования представлены в таблице и на рис. 2. *Post-hoc*-анализ показал различия при засыпании в частотных характеристиках ЭЭГ на двух последовательных отрезках записи – в зависимости от длительности предшествовавшего ему эпизода пробуждения (рис. 2). Выявлено также, что на втором отрезке по отношению к первому при засыпании после длительного и короткого пробуждений эти характеристики на N1 возрастают в альфа-1-, альфа-2- и бета-диапазонах и снижаются в дельта-диапазоне. На N2 наблюдается снижение мощности всех диапазонов. При этом значимость различий везде $p < 0,001$, за исключением случаев снижения в дельта- и роста в альфа-2-диапазонах на N1 после длительного пробуждения ($p < 0,05$).

Значимые различия частотных характеристик по отведениям ЭЭГ при засыпании при втором виде анализа показаны на рис. 3 и 4. Результат был получен только для второго десятисекундного исследуемого отрезка ЭЭГ на N1 (рис. 3) и для первого –



на N2 (рис. 4). Мы отразили на картах-схемах различия с уровнем значимости $p < 0,1$ (уровень тенденции), чтобы читатель смог получить более полное представление о распространенности соотношений между величинами исследуемых характеристик ЭЭГ.

Обсуждение

Показано, что спектральные характеристики ЭЭГ при засыпании зависят от стадии сна (N1 и N2) и продолжительности предшествовавшего ему эпизода спонтанного пробуждения, который сопровождался выполнением ПМТ. Исследуемые состояния, на фоне которых происходит засыпание, различаются и по сути. Начальный процесс перехода от бодрствования ко сну – сложный динамический процесс, который охватывает ряд метастабильных состояний от спокойного бодрствования до консолидированного сна [3] и сопровождается возвратно-поступательным движением ритмов ЭЭГ, отражающих колебания бодрствования [4]. В нашем исследовании он сопровождался выполнением ПМТ, который, с одной стороны, в силу монотонности содействует засыпанию, с другой – формирует с помощью инструкции внутреннюю потребность немедленно возобновлять его выполнение при ощущении перехода к бодрствованию. Выдвинуто предположение, что пробуждение связано с активностью бессознательной эпизодической памяти, содержащей инструкции по выполнению теста, и потребностью его выполнять [16]. Тем самым с помощью выполнения заданий ПМТ создаются условия для фрагментации сна и исследования повторных засыпаний. Существует мнение, что взаимодействие когнитивной нагрузки и качества сна, одним из характеристик которого является его фрагментация, играет решающую роль во влиянии на нейронную активность и когнитивные показатели [17].

После прекращения нажатий на кнопку, при засыпании в конце N1, мы наблюдали снижение дельта-ритма, отсутствие значимых изменений в тета-диапазоне и рост амплитудных показателей ЭЭГ во всех остальных диапазонах как после продолжительного эпизода пробуждения, так и после короткого. Снижение дельта-ритма мы связываем с уменьшением следового эффекта навязываемого ритма при выполнении моторной деятельности [18]. Увеличение мощности альфа-волн можно объяснить прекращением моторной активности и переходом к состоянию дремоты. Большие амплитудные значения этого ритма в случае с кратковременным выполнением ПМТ перед когнитивной деятельностью и их распространенность не только в затылочных отведениях ЭЭГ могут указывать на признаки большей сонливости [19]. Временная задержка в этом случае, возможно, связана с тем, что исследуемые продолжали счет в уме. Наш метод исследования сна относится к так называемым неотчетным, то есть не предполагающим вмешательство словесного отчета о своем состоянии [20],

и мы не можем утверждать, что субъект в этот момент прекратил когнитивную активность. Увеличение мощности обоих альфа-ритмов также может быть связано с подготовкой к выполнению теста в следующем эпизоде ПМТ через непродолжительный период времени. Альфа-ритм обеспечивает пространственно-временное объединение структур мозга в общую сеть, что необходимо для роста уровня сознания и восстановления сознательной деятельности [21, 22]. Такой взгляд может объяснить и увеличение бета-активности в этот период. Показано, что такой рост коррелирует с усилением бдительности и способностью лучше осуществлять высшие когнитивные функции [23, 24].

Таким образом, обнаруженная нами повышенная активность в альфа-2- и бета-диапазонах может указывать на то, что, несмотря на следовые эффекты монотонной деятельности и сонливости, мозг стремится преодолеть их влияние и продолжить выполнение теста. Обнаружено возрастание мощности высокочастотных колебаний (бета и гамма) в конце эпизода микросна (3–15 секунд) с немедленным возобновлением когнитивной деятельности [25]. Предположительно этот факт характеризует восстановление связи субъекта с внешней средой и синхронизацию процессов внимания и памяти (в том числе припоминание инструкции) для быстрого возобновления выполнения задачи.

В первом виде исследования при повторном засыпании после пробуждения из N2 и деятельности в условиях инерции сна, то есть ощутимой сонливости [26], показано генерализованное увеличение мощности дельта- и тета-ритмов, а также рост альфа-ритма с локализацией в передних областях, что свидетельствует о более выраженном по отношению к засыпанию в конце N1 уровне сонливости [4, 19].

Во втором виде исследования засыпания после пробуждения из N2 отмечается рост уровня дельта-активности на ЭЭГ от первого отрезка (непосредственно после прекращения нажатий) к последующему, что приближает возвращение испытуемого в N2 [24]. Показано также снижение мощности всех высокочастотных ритмов от первого отрезка к последующему, а также большие спектральные величины альфа-1- и альфа-2-ритмов на первом отрезке в ситуации с короткой деятельностью. В последнем случае это может указывать на более выраженный уровень сонливости в начале засыпания у субъектов, которые после пробуждения из N2 смогли выполнить, правда частично, первый паттерн нажатий. Существенное снижение обоих альфа- и бета-ритмов от первого ко второму отрезку после прекращения психомоторной активности как на коротком интервале времени, так и на более длительном может свидетельствовать о снижении уровня сознания и высших когнитивных функций в этот период [21–24]. На фоне поведения всех остальных частот снижение тета-активности мы объясняем в большей степени прекращением психомоторной деятельности и связанным с ней



когнитивным контролем [27], чем снижением давления сна. В исследовании тета-колебаний во время выполнения когнитивных задач и лишения сна различий между ними не обнаружено, но получены доказательства, что «в обоих случаях тета-колебания генерируются корковыми областями, которые не требуются для текущего поведения. Поэтому, по крайней мере у людей, тета-колебания могут отражать либо корковое отключение, либо торможение» [28].

Заключение

Наше исследование показало различия в частотных характеристиках ЭЭГ при повторных засыпаниях после пробуждений, сопровождаемых психомоторной деятельностью, на разных стадиях сна. Генерализованное увеличение мощности дельта- и тета-ритмов, а также рост альфа-ритма с локализацией в передних областях после эпизода пробуждения из N2 по отношению к засыпанию в конце N1 указывают на более выраженный уровень сонливости. Обнаруженный нами к концу засыпаний рост мощности альфа-1-, альфа-2- и бета-диапазонов в период sleep onset, особенно после короткого пробуждения, свидетельствует о том, что, несмотря на следовые эффекты монотонной деятельности и дремоты, мозг

стремится преодолевать их влияние и быть готовым возобновить деятельность. Засыпание после пробуждений разной длительности из N2 сопровождается существенным ростом дельта- и снижением альфа-1-, альфа-2- и бета-активности, что может говорить о быстром снижении уровня сознания и высших когнитивных функций в этот период. Функциональное состояние субъекта при засыпании зависит в большей степени от стадии сна, чем от длительности предшествовавшего ему эпизода пробуждения, сопровождаемого деятельностью.

Настоящее исследование вносит вклад в понимание перехода от деятельности ко сну, способствует лучшему распознаванию периода сонливости и позволяет глубже изучить характеристики колебаний бдительности и внимания в этот период. Полученные объективные нейрофизиологические характеристики засыпаний на разных стадиях сна могут быть использованы для лучшей диагностики и лечения расстройств сна при нарушениях его качества и избыточной фрагментации, а также для контроля и прогнозирования нежелательных засыпаний в повседневной работе. *

*Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации на 2024–2026 гг.
Конфликт интересов отсутствует.*

Литература

1. Akaishi T. Difficulty falling asleep, nocturnal awakening, Sleep dissatisfaction, and irritability in the general population. *Tohoku J. Exp. Med.* 2024; 263 (4): 261–269.
2. Biabani N., Birdseye A., Higgins S., et. al. The neurophysiologic landscape of the sleep onset: a systematic review. *J. Thorac. Dis.* 2023; 15 (8):4530–4543.
3. Lacaux C., Strauss M., Bekinschtein T.A., et. al. Embracing sleep-onset complexity. *Trends Neurosci.* 2024; 47 (4): 273–288.
4. Andrillon T., Taillard J., Strauss M. Sleepiness and the transition from wakefulness to sleep. *Neurophys. Clinique.* 2024; 54 (2): 102954.
5. Gorgoni M., D'Atri A., Scarpelli S., et. al. The electroencephalographic features of the sleep onset process and their experimental manipulation with sleep deprivation and transcranial electrical stimulation protocols. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020; 114: 25–37.
6. Gorgoni M., D'Atri A., Scarpelli S., et al. Timing and topography of sleep onset. *Asynchronies and regional changes of brain activity. Handbook of behavioral neuroscience.* Ed. by H.C. Dringenberg, 2019; 19–31.
7. Casagrande M., De Gennaro L., Violani C., et al. A finger-tapping task and a reaction time task as behavioral measures of the transition from wakefulness to sleep: which task interferes less with the sleep onset process? *Sleep.* 1997; 20 (4): 301–312.
8. Prerau M., Hartnack K., Obregon-Henao G., et al. Tracking the sleep onset process: an empirical model of behavioral and physiological dynamics. *PLoS Comput. Biol.* 2014; 10 (10): 1003866.
9. Dorokhov V.B., Malakhov D.G., Orlov V.A., et al. Experimental model of study of consciousness at the awakening: fMRI, EEG and behavioral methods. In: *Biologically inspired cognitive architectures 2018. Proceedings of the Ninth Annual Meeting of the BICA Society.* Springer, 2019; 82–87.
10. Дорохов В.Б. Альфа-веретена и К-комплекс – фазические активационные паттерны при спонтанном восстановлении нарушений психомоторной деятельности на разных стадиях дремоты. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 2003; 53 (4): 502–511.
11. Петренко Н.Е., Черемушкин Е.А., Дорохов В.Б. Изменения ЭЭГ в начальный период засыпания и во время первого эпизода кратковременного дневного сна на фоне выполнения психомоторного теста. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2022; 121 (7–2): 100–103.
12. Черемушкин Е.А., Петренко Н.Е., Генджалиева М.С., Дорохов В.Б. Изменения низкочастотного альфа-ритма электроэнцефалограммы как показатель степени восстановления психомоторной деятельности при спонтанном пробуждении от дневного сна. *Эффективная фармакотерапия.* 2019; 15 (44): 26–31.
13. Краткое руководство по клинической сомнологии / под общ. ред. Г.В. Коврова. М.: МЕДпресс-информ, 2018.



14. Berry R.B., Brooks R., Gamaldo C.E., et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, version 2.2. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2015.
15. Tallon-Baudry C., Bertrand O., Peronnet F., Pernier J. Induced gamma band activity during the delay of a visual short term memory task in humans. *J. Neurosci.* 1998; 18 (11): 4244–4255.
16. Dorokhov V.B., Tkachenko O.N., Taranov A.O., et al. Episodic memory causes a slow oscillation of EEG, awakening and performance recovery from sleep episodes during monotonous psychomotor test. *Eur. Phys. J. Spec. Top.* 2024; 233: 589–599.
17. Benkirane O., Simor P., Mairesse O., Peigneux P. Sleep Fragmentation modulates the neurophysiological correlates of cognitive fatigue. *Clocks Sleep.* 2024; 6 (4): 602–618.
18. Gunasekaran H., Azizi L., van Wassenhove V., Herbst S.K. Characterizing endogenous delta oscillations in human MEG. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1): 11031.
19. Hegerl U., Stein M., Mulert C., et al. EEG-Vigilance differences between patients with border line personality disorder, patients with obsessive-compulsive disorder and healthy controls. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2008; 258 (3): 137–43.
20. Duman I., Ehmann I.S., Gonsalves A.R., et al. The no-report paradigm: a revolution in consciousness research? *Front. Hum. Neurosci.* 2022. 16: 861517.
21. Jerath R., Beveridge C. Multimodal integration and phenomenal spatiotemporal binding: a perspective from the default space theory. *Front. Integr. Neurosci.* 2019; 13: 2.
22. Yonelinas A., Ranganath Ch., Ekstrom A., Wiltgen B. A contextual binding theory of episodic memory: systems consolidation reconsidered. *Nat. Rev. Neurosci.* 2019; 20 (6): 364–375.
23. Schmidt R., Herrojo Ruiz M., Kilavik B., et al. Beta oscillations in working memory, executive control of movement and thought, and sensorimotor function. *J. Neurosci.* 2019; 39 (42): 8231–8238.
24. Borrani O., Chapa-Guerra A., De-la-Garza V., et al. Changes during the sleep onset process on EEG activity and the components of attention. *Sleep Sci.* 2022; 15 (2): 306–313.
25. Zaky M.H., Shoorangiz R., Poudel G.R., et al. Increased cerebral activity during microsleeps reflects an unconscious drive to establish consciousness. *Int. J. Psychophysiol.* 2023; 189: 57–65.
26. Hilditch C.J., McHil A.W. Sleep inertia: current insights. *Nat. Sci. Sleep.* 2019; 11: 155–165.
27. Cooper P.S., Darriba A., Karayanidis F., Barcel F. Contextually sensitive power changes across multiple frequency bands underpin cognitive control. *NeuroImage.* 2016; 132: 499–511.
28. Snipes S., Krugliakova E., Meier E., Huber R. The theta paradox: 4–8 Hz EEG oscillations reflect both sleep pressure and cognitive control. *J. Neurosci.* 2022; 42 (45): 8569–8586.

Analysis of Changes in Eeg Power Characteristics During Falling Asleep During Daytime Sleep after Spontaneous Awakenings Accompanied by Monotonous Psychomotor Activity: at the Beginning of the Experience and after Episodes of the Second Stage of Sleep

Ye.A. Cheremushkin, PhD, N.Ye. Petrenko, PhD

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences

Contact person: Yevgeny A. Cheremushkin, khton@mail.ru

In healthy young adults in the first and second stages of daytime sleep, falling asleep after episodes of spontaneous awakening of different duration accompanied by psychomotor activity was investigated. A generalized increase in the power of delta and theta EEG rhythms, as well as an increase in alpha with localization in the anterior regions after an episode of awakening from the second stage relative to falling asleep at the end of the first stage indicates a more pronounced level of sleepiness. The increase in the power of the alpha1, alpha2, and beta bands in the first stage, especially after a short awakening, that we found toward the end of falling asleep indicates that despite the trace effects of monotonous activity and drowsiness, the brain tends to overcome their influence and be ready to resume activity. Falling asleep after awakenings of different durations from the second stage is accompanied by an increase in delta and a decrease in alpha1, alpha2 and beta activity, which may indicate a rapid decline in consciousness and higher cognitive functions, during this period. The subject's functional state when falling asleep depends more on the stage of sleep than on the duration of the episode of awakening accompanied by activity that preceded it. The study contributes to the understanding of the transition from activity to sleep, helps to better recognize the period of sleepiness, and allows for a deeper study of the characteristics of vigilance and attention fluctuations during this period.

Keywords: daytime sleep, sleep fragmentation, falling asleep, psychomotor test, EEG, alertness



¹ Видновский
перинатальный
центр

² Воронежский
государственный
медицинский
университет
им. Н.Н. Бурденко

Инфекционный процесс как фактор органического поражения центральной нервной системы у младенцев с асфиксией при рождении

Д.А. Холичев, к.м.н.¹, Г.С. Голосная, д.м.н., проф.², Т.Н. Белоусова, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Дмитрий Анатольевич Холичев, holdima1981@yandex.ru

Для цитирования: Холичев Д.А., Голосная Г.С., Белоусова Т.Н. Инфекционный процесс как фактор органического поражения центральной нервной системы у младенцев с асфиксией при рождении. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (40): 26–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-40-26-30

Цель – оценить влияние инфекционного процесса на течение неонатального периода у доношенных новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию в родах.

Материал и методы. Проанализирована медицинская документация детей, родившихся в Видновском перинатальном центре в период 2020–2023 гг. и перенесших асфиксию в родах.

В качестве маркеров воспаления рассматривались рутинные лабораторные показатели: количество лейкоцитов в общем анализе крови, нейтрофильный индекс и уровень С-реактивного белка.

Результаты. Пол новорожденного является фактором риска развития асфиксии в родах. Срок пребывания в стационаре новорожденных, перенесших асфиксию, зависит от оценки по шкале Апгар на первой минуте жизни. У новорожденных с маркерами воспаления, перенесших тяжелую асфиксию в родах, риск формирования грубых органических нарушений структур головного мозга достоверно выше, чем у новорожденных без маркеров воспаления.

Ключевые слова: асфиксия, гипоксическая ишемическая энцефалопатия, новорожденные, магнитно-резонансная томография, С-реактивный белок, терапевтическая гипотермия

Обычно у новорожденных с органическими постгипоксическими поражениями центральной нервной системы (ЦНС) отмечается неблагоприятное течение внутриутробного периода. В большинстве случаев это обусловлено хронической гипоксией плода, хронической плацентарной недостаточностью как состоянием, при котором нарушается маточно-плацентарный кровоток, вследствие чего развиваются гипоксия и ацидоз плода. Подобные состояния ассоциируются с задержкой внутриутробного развития, недоношенностью и антенатальной гибелью плода [1]. Наряду с этим плацентарная недостаточность предрасполагает к акушерским расстройствам (преэклампсии, преждевременным

родам, патологическому течению родов и др.) – основным причинам асфиксии, перинатальной заболеваемости и смертности в мире [2]. Асфиксия при рождении остается одной из основных причин неврологической заболеваемости и смертности новорожденных и стоит на пятом месте среди наиболее распространенных причин смерти детей в возрасте до пяти лет [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире с асфиксией в родах на свет появляется до 4 млн детей, из них 1 млн умирает, а у 1 млн сохраняются стойкие нарушения со стороны ЦНС, приводящие к инвалидизации с нарушением способности к обучению [4]. Частота рождения детей с асфиксией составляет 1–1,5%



с колебаниями от 9% у детей с гестационным возрастом при рождении на сроке менее 36 недель до 0,5% у доношенных новорожденных [5]. В настоящее время в России нет точных статистических данных о частоте и структуре асфиксии (тяжелой и умеренной) новорожденных и объеме реанимационных мероприятий, проводимых в родовом зале.

Согласно Международной классификации болезней 11-го пересмотра, основным критерием диагноза «асфиксия» является оценка по шкале Апгар на первой минуте после рождения:

- 4–7 баллов соответствуют состоянию средней и умеренной асфиксии при рождении (код KB21.1);
- 1–3 балла соответствуют состоянию тяжелой асфиксии при рождении (код KB 21.0). Диагноз «тяжелая асфиксия при рождении» устанавливается на основании комплекса признаков: внутриутробные нарушения состояния плода; низкая оценка по шкале Апгар; рН < 7,0 или дефицит оснований ≥ 16 ммоль/л в пуповинной крови; полиорганная недостаточность в остром периоде; неврологические нарушения с рождения [6].

Анте- и интранатальная асфиксия у новорожденного может приводить к полиорганной недостаточности на фоне общего снижения кровотока и нарушения оксигенации органов. Головной мозг наиболее чувствителен к гипоксии. В условиях гипоксии нарушается насосная функция клеточных мембран нейроцитов, запускается каскад метаболических событий, приводящих к повреждению нервной клетки и, как следствие, к апоптозу и некрозу вещества головного мозга [7].

Дети, родившиеся в тяжелой асфиксии, находятся в группе высокого риска по развитию органо-функционального поражения головного мозга с высокой вероятностью последующей инвалидизации. Лейкомаляция является серьезной формой неонатального постгипоксического повреждения головного мозга, которое часто приводит к нарушению развития нервной системы. Неонатальная лейкомаляция и ее отдаленные последствия до конца не изучены [8].

Основным методом диагностики гипоксических ишемических повреждений головного мозга у новорожденных признана магнитно-резонансная томография (МРТ). Безопасность, неинвазивность и более широкие по сравнению с ультразвуковым исследованием диагностические возможности МРТ позволяют считать ее золотым стандартом нейровизуализации в неонатологии. МРТ у детей периода новорожденности обязательно выполняется с реанимационным сопровождением, под седацией. Исследование целесообразно проводить во время физиологического сна. В целях своевременного назначения терапии гипоксической ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных МРТ голов-

У новорожденных с органическими постгипоксическими поражениями центральной нервной системы отмечается неблагоприятное течение внутриутробного периода, что обусловлено хронической гипоксией плода, хронической плацентарной недостаточностью как состояния, при котором нарушается маточно-плацентарный кровоток, вследствие чего развиваются гипоксия и ацидоз плода. Подобные состояния ассоциируются с задержкой внутриутробного развития, недоношенностью и антенатальной гибелью плода

ного мозга рекомендуется выполнять в первые 3–5 суток жизни [9].

За последние годы стандарты оказания помощи новорожденным в родильном зале и отделении реанимации существенно изменились, появились новые методы лечения, направленные на предотвращение патогенетических возможностей возникновения острых тяжелых поражений головного мозга. В настоящее время терапевтическая гипотермия (ТГ) считается единственным нейропротективным методом с доказанной эффективностью в отношении снижения смертности и долгосрочной заболеваемости при гипоксической ишемической энцефалопатии [10].

Взаимосвязь между тяжелой асфиксией при рождении и внутриутробным инфицированием, а также взаимное влияние на формирование постгипоксических деструктивных процессов в головном мозге в неонатальном периоде требуют глубокого изучения. В ряде лабораторных исследований показано, что сопутствующая инфекция/воспаление и асфиксия при рождении усиливают риск развития неонатальной энцефалопатии и неблагоприятного исхода. В частности, гипоксия, сенсibilизированная липополисахаридом *Escherichia coli*, приводит к увеличению смертности и гибели клеток (TUNEL-позитивных клеток) в головном мозге в целом и в перивентрикулярном белом веществе и сенсомоторной коре в частности. Таким образом, сенсibilизация к острому воспалению перед асфиксией влияет на тяжесть неонатальной энцефалопатии [11].

Цель – проанализировать влияние инфекционного процесса на течение неонатального периода у доношенных новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию в родах.

Материал и методы

Представлены результаты ретроспективного одностороннего сравнительного исследования,



проведенного на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Видновский перинатальный центр» (ВПЦ). Проанализирована медицинская документация детей, родившихся в ВПЦ в период 2020–2023 гг. и перенесших асфиксию в родах.

Критерии включения в исследование:

- дети, рожденные в ВПЦ в 2020–2023 гг.;
- гестационный возраст 37 недель и более;
- оценка по шкале Апгар ≤ 3 баллов на первой минуте жизни.

В указанный период в ВПЦ на лечении находилось 90 новорожденных. В качестве маркеров воспаления рассматривались рутинные лабораторные показатели: количество лейкоцитов в общем анализе крови, нейтрофильный индекс и уровень С-реактивного белка (СРБ). СРБ – наиболее высокочувствительный показатель повреждения тканей при воспалении. В крови здорового человека СРБ отсутствует или выявляется в минимальных количествах. Экспрессия СРБ возрастает по мере развития инфекционного процесса. СРБ стимулирует иммунные реакции в организме, активирует его защитные системы и имеет высокую корреляцию с активностью заболевания и стадией процесса. То есть чем выше активность воспаления (инфекционного или аутоиммунного), тем выше концентрация СРБ и более обширна зона повреждения тканей при некрозе или травме. Не случайно СРБ называют белком острой фазы [12].

Критериями воспалительного процесса у новорожденных считаются количество лейкоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ и значения СРБ ≥ 5 мг/л в крови. Статистическая обработка данных проводилась в программе Microsoft Office 2021. Проверка на нормальность распределения определила дальнейшие расчеты с использованием методов непараметрической статистики. Номинальные данные представлены с указанием абсолютных

и относительных (%) значений. Совокупности количественных данных описаны значениями медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го перцентилей для ненормально и несимметрично распределенных параметров (P25 и P75). Сравнение количественных данных в двух несвязанных группах выполнено на основании критерия Манна – Уитни и критерия Стьюдента. Номинальные данные описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. Достоверность различий вероятности событий между группами оценивали исходя из критерия Фишера (ϕ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В период 2020–2023 гг. в ВПЦ родилось 24 614 младенцев. Средний возраст рожениц составил 31,3 (19–44) года. Гестационный возраст новорожденных колебался от 25 до 42 недель. У 2243 новорожденных оценка по шкале Апгар на первой минуте после рождения составила 7 баллов и менее. Масса тела при рождении варьировалась от 490 до 4290 г. Среди новорожденных, перенесших асфиксию, преобладали мальчики – 1202 (53,6%). Девочек насчитывалось 1041 (46,4%). Среди детей с 7 баллами и менее по шкале Апгар на первой минуте жизни родившихся на сроке 37 недель и более было 786 (35%), на сроке 36 недель и менее – 1457 (65%). Среди новорожденных с 4–7 баллами по шкале Апгар на первой минуте жизни доношенных насчитывалось 696 (33,4%), недоношенных – 1384 (66,6%). В группе перенесших тяжелую асфиксию в родах (оценка по шкале Апгар 1–3 балла) новорожденных со сроком гестации 37 недель и более было 90 (55,2%), со сроком 36 недель и менее – 73 (44,8%).

Средняя масса доношенных новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию ($n = 90$), составила 3500 г (3142; 3877). Время пребывания новорожденных с 1–3 баллами по шкале Апгар на первой минуте рождения в стационаре составило 17 (12,25; 21) койко-дней, время нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) – 8 (6; 10) койко-дней. Достоверных отличий в показателях у мальчиков и девочек не выявлено. У девочек ($n = 42$) средняя масса при рождении составила 3300 г (3085; 3637), время пребывания в стационаре – 16,5 (11; 21) койко-дня, время нахождения в ОРИТН – 8,5 (6; 10) койко-дня. У мальчиков ($n = 42$) средняя масса при рождении составила 3620 г (3307; 3932), время пребывания в стационаре – 17 (13; 20,25) койко-дней, время нахождения в ОРИТН – 8 (6; 10) койко-дней.

Данные новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию, с различной оценкой по шкале Апгар при рождении представлены в табл. 1.

У доношенных новорожденных с оценкой 1 балл на первой минуте после рождения ($n = 12$) средняя

Таблица 1. Масса при рождении, время пребывания в ОРИТН и стационаре у новорожденных с острой тяжелой асфиксией в зависимости от оценки по шкале Апгар на первой минуте жизни

Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни	Me (P25 и P75)	Время нахождения в ОРИТН	Время пребывания в стационаре
1 балл ($n = 12$)	3415 (2512; 3675)	13,5 (7,75; 20,25)	23 (19,25; 30,25)
2 балла ($n = 32$)	3585 (3132; 3980)	8,5 (7; 10,25)	17 (11; 20,25)
3 балла ($n = 46$)	3480 (3152; 3870)	7 (5; 9)	16 (12,25; 19)
p (достоверность различий)	$p_{1,2,3} \geq 0,05$	$p_1 \leq 0,05$; $p_2 \leq 0,01$; $p_3 \geq 0,05$	$p_1 \leq 0,01$; $p_2 \leq 0,01$; $p_3 \geq 0,05$

Примечание. p_1 – достоверность различий между новорожденными с оценкой по шкале Апгар на первой минуте 1 балл и 2 балла; p_2 – достоверность различий между новорожденными с оценкой по шкале Апгар на первой минуте 1 балл и 3 балла; p_3 – достоверность различий между новорожденными с оценкой по шкале Апгар на первой минуте 2 балла и 3 балла.



масса при рождении составила 3415 г (2512; 3675), время пребывания в стационаре – 23 (19,25; 30,25) койко-дня, время нахождения в ОРИТН – 13,5 (7,75; 20,25) койко-дней. В группе с оценкой 2 балла на первой минуте после рождения ($n = 32$) средняя масса при рождении составила 3585 г (3132; 3980), время пребывания в стационаре – 17 (11; 20,25) койко-дней, время нахождения в ОРИТН – 8,5 (7; 10,25) койко-дней. У новорожденных с оценкой 3 балла на первой минуте после рождения ($n = 46$) средняя масса при рождении составила 3480 г (3152; 3870), время пребывания в стационаре – 16 (12,25; 19) койко-дней, время нахождения в ОРИТН – 7 (5; 9) койко-дней. Выявлены достоверные различия в сроках пребывания в ОРИТН и стационаре новорожденных с оценкой 0–1 балл по сравнению с новорожденными с оценкой 2 и 3 балла.

Доношенных новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию в родах, разделили на группы в зависимости от наличия/отсутствия маркеров воспаления: новорожденные с маркерами воспаления ($n = 50$) и новорожденные без маркеров воспаления ($n = 40$).

Среди новорожденных с тяжелой асфиксией ($n = 90$) у 50 (55,6%) обнаружены маркеры воспаления (лейкоциты $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ и/или СРБ ≥ 5 мг/л), у 40 (44,4%) маркеры воспаления отсутствовали. По данным МРТ, в группе доношенных новорожденных с маркерами воспаления ($n = 50$) у 17 (34%) выявлены грубые постгипоксические изменения вещества головного мозга. В подгруппе без маркеров воспаления ($n = 40$) подобные изменения обнаружены у 6 (15%) детей. Достоверность различий вероятности событий между группами с маркерами и без маркеров оценивали на основании критерия Фишера (ϕ). Полученное эмпирическое значение $\phi = 2,12$ находится в зоне неопределенности, $0,05 \leq p \leq 0,01$ (табл. 2).

В группе тяжелой асфиксии в родах ($n = 90$) процедура общей ТГ, являющейся основным нейропротективным методом лечения, была начата у 68 (75,6%) новорожденных. Противопоказаниями к проведению процедуры общей ТГ были: масса тела при рождении менее 1800 г; внутричерепные кровоизлияния; пороки развития, не совместимые с жизнью; пороки развития, требующие немедленной хирургической коррекции; отказ законных представителей ребенка от ТГ.

У 11 (16,2%) новорожденных ТГ была прекращена в силу нестабильной гемодинамики (шока), выраженных каогулопатий, внутрижелудочковых кровоизлияний. У 8 (72,2%) новорожденных группы прерванной процедуры ТГ присутствовали маркеры воспаления и отмечались грубые нарушения вещества головного мозга. Из 57 новорожденных с полным курсом ТГ у 15 (26,3%), по данным МРТ, зафиксированы грубые нарушения вещества головного мозга. Критерий Фишера $\phi = 2,393$; $p \leq 0,05$ (табл. 3).

Таблица 2. Характеристика выявленных постгипоксических изменений головного мозга у обследованных новорожденных

Параметр	С маркерами воспаления ($n = 50$)	Без маркеров воспаления ($n = 40$)
Без грубых структурных нарушений головного мозга, абс. (%)	33 (66)	34 (85)
С грубыми структурными нарушениями головного мозга, абс. (%)	17 (34)	6 (15)
Критерий Фишера	$\phi = 2,12$; $p \leq 0,05$	

Таблица 3. Количественная характеристика структурных изменений головного мозга у новорожденных с острой тяжелой асфиксией при проведении терапевтической гипотермии

Параметр	Полный курс ТГ + маркеры воспаления ($n = 42$)	Без маркеров воспаления ($n = 40$)	Полный курс ТГ ($n = 57$)	Прерванный курс ТГ ($n = 11$)
Без грубых структурных нарушений, абс. (%)	31 (73,8)	34 (85)	42 (73,7)	3 (85)
С грубыми структурными нарушениями, абс. (%)	11 (26,2)	6 (15)	15 (26,3)	8 (15)
Критерий Фишера	$\phi = 1,26$; $p \geq 0,05$		$\phi = 2,393$; $p \leq 0,05$	

Из 42 новорожденных с маркерами воспаления и полным курсом ТГ у 11 (26,2%), по данным МРТ, зарегистрированы грубые нарушения структуры вещества головного мозга. Из 40 новорожденных без маркеров воспаления у 6 (15%) выявлены грубые изменения вещества головного мозга. Критерий Фишера $\phi = 1,26$; $p \geq 0,05$.

Полученные данные свидетельствуют о том, что полный курс ТГ оказывает достоверное цитопротективное воздействие на пациентов с маркерами воспаления. Достоверных различий вероятности событий между группами новорожденных без маркеров воспаления и новорожденных, получивших полный курс ТГ, с маркерами воспаления не выявлено ($\phi = 1,26$; $p \geq 0,05$).

Выводы

На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы:

- пол новорожденного является фактором риска развития асфиксии в родах. В общем количестве новорожденных, перенесших асфиксию, преобладали мальчики;



- срок пребывания в стационаре новорожденных, перенесших асфиксию, зависит от оценки по шкале Апгар на первой минуте жизни. Это подчеркивает важность своевременной и адекватной реанимации и интенсивной терапии у новорожденных с асфиксией;
 - у новорожденных с маркерами воспаления, перенесших тяжелую асфиксию в родах, риск формирования грубых органических нарушений структур головного мозга достоверно выше, чем в группе новорожденных без маркеров воспаления;
 - полный курс проведенной терапевтической гипотермии оказывает достоверное цитопротективное воздействие на пациентов с маркерами воспаления. *
- Источник финансирования:** отсутствует.
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Wardinger J.E., Ambati S. Placental Insufficiency. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022// www.ncbi.nlm.nih.gov/
2. Таранушенко Т.Е., Паршин Н.А., Ваганов А.А., Овчинникова Т.В. Факторы риска развития асфиксии при рождении. Медицинский совет. 2022; 16 (19): 21–28.
3. Шилова Н.А., Харламова Н.В., Андреев А.В. и др. Частота асфиксий и объем оказания реанимационной помощи новорожденным в родильном зале. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020; 8 (2): 47–53.
4. Панова М.С., Панченко А.С., Мудров В.А. Предикторы поражения центральной нервной системы у новорожденных детей с асфиксией. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2022; 17 (4): 389–393.
5. Шабалов Н.П. Неонатология. В 2 томах. Учебное пособие: М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
6. Guidelines for Perinatal Care. 7th ed. Elk Grove Village (IL): AAP; Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012. 3. TOBY Protocol and handbook // www.npeu.ox.a.
7. Jacobs S.E., Berg M., Hunt R., et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database Syst. Rev. 2013; 1: CD003311.
8. Gotardo J.W., Volkmer N.F.V., Stangler G.P., et al. Impact of peri-intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia in the neurodevelopment of preterms: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2019; 14 (10): e0223427.
9. Barta H., Jermendy A., Kolossvary M., et al. Prognostic value of early, conventional proton magnetic resonance spectroscopy in cooled asphyxiated infants. BMC Pediatr. 2018; 18 (1): 302.
10. Edwards A.D., Brocklehurst P., Gunn A.J., et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. BMJ. 2010; 340: c363.
11. Martinello K.A., Meehan C., Avdic-Belltheus A., et al. Acute LPS sensitization and continuous infusion exacerbates hypoxic brain injury in a piglet model of neonatal encephalopathy. Sci. Rep. 2019; 9 (1): 10184.
12. Eichberger J., Resch E., Resch B. Diagnosis of neonatal sepsis: the role of inflammatory markers. Front. Pediatr. 2022; 10: 840288.

The Infectious Process As a Factor of Organic Damage Central Nervous System in Newborns with Asphyxia at Birth

D.A. Kholichev, PhD¹, G.S. Golosnaya, PhD, Prof.², T.N. Belousova, PhD¹

¹ Vidnovsky Perinatal Center

² N.N. Burdenko Voronezh State Medical University

Contact person: Dmitry A. Kholichev, holdima1981@yandex.ru

Purpose is to evaluate the effect of the infectious process on the course of the neonatal period in full-term newborns who suffered severe asphyxia during childbirth.

Material and methods. The medical documentation of children born in the in Vidnovsky Perinatal Center period 2020–2023 and who suffered asphyxia in childbirth was analyzed. Routine laboratory parameters were considered as markers of inflammation: the number of leukocytes in the total blood count, neutrophil index and C-reactive protein.

Results. The sex of a newborn is a risk factor for the development of asphyxia during childbirth. The length of hospital stay for newborns who have suffered asphyxia depends on the Apgar score in the first minute of life. In newborns with markers of inflammation who have suffered severe asphyxia during childbirth, the risk of formation of gross organic disorders of brain structures is significantly higher than in newborns without markers of inflammation.

Keywords: asphyxia, hypoxic ischemic encephalopathy, newborns, magnetic resonance imaging, C-reactive protein, therapeutic hypothermia



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!





Эмоциональный интеллект и сосудистые когнитивные расстройства

И.С. Преображенская, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ирина Сергеевна Преображенская, preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru

Для цитирования: Преображенская И.С. Эмоциональный интеллект и сосудистые когнитивные расстройства. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (40): 32–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-40-32-42

В статье обсуждаются так называемые некогнитивные аспекты интеллекта – социальный и эмоциональный интеллект, условия развития эмоционального интеллекта (ЭИ), динамика ЭИ в зависимости от возраста человека. Представлены результаты исследований взаимосвязи уровня ЭИ с такими факторами, как старение, сенсорная депривация, тревога, депрессия. Проанализированы связь между ЭИ и морфологическими церебральными изменениями, значимость ЭИ как предиктора церебрального и когнитивного резерва. Продемонстрированы результаты исследований взаимосвязи между ЭИ и развитием сердечно-сосудистой патологии, церебральной нейродегенерации, болезни малых сосудов, сосудистых когнитивных расстройств.

Исходя из представленных данных, в лечении пациентов с сосудистым поражением головного мозга особое внимание следует уделять таким симптомам и состояниям, как тревога, депрессия и нарушения ЭИ, включая трудности распознавания собственных эмоций и эмоций окружающих, алекситимию, сложности контроля эмоций в сочетании с импульсивным поведением и увеличением числа негативных эмоций и переживаний. Вероятно, следует использовать как лекарственные, так и нелекарственные методы терапии. Что касается лекарственной терапии сосудистых когнитивных расстройств, важная роль отводится препаратам, улучшающим не только когнитивные функции, но и поведение пациентов, а также снижающим выраженность эмоциональных расстройств.

Ключевые слова: эмоциональный интеллект, социальный интеллект, алекситимия, расстройства поведения, старение, когнитивные нарушения, нейродегенерация, сосудистые когнитивные расстройства, умеренные когнитивные нарушения, сосудистая деменция, ницерголин, лечение

Эмоциональный интеллект

Так называемые некогнитивные аспекты интеллекта ученые начали изучать достаточно давно – в конце XIX – начале XX в. В 1920 г. было введено понятие социального интеллекта – способности понимать собственные действия, действия окружающих и возможность выстроить свое поведение в соответствии с поведением окружающих. Позднее А.Р. Лурия и Л.С. Выготский предположили, что социальные взаимодействия и распознавание эмоций окружающих – важнейшее условие формирования интеллекта вообще [1]. Тема когнитивной и некогнитивной составляющей интеллекта интересовала Д. Векслера, который ввел дополнительные невербальные методы оценки интеллекта. Весомый вклад в изучение социального и эмоционального интеллекта внес Г. Гарднер, предложивший такие понятия, как «межличностный» и «внутриличностный» интеллект, то есть включение

в когнитивные функции социальных, эмоциональных и личностных навыков [2]. Термин «эмоциональный интеллект» впервые официально использовали в 1986 г., в широкий обиход он вошел после 1995 г. Термин «эмоциональный интеллект» (ЭИ) изначально обозначал способность человека воспринимать эмоции, в том числе собственные, оценивать их выраженность, регулировать их [3]. На самом деле ЭИ – более сложно устроенная функция, включающая такие аспекты, как эмоциональный опыт, выражение и регулирование собственных эмоций, распознавание эмоций, эмоциональная память и эмоциональное внимание [4]. ЭИ – важнейшая и неотъемлемая часть коммуникации, в том числе вербальной [5], основа для построения того, что называется социальным интеллектом, то есть способностью взаимодействовать с социумом и регулировать собственное поведение в зависимости от социума.



Условием формирования ЭИ является пребывание человека в социуме. Многочисленные исследования, посвященные анализу раннего развития детей, оставшихся без взрослых и находившихся в социальных учреждениях, показали, что в условиях социальной депривации у ребенка не только развиваются симптомы, такие как непонимание собственных эмоций, наличия или отсутствия боли, температуры или какого-либо заболевания вообще, но и нарушается распознавание эмоций окружающих. Как следствие – расстройство социального развития и общая задержка психоречевого развития без какого-либо субстрата, который может быть причиной подобной задержки. Трудности распознавания эмоций сохраняются в течение длительного периода времени.

Исследование N. Tottenham и соавт. [6] было посвящено оценке определения эмоций подростками, долгое время находившимися в детских домах. Использовался компьютерный тест определения эмоций на лицах с так называемой стратегией go-no-go: испытуемый должен был нажимать кнопку, если на экран выводилась негативная эмоция, и пропускать другие эмоции. Одновременно испытуемым выполнялась нейровизуализация с определением строения и объема миндалевидного тела. Результаты исследования показали, что объем миндалины у испытуемых был достоверно больше, чем у детей контрольной группы, сопоставимых по возрасту и проживавших дома с родителями. При этом количество ошибок в распознавании эмоций у испытуемых основной группы было достоверно больше. Таким образом, социальная депривация ведет не только к изменению социального интеллекта, но и к структурным церебральным изменениям. Это подтверждают и результаты других исследований.

В исследовании R.M. Govindan и соавт. [7] показано, что у детей, находящихся или находившихся ранее в детских домах, по меньшей мере у тех, кто воспитывался в таких условиях длительное время (не менее шести месяцев в течение первого года жизни), изменяется структура и функционирование головного мозга. Последовательные структурные результаты – уменьшение объемов серого и белого вещества, а также нарушение связи между миндалиной и префронтальной корой у детей, испытывавших институциональную депривацию, в сочетании со снижением представленности высокочастотных ЭЭГ-ритмов и повышением низкочастотных. Эти изменения могут быть длительными, но для детей, помещенных в семьи до 24 месяцев жизни, когнитивное развитие и структурное состояние мозга может нормализоваться к восьми годам жизни.

Снижение эмоционального и, как следствие, социального интеллекта неизбежно приводит к трудностям взаимодействия в социуме и в конечном счете к социальной изоляции [8]. Предположительно развитый ЭИ определяет меньшую тревожность человека, поскольку позволяет более гибко интегрироваться в социум и тем самым снизить уровень психологического стресса [9].

Эмоциональный интеллект при старении

Проведенные ранее исследования показали, что ЭИ с возрастом может снижаться. Так, метаанализ, посвященный сравнению выражения и распознавания эмоций у пациентов разных возрастов, показал последовательное снижение ЭИ с возрастом для разных эмоций, как негативных, так и позитивных (гнев, страх, грусть, отвращение, счастье) [10]. Сходные результаты были получены позднее A. Gonçalves и соавт. [11]. A.J. Calder и соавт. с помощью компьютеризированных тестов распознавания эмоций на лицах показали, что качество распознавания таких эмоций, как страх и гнев, с возрастом снижается [12]. На самом деле неизвестно, снижение ЭИ – истинное проявление старения или результат снижения социальных связей, сенсорной депривации, развития тревоги и депрессии, которые значительно чаще развиваются у пациентов пожилого возраста [13]. Для доказательства связи старения со снижением ЭИ необходимы исследования, сопоставляющие морфологические изменения в мозге здоровых пожилых людей с уровнем ЭИ. С учетом того что исследование ЭИ достаточно новая тема, таких исследований немного. Так, S. Wada и соавт., сравнив морфологические особенности лимбической системы у молодых и пожилых людей, показали, что для пожилых пациентов характерно уменьшение объема правой надкраевой извилины, что в свою очередь связано со снижением уровня ЭИ [14]. В то же время оценка динамики объема миндалины, считающейся наиболее важной частью церебральной лимбической системы, у пациентов в зависимости от возраста не демонстрирует каких-либо статистических изменений [15].

I. Orlando и соавт. [16] предприняли попытку решить эту задачу, проанализировав изменение распознавания эмоций на лицах в зависимости от возраста и сопоставив полученные результаты с данными нейровизуализации пациентов. Исследователи взяли данные из общедоступной базы Cam-CAN (когорты Кембриджского центра старения и нейронауки). ЭИ оценивали с помощью изображений эмоций на лицах людей, адаптированных из оригинальной работы Экмана и Фризена [17]. Было включено распознавание таких эмоций, как счастье, грусть, гнев, страх, отвращение и удивление. Оценивались правильность ответа, время реакции и скорость исполнения теста. Суммарный общий балл теста (по оценке всех представленных эмоций) лег в основу распределения пациентов в зависимости от высоких и низких результатов теста. Далее анализировали взаимосвязь суммарного балла теста распознавания эмоций и данных, полученных при нейровизуализации. В исследование было включено 638 пациентов в возрасте 18–89 лет; возрастные группы формировались в диапазоне 10 лет. У всех включенных в исследование пациентов не было деменции (общий балл кратной шкалы психического статуса MMSE \geq 25). Анализ ANOVA показал значительную разницу в показателях ЭИ между возрастными группами ($F = 29,795$; $p < 0,001$). В целом достоверное снижение ЭИ отмечалось у пациентов в возрасте 58 лет и старше.



После учета сопутствующих факторов (возраст, пол, леворукость, общий балл MMSE, выраженность тревожности и депрессии, время реакции в тесте распознавания эмоций, уровень образования) воксельный анализ серого вещества больших полушарий показал, что более высокий балл ЭИ связан с большей плотностью серого вещества. Значимые воксели были расположены в верхней теменной дольке билатерально и простирались в область предклинья. Известно, что эти области мозга участвуют в сложных когнитивных функциях, охватывающих внимание и зрительно-пространственное восприятие, обработку и формирование памяти. Более высокий балл ЭИ также был связан с более высокими значениями фракционной анизотропии белого вещества головного мозга. Значимые воксели преимущественно располагались в мозолистом теле, простирались до левой и правой передней таламической лучистости и левого нижнего лобно-затылочного пучка. На важность мозолистого тела в отношении обработки эмоций ранее указывали и другие исследователи [18]. Воксельный анализ карт функциональной связности с учетом сопутствующих значимых факторов (возраст, пол, леворукость, общий балл MMSE, выраженность тревожности и депрессии, время реакции в тесте распознавания эмоций, уровень образования) показал, что более высокий балл ЭИ ассоциирован с более высоким уровнем функциональной связности, в основном в отношении дорсальной части передней поясной коры, а именно: средней поясной области, левой верхней лобной извилины и левого островка. Как известно, эти области мозга функционально связаны с верхней теменной долькой [19], а также предположительно являются частью лимбической системы. Интересно, что выполненное исследование не продемонстрировало никакой структурной связи между показателем ЭИ и областями мозга, обычно связанными с эмоциональной обработкой (то есть миндалевидным телом). Таким образом, более высокая точность ЭИ у пожилых людей связана с сохраненными объемами серого и белого вещества в когнитивных или взаимосвязанных областях, обслуживающих области мозга, непосредственно участвующие в эмоциональной обработке. В таком случае снижение ЭИ в пожилом возрасте – не естественное проявление старения, а предвестник развивающейся болезни. Такое предположение отчасти подтверждается и другими исследователями. Например, G. Gonzalez-Alcaide и соавт. [20] отмечали снижение ЭИ у пациентов с лобно-височной деменцией, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и болезнью Гентингтона.

Исходя из изложенного выше, представляет интерес концепция сохранности ЭИ как предиктора высокого уровня церебрального и когнитивного резерва. Когнитивные способности человека определяются не только и не столько врожденными характеристиками, сколько количеством созданных в течение жизни нейрональных связей. Различный объем церебральных связей обуславливает не только

когнитивный уровень человека, но и гибкость при решении поставленных задач [21]. Ранее неоднократно демонстрировалось, что когнитивный резерв определяется в том числе уровнем образования и познавательной активностью в течение жизни [22]. Учитывая представленные данные, можно предположить, что важной составляющей когнитивного резерва является не только общая образованность и когнитивная активность, но и развитый ЭИ. Эта точка зрения подтверждена, в частности, L.R. Demenescu и соавт. [23]. Следует отметить, что взаимосвязь между когнитивным резервом и ЭИ подтверждается не во всех проведенных по данной теме исследованиях. Так, S. Guerrini и соавт. [24] предприняли попытку сопоставить уровень когнитивного резерва с ЭИ. В исследовании участвовали 66 добровольцев среднего возраста без неврологической или психической патологии, с хорошим зрением и слухом. Обследование проводилось с помощью опросника когнитивного резерва CR1q [25] (опросник для самоотчета, учитывающий уровень образования, трудовую деятельность, количество времени, которое человек уделяет другим видам деятельности, и количество этих видов деятельности), теста правильного чтения низкочастотных слов NART-R [26]. Качество распознавания эмоций оценивали отдельно с помощью визуальных образов (фотографии с эмоциями на лицах) и невербальных эмоциональных возгласов. Дополнительно оценивали скорость психических процессов с помощью теста Stroop [27]. Показано, что испытуемые с высокими показателями CR1q и NART-R лучше справляются с тестом Stroop, но их когнитивные способности не коррелируют с ЭИ. Безусловно, в представленном исследовании много уязвимых моментов, например использование тестов самооценки для определения уровня когнитивного резерва, отсутствие нейровизуализации и соматического скрининга, что по сути предполагает включение в исследование как здоровых лиц, так и пациентов с начальными проявлениями нейродегенеративного или церебрального сосудистого процесса. Анализ взаимосвязи уровня ЭИ и церебральной воксель-морфометрии, выполненный I. Orlando и соавт., безусловно, выглядит более убедительным.

Исходя из гипотезы, что уровень ЭИ определяется не возрастом пациента, а сохранностью серого вещества коры больших полушарий и ее связей, а также результатами, демонстрирующими снижение ЭИ у пациентов с церебральными нейродегенерациями [28], можно предположить, что изменение ЭИ может быть предвестником развития когнитивного снижения у пожилых пациентов. Известно, что тревожность и депрессия в пожилом возрасте повышают риск развития болезни Альцгеймера (БА). Депрессия встречается у 50% пациентов с БА, при этом часто симптомы депрессии предшествуют развитию когнитивного снижения [29]. Бессонница, типичная для депрессии, отмечается более чем у 35% пациентов с установленным диагнозом БА [30]. Нарушения сна служат независимым предиктором когнитивного снижения.



М. Jelicic и соавт. [31] показали, что психофизиологическая инсомния, беспокоящая пациента в течение более пяти лет, указывает на повышенный риск развития когнитивных расстройств. На фоне длительной психофизиологической инсомнии отмечается уменьшение объема гиппокампа, что в свою очередь роднит это состояние как с БА, так и с депрессией [32].

Наконец, исследования показали, что тревога, депрессия и нарушения сна в возрасте 40–60 лет являются непосредственным риском развития БА в возрасте после 60 лет: недостаточное качество сна в среднем возрасте коррелирует с развитием деменции у пожилых уже не влияет на развитие БА [33]. Возможно, развитие депрессии и тревоги предшествует изменению ЭИ как наиболее ранний когнитивный признак поражения коры больших полушарий и ее связей. Снижение ЭИ в сочетании с нарушением социального взаимодействия и развитием социальной депривации пациента может стать дополнительной причиной формирования тревожности и депрессии на начальных стадиях БА.

Предположение, что снижение ЭИ – первый клинический симптом церебральной нейродегенерации, высказывается многими исследователями [4, 16, 34]. Дополнительным доказательством правильности данной гипотезы может быть оценка влияния снижения уровня ЭИ на развитие деменции с использованием другой клинической модели – расстройства аутистического спектра (РАС). Нарушение эмоционального и социального интеллекта является ведущим клиническим симптомом для пациентов с РАС и независимо от уровня их когнитивных способностей присутствует у всех пациентов аутистического спектра. В связи с этим следует упомянуть исследование G. Vivanti и соавт. [35]. В нем участвовали взрослые в возрасте 30–64 лет, которые имели либо только РАС (n = 12 648), либо РАС с сопутствующей умственной отсталостью (УО) (n = 26 168), диагноз УО без РАС (n = 406 570) или без диагнозов УО или РАС (n = 798 828). Распространенность деменции за пять лет составила 4,04% среди взрослых только с РАС и 5,22% среди лиц с РАС и сопутствующей УО. Эта распространенность была выше по сравнению с распространенностью деменции у лиц без РАС и без УО (0,97%), но ниже по сравнению с лицами только с УО (7,10%). Факторы риска, связанные с увеличением распространенности среди населения в целом, были аналогичным образом связаны с повышенным риском деменции у людей с РАС. Даже после поправки на эти факторы риска было обнаружено, что по сравнению с общей популяцией деменция чаще встречается только у лиц с РАС (скорректированный коэффициент риска 1,96; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,69–2,28), а также у лиц с РАС и сопутствующими заболеваниями (скорректированный коэффициент риска 2,89; 95% ДИ 2,62–3,17). У пациентов с РАС в возрасте до 65 лет вероятность диагноза деменции примерно в 2,6 раза выше, чем в общей популяции.

Эмоциональный интеллект и сердечно-сосудистая патология

Взаимосвязь между ЭИ и развитием сердечно-сосудистой патологии изучена лучше, чем взаимосвязь ЭИ и нейродегенерации. Так, проведенные исследования показали, что сильные отрицательные эмоции негативно влияют на развитие ишемической болезни сердца (ИБС) [36, 37]. Клинически значимые симптомы, связанные со стрессом, наблюдаются у 20–40% пациентов с ИБС [38]. Анализ потенциальных факторов риска развития повторного инфаркта миокарда в исследовании с участием супружеских пар (Стокгольм) показал, что наличие семейных скандалов увеличивает этот риск втрое, а в сочетании со стрессом на работе частые семейные ссоры становятся самым сильным предиктором рецидива заболевания [39]. Стрессовые ситуации на работе, согласно Framingham Offspring, также служат независимым сильным фактором риска развития ИБС [40]. Следует отметить, что сильный стресс может стать причиной развития кардиального заболевания. Так, развитие сердечной недостаточности при внезапном и глубоком эмоциональном стрессе (смерть близких, насилие, финансовые потери, серьезные ссоры) возможно в том числе у пациентов без сердечных заболеваний [41].

Депрессия также является независимым фактором развития сердечно-сосудистой патологии [42–45]. Эмоции влияют на колебания уровня сахара при сахарном диабете (СД), особенно у пациентов с СД 2-го типа [46–48]. Распространенность депрессии у пациентов с СД в целом в три раза выше, чем в сходной по возрасту популяции здоровых людей. Течение СД у пациентов с депрессией тяжелее, увеличивается риск развития сосудистых осложнений [49]. Депрессия служит независимым фактором риска ожирения, гипертонической болезни, нарушений сердечного ритма, гиперлипидемии [50–53].

Развитие тревоги и депрессии может быть связано со снижением ЭИ и, как следствие, нарушением социальных взаимодействий и увеличением уровня стресса. В то же время изменение ЭИ способно оказывать непосредственное влияние на развитие сердечно-сосудистой патологии. Показано, что особенности поведения пациента, в частности враждебность, цинизм, недоверие к окружающим, агрессия, – независимый фактор как развития ИБС, так и смертности от сердечно-сосудистой патологии [54–56]. Пациенты с высоким уровнем ЭИ лучше управляют собственными эмоциями, справляются со стрессом и, как следствие, более продуктивны в социальных и семейных отношениях [57].

Исследование С. Vlachakis и соавт. [58] было посвящено оценке связи между ЭИ и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Для оценки ЭИ использовали шкалу самоотчета Wong & Law EI (WLEIS) [59]. Анализировали способность понимать, регулировать и контролировать собственные эмоции и понимать эмоции других людей. Всего в исследование было включено 300 пациентов с сердечно-сосудистой патологией



и сосудистыми факторами риска. Средний возраст участников исследования составил 69,19 года для мужчин и 70,32 – для женщин. Включенные в исследование пациенты страдали ИБС, СД, ожирением. Результаты исследования показали, что у пациентов с ИБС достоверно снижена оценка собственных эмоций, отмечено прогрессирование ИБС, а изменение показателей ЭИ носит линейный характер.

Эмоциональный интеллект при сосудистом поражении мозга

Болезнь малых сосудов (хроническая ишемия мозга согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра) – группа болезней, для которой характерно поражение мелких сосудов (артерий, артериол, капилляров, венул) мозга. Часто болезнь малых сосудов развивается у пациентов с артериальной гипертензией и СД. Наследственно обусловленные случаи болезни малых сосудов составляют около 20%, наиболее распространенным генетическим вариантом болезни малых сосудов является аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL) – заболевание, вызванное мутациями в гене NOTCH3 [60, 61].

К наиболее распространенным клиническим проявлениям болезни малых сосудов относят когнитивные нарушения (сосудистые когнитивные расстройства, СКР). Интересно, что болезнь малых сосудов – медленно прогрессирующее заболевание, при котором когнитивные нарушения становятся значимыми на развернутых стадиях заболевания [62, 63]. Когнитивные нарушения представлены снижением скорости психических процессов, внимания, регуляторными нарушениями памяти и исполнительных функций. Обычно когнитивные расстройства сочетаются с расстройствами поведения и эмоциональными нарушениями [64, 65]. При этом эмоциональные расстройства и нарушения поведения часто предшествуют развитию когнитивных расстройств: пациенты становятся неуживчивыми, трудно встраивающимися в новые социальные взаимодействия, демонстрируют негативные эмоции, такие как гнев, агрессия, подозрительность, нередко в сочетании с импульсивными поступками. Сказанное означает, что ЭИ поражается у пациентов с болезнью малых сосудов задолго до развития других когнитивных расстройств, а с учетом взаимосвязи ЭИ и развития сердечно-сосудистой патологии – возможно, одновременно или до развития последней.

Ключевым эмоциональным признаком болезни малых сосудов является депрессия, обычно плохо поддающаяся лечению антидепрессантами и неосознаваемая пациентами. Нередко депрессия развивается до возникновения когнитивных симптомов [66]. Особенности течения депрессии, включающие преобладание апатии над снижением настроения, неосознаваемые симптомы снижения настроения, частые жалобы на соматические симптомы: головные боли, головокружение, неустойчивость побудили

многих исследователей обозначить данное состояние как особый вариант депрессии – сосудистая депрессия [67, 68]. Помимо частой апатии депрессия характеризуется сочетанием апатии с такими эмоциональными расстройствами, как гнев, раздражительность, импульсивность [69]. С учетом того что депрессия при болезни малых сосудов сопровождается проблемами понимания собственных эмоций, их высказывания, замещения эмоциональных переживаний соматическими симптомами депрессии и тревоги в сочетании со значительным преобладанием негативных эмоций и импульсивного поведения, роль нарушения ЭИ в развитии эмоциональных расстройств у пациентов с болезнью малых сосудов представляется весьма возможной.

Оценка эмоциональных и поведенческих изменений при болезни малых сосудов показала, что их нейрофизиологическими коррелятами являются изменения белого вещества головного мозга [70]. Существенным считается и изменение объемов серого вещества. Апатия коррелирует с уменьшением плотности и морфологическими изменениями в медиобазальной и орбитофронтальной коре [71]. Апатия ассоциирована и с повреждением корково-подкорковых сетей, связанных с регуляцией эмоций и поведения [72, 73].

Как показывают результаты исследований, значительная выраженность эмоциональных и поведенческих расстройств у пациентов с болезнью малых сосудов связана с худшим клиническим прогнозом, в том числе в отношении когнитивных функций [74]. Когнитивное снижение в свою очередь служит независимым фактором, ухудшающим течение заболевания. В конечном счете при болезни малых сосудов формируется замкнутый круг, что приводит к дальнейшему развитию симптоматики [75].

A.R. Silva и соавт. [76] оценивали качество распознавания эмоций у пациентов с болезнью малых сосудов в рамках синдрома CADASIL. Основную группу составили 20 пациентов с генетически подтвержденным CADASIL и 20 пациентов со спорадической болезнью малых сосудов, контрольную – 20 соответствующих по возрасту пациентов. Всем участникам исследования выполнялось количественное нейропсихологическое тестирование. Показано, что когнитивные нарушения в виде снижения скорости психических процессов, регуляторных нарушений памяти, внимания, исполнительных функций в равной степени характерны как для пациентов с болезнью малых сосудов, так и для пациентов CADASIL. У пациентов CADASIL выраженность поражения белого вещества головного мозга была больше, чем у пациентов с болезнью малых сосудов, а также в большей степени снижена скорость психических процессов. У пациентов с болезнью малых сосудов выраженность тревожности и депрессии была больше по сравнению с аналогичными показателями как в группе CADASIL, так и в группе контроля. Когнитивные и эмоциональные расстройства пациентов исследуемых групп сочетались с трудностями распознавания



и обработки эмоций. Исследователи предположили, что изменение поведения и настроения связано с нарушением регуляции эмоций независимо от возраста пациентов и выраженности когнитивного снижения. Интересно, что с выраженностью изменений белого вещества коррелировали только выраженность когнитивных нарушений и возраст пациентов. Авторы исследования сделали вывод, что скорее всего трудности с распознаванием и проговариванием эмоций непосредственно связаны с поражением белого вещества, соединяющего кору и подкорковые образования и отвечающего за регуляцию эмоций [72, 73]. Таким образом, снижение ЭИ при болезни малых сосудов может расцениваться как когнитивный, а не эмоциональный симптом.

Отдельно следует остановиться на таком когнитивном симптоме, как алекситимия, или трудности понимания и высказывания собственных эмоций. Несмотря на то что депрессия и апатия, включая возможные нейрофизиологические субстраты этих состояний, у пациентов с сосудистым поражением мозга подробно описаны в литературе, более сложные симптомы, такие как трудности контроля эмоций, понимания и высказывания эмоций, требуют дальнейшего изучения [70, 71, 77, 78]. Проведенные исследования связывают развитие алекситимии с функциональными изменениями в таких областях мозга, как медиальная префронтальная кора, миндалевидное тело и островок [16]. Необходимо отметить, что ни в одном из проведенных исследований алекситимии пациентам не выполняли нейропсихологического тестирования и степень выраженности данного симптома оценивали по результатам опроса пациентов и родственников. Безусловно, такие данные нельзя считать достаточными и достоверными [79–81]. Таким образом, процесс изучения ЭИ у пациентов с сосудистым поражением головного мозга неправомерно считать завершенным.

Подходы к терапии пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами

Исходя из представленных данных, в лечении пациентов с сосудистым поражением головного мозга особое внимание должно уделяться выявлению таких симптомов и состояний, как тревога, депрессия и нарушения ЭИ, включая трудности распознавания собственных эмоций и эмоций окружающих, алекситимию, сложности контроля эмоций в сочетании с импульсивным поведением и увеличением числа негативных эмоций и переживаний. Целесообразен скрининг наличия и выраженности когнитивных расстройств, поскольку существующие когнитивные нарушения увеличивают выраженность тревоги, депрессии и различных аспектов нарушения ЭИ, что в итоге способствует дальнейшему развитию патологических изменений. Вероятно, следует использовать как лекарственные, так и нелекарственные методы терапии. Показано, что программы, включающие развитие ЭИ у пациентов с СД, дают хороший результат, в том числе в отношении контроля гликемии

и качества жизни. Методы развития ЭИ различны – консультации, когнитивно-поведенческая терапия, технологии управления стрессом и т.д. [82–84].

Что касается лекарственной терапии сосудистых когнитивных расстройств, важную роль играют препараты, улучшающие не только когнитивные функции пациентов, но и их поведение, снижающие выраженность эмоциональных расстройств. Препаратов, оказывающих полимодальное действие, немного. К ним можно отнести, в частности, ницерголин (Сермион®) – гидратированное полусинтетическое производное эрготамина (содержит эрголиновое ядро и бромзамещенный остаток никотиновой кислоты). Препарат является антагонистом альфа-1-адренорецепторов (увеличивает сосудистый кровоток), положительно влияет на норадренергическую, дофаминергическую, ацетилхолинергическую церебральные нейротрансмиттерные системы, снижает агрегацию тромбоцитов и способствует увеличению потребления мозгом кислорода и глюкозы; предположительно обладает нейротрофическими и антиоксидантными свойствами [85]. Важным эффектом ницерголина является его предположительное влияние на процессы нейропластичности вследствие воздействия на норадренергические альфа-1- и серотонинергические 5-HT_{1A}-рецепторы, что в свою очередь способствует дополнительному улучшению выживания холинергических нейронов [86].

Особый интерес представляет действие ницерголина на эмоциональное состояние пациентов с сосудистым поражением головного мозга. Так, в исследовании В.В. Ковальчука и соавт. [87] анализировали частоту и выраженность когнитивных и эмоциональных расстройств у пациентов, перенесших инсульт. В исследовании были включены 880 пациентов с доказанным перенесенным ишемическим инсультом. У 440 участников исследования (средний возраст – 69,6 года) наблюдались когнитивные нарушения, у 440 пациентов (средний возраст – 60,2 года) – депрессия. Впоследствии пациенты с когнитивными нарушениями были разделены на две группы (основную и контрольную) по 220 человек в каждой. Пациенты основной группы получали Сермион®. Пациенты с депрессией также были разделены на две группы по 220 человек в каждой; пациенты основной группы получали Сермион®. Пациенты основных и контрольных групп подбирались по принципу «случай – контроль» и были сопоставимы по полу, возрасту, степени выраженности неврологических расстройств, когнитивных функций, проводимым видам реабилитации. Сермион® назначался в течение года после перенесенного инсульта по схеме: ежедневное внутривенное капельное введение по 8 мг в течение 15 дней, затем по 10 мг три раза в день в течение трех месяцев.

На фоне лечения у пациентов отмечалась достоверная положительная динамика когнитивных функций. Хороший эффект терапии в отношении когнитивных расстройств достигнут у 68,6% пациентов основной группы. Интересно, что Сермион® оказывал также достоверное положительное влияние



на эмоциональное состояние пациентов с депрессией по сравнению с таковым у пациентов контрольной группы ($p < 0,01$).

Еще один интересный и важный эффект ницерголина – влияние на расстройства поведения у пациентов с сосудистым поражением головного мозга. Так, M. Fioravanti и L. Flicker L. [88] оценивали эффективность ницерголина в метаанализе на основании результатов 11 выполненных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у пациентов с деменцией и другими формами когнитивных нарушений. Оценивались такие показатели, как динамика когнитивных нарушений (согласно результатам количественных нейропсихологических шкал), изменение оценки клинического впечатления (согласно данным шкалы CIBIC или сходной), функциональное состояние пациентов, особенности поведения. Метаанализ показал достоверное уменьшение выраженности когнитивных нарушений на фоне терапии ницерголином, а также улучшение поведения пациентов и качества жизни пациентов и ухаживающих за ними лиц. Длительность терапии ницерголином составила от месяца до двух лет. Результаты исследований свидетельствуют о достоверном положительном влиянии ницерголина на поведение и когнитивные функции.

Положительный эффект ницерголина в отношении ЭИ и поведения отмечался и у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями начальной степени выраженности. Исследование A. Ves и соавт. [89] было посвящено оценке эффективности ницерголина у пациентов с артериальной гипертензией и лейкоареозом без деменции. Показано, что длительная терапия (24 месяца) ницерголином содействует существенному улучшению не только когнитивных функций пациентов, но и повседневному функционированию, которое в свою очередь на этом этапе

заболевания зависит не от выраженности когнитивных нарушений, а в большей степени от эмоциональных и поведенческих расстройств.

Заключение

Эмоциональный интеллект – новая и, несомненно, важная область познавательных функций человека. Снижение ЭИ может существенно влиять на качество жизни пациентов и предположительно лежит в основе развития когнитивных нарушений при сосудистом поражении головного мозга и нейродегенерации. Исходя из сказанного, анализ отдельных аспектов ЭИ, таких как понимание и выражение собственных эмоций, контроль эмоций, правильное выстраивание собственного поведения, чрезвычайно важен у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, поскольку эти изменения могут быть первым признаком развивающегося сосудистого поражения головного мозга. К сожалению, несмотря на существование нейропсихологического протокола, рекомендованного для использования у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями [90], следует отметить, что этот протокол в основном опирается на оценку когнитивных функций и не включает оценку ЭИ, депрессии, тревоги и изменений поведения [91]. С нашей точки зрения, обязательны дальнейшие исследования ЭИ у пациентов с СКР с возможным изменением диагностического протокола. Своевременное выявление снижения ЭИ, включение в схему лечения как лекарственных, так и нелекарственных методов контроля эмоций и поведения пациента потенциально способны повлиять не только на качество жизни пациента и его родственников, но и на дальнейшее развитие болезни. *

Статья подготовлена при поддержке компании Viatris. В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании Viatris.

Литература

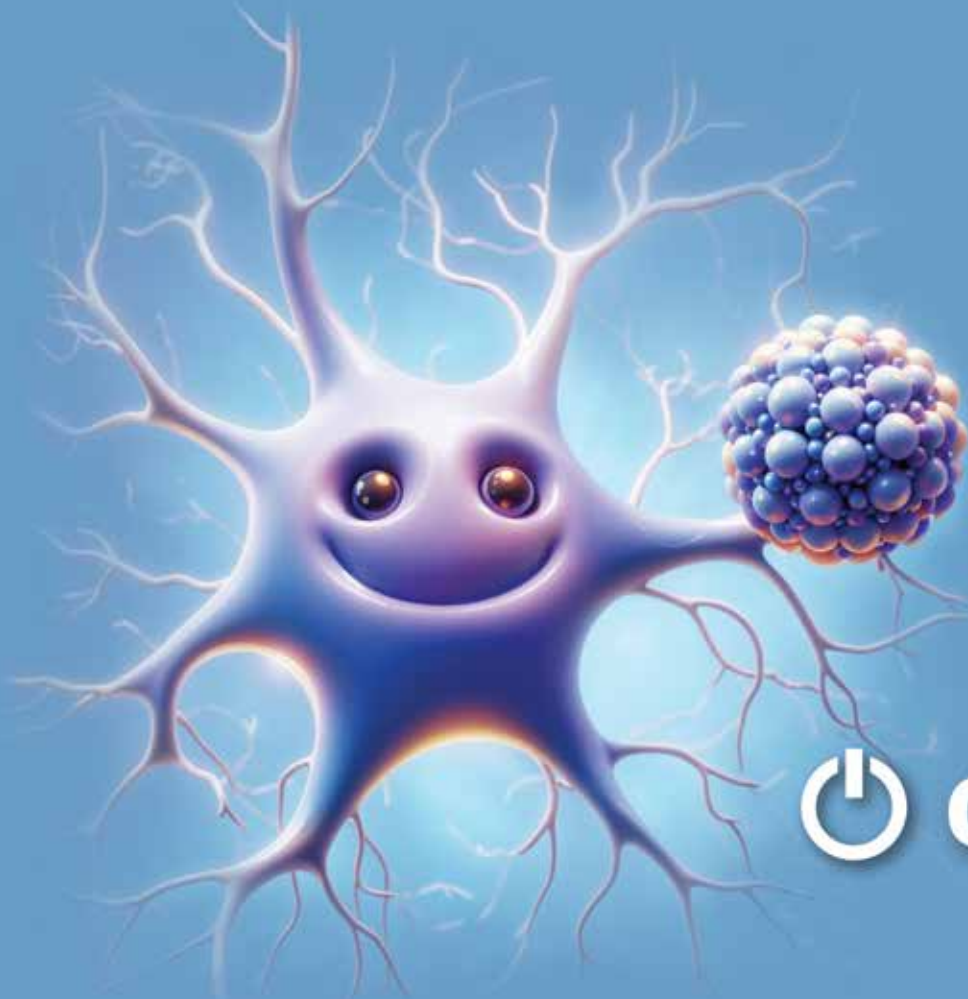
1. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М., 1973.
2. Goleman D. Emotional intelligence. Bantam Books, USA, 1995.
3. Siegling A.B., Furnham A., Petrides K.V. Trait emotional intelligence and personality: gender-invariant linkages across different measures of the big five. J. Psychoeduc. Assess. 2015; 33 (1): 57–67.
4. Kremer S., den Uijl L. 22-studying emotions in the elderly. In: H.L. Meiselman, ed. Emotion measurement. United Kingdom: Woodhead Publishing, 2016.
5. Kuenecke J., Wilhelm O., Sommer W. Emotion recognition in nonverbal face-to-face communication. J. Nonverbal Behav. 2017; 41 (3): 221–238.
6. Tottenham N., Hare T.A., Quinn B.T., et al. Prolonged institutional rearing is associated with atypically large amygdala volume and difficulties in emotion regulation. Dev. Sci. 2010; 13 (1): 46–61.
7. Govindan R.M., Behen M.E., Helder E., et al. Altered water diffusivity in cortical association tracts in children with early deprivation identified with Tract-Based Spatial Statistics (TBSS). Cereb. Cortex. 2010; 20 (3): 561–569.
8. Strijkert F., Huitema R.B., Spikman J.M. Measuring emotion recognition: added value in diagnosing dementia of the Alzheimer's disease type. J. Neuropsychology. 2022; 16 (2): 263–282.
9. Austin E.J., Saklofske D.H., Egan V. Personality, well-being and health correlates of trait emotional intelligence. Pers. Individ. Dif. 2005; 38: 547–558.
10. Ruffman T., Henry J.D., Livingstone V., Phillips L.H. A meta-analytic review of emotion recognition and aging: implications for neuropsychological models of aging. Neurosci. Biobehav. Rev. 2008; 32 (4): 863–881.



11. Gonçalves A., Fernandes C., Pasion R., et al. Effects of age on the identification of emotions in facial expressions: a meta-analysis. *PeerJ*. 2018; 6: e5278.
12. Calder A.J., Keane J., Manly T., et al. Facial expression recognition across the adult life span. *Neuropsychologia*. 2003; 41 (2): 195–202.
13. Преображенская И.С. Когнитивные нарушения и депрессия. *Медицинский совет*. 2023; 21: 34–43.
14. Wada S., Honma M., Masaoka Y., et al. Volume of the right supramarginal gyrus is associated with a maintenance of emotion recognition ability. *PLoS One*. 2021; 16 (7): e0254623.
15. Malykhin N., Pietrasik W., Aghamohammadi-Sereshki A., et al. Emotional recognition across the adult lifespan: effects of age, sex, cognitive empathy, alexithymia traits, and amygdala subnuclei volumes. *J. Neurosci. Res*. 2023; 101 (3): 367–383.
16. Orlando I., Ricci C., Griffanti L., Filippini N. Neural correlates of successful emotion recognition in healthy elderly: a multimodal imaging study. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci*. 2023; 18 (1): nsad058.
17. Ekman P., Friesen W.V. *Facial Action Coding System: A Technique for the Measurement of Facial Movement*. California, CA: Consulting Psychologists Press, Palo Alto, 1978.
18. Bridgman M., Brown W., Spezio M., et al. Facial emotion recognition in agenesis of the corpus callosum. *J. Neurodev. Disord*. 2014; 6 (1): 32.
19. Hoffstaedter F., Grefkes C., Caspers S., et al. The role of anterior midcingulate cortex in cognitive motor control. *Hum. Br. Mapp*. 2014; 35 (6): 2741–2753.
20. Gonzalez-Alcaide G., Fernandez-Rios M., Redolat R., Serra E. Research on emotion recognition and dementias: foundations and prospects. *J. Alzheimers Disease*. 2021; 82 (3): 939–950.
21. Stern Y., Arenaza-Urquijo E.M., Bartrés-Faz D., et al. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve and brain maintenance. *Alzheimers Dement*. 2020; 16 (9): 1305–1311.
22. Stern Y., Barnes C.A., Grady C., et al. Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. *Neurobiol. Aging*. 2019; 83: 124–129.
23. Demenescu L.R., Mathiak K.A., Mathiak K. Age and gender related variations of emotion recognition in pseudowords and faces. *Exp. Aging Res*. 2014; 40 (2): 187–207.
24. Guerrini S., Hunter E.M., Papagno C., MacPherson S.E. Cognitive reserve and emotion recognition in the context of normal aging. *Neuropsychol. Dev. Cogn. B Aging Neuropsychol. Cogn*. 2023; 30 (5): 759–777.
25. Nucci M., Mapelli D., Mondini S. Cognitive reserve index questionnaire (CRIq): A new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clin. Exp. Res*. 2012; 24 (3): 218–226.
26. Nelson H.E., Willison J. National Adult Reading Test (NART). NFER-Nelson.
27. Stroop J.R. Studies of interference in serial verbal reaction. *J. Exp. Psychol*. 1935; 18 (6): 643–662.
28. Wearn A.R., Saunders-Jennings E., Nurdal V., et al. Accelerated long-term forgetting in healthy older adults predicts cognitive decline over 1 year. *Alzheimers Res. Ther*. 2020; 12(1): 119.
29. Chi S., Yu J.T., Tan M.S., Tan L. Depression in Alzheimer's disease: epidemiology, mechanisms, and management. *J. Alzheimers Dis*. 2014; 42 (3): 739–755.
30. Buysse D.J., Thompson W., Scott J., et al. Daytime symptoms in primary insomnia: a prospective analysis using ecological momentary assessment. *Sleep Med*. 2007; 8 (3): 198–208.
31. Jelicic M., Bosma H., Ponds R.W., et al. Subjective sleep problems in later life as predictors of cognitive decline. Report from the Maastricht Ageing Study (MAAS). *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2002; 17 (1): 73–77.
32. Noh H.J., Joo E.Y., Kim S.T., et al. The relationship between hippocampal volume and cognition in patients with chronic primary insomnia. *J. Clin. Neurol*. 2012; 8 (2): 130–138.
33. Choe Y.M., Byun M.S., Yi D., et al. Sleep experiences during different lifetime periods and in vivo Alzheimer pathologies. *Alzheimers Res. Ther*. 2019; 11 (1): 79.
34. Ochi R., Midorikawa A. Decline in emotional face recognition among elderly people may reflect mild cognitive impairment. *Front. Psychol*. 2021; 12: 664367.
35. Vivanti G., Tao S., Lyall K., et al. The prevalence and incidence of early-onset dementia among adults with autism spectrum disorder. *Autism Res*. 2021; 14 (10): 2189–2199.
36. Tunstall-Pedoe H. 'Coronary heart disease' is not tautologous. *BMJ*. 2001; 323 (7314): 695.
37. Gouni-Berthold I., Krone W., Berthold H.K. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr. Vasc. Pharmacol*. 2009; 7 (3): 414–422.
38. Tibblin G., Bengtsson C., Furunes B., Lapidus L. Symptoms by age and sex. The population studies of men and women in Gothenburg, Sweden. *Scand. J. Prim. Health Care*. 1990; 8 (1): 9–17.
39. Orth-Gomer K., Wamala S.P., Horsten M., et al. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: the Stockholm female coronary risk study. *JAMA*. 2000; 284 (23): 3008–3014.
40. Eaker E.D., Sullivan L.M., Kelly-Hayes M., et al. Does job strain increase the risk for coronary heart disease or death in men and women? The Framingham offspring study. *Am. J. Epidemiol*. 2004; 159 (10): 950–958.
41. Engel G.L. Sudden and rapid death during psychological stress. Folklore or folk wisdom? *Ann. Intern. Med*. 1971; 74 (5): 771–782.
42. Panagiotakos D.B., Pitsavos C., Chrysohou C., et al. Risk stratification of coronary heart disease in Greece: final results from the CARDIO2000 epidemiological study. *Prev. Med*. 2002; 35 (6): 548–556.
43. Musselman D.L., Evans D.L., Nemeroff C.B. The relationship of depression to cardiovascular disease: Epidemiology, biology, and treatment. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1998; 55 (7): 580–592.



44. Goldston K., Baillie A.J. Depression and coronary heart disease: a review of the epidemiological evidence, explanatory mechanisms and management approaches. *Clin. Psychol. Rev.* 2008; 28 (2): 288–306.
45. Rozanski A., Blumenthal J.A., Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation.* 1999; 99 (16): 2192–2217.
46. Schram M.T., Baan C.A., Pouwer F. Depression and quality of life in patients with diabetes: A systematic review from the European depression in diabetes (edit) research consortium. *Curr. Diabetes Rev.* 2009; 5 (2): 112–119.
47. Kokoszka A., Pouwer F., Jodko A., et al. Serious diabetes-specific emotional problems in patients with type 2 diabetes who have different levels of comorbid depression: a Polish study from the European depression in diabetes (edit) research consortium. *Eur. Psychiatry.* 2009; 24 (7): 425–430.
48. Vegh D., Banyai D., Hermann P., et al. Type-2 diabetes mellitus and oral tumors in Hungary: a long-term comparative epidemiological study. *Anticancer Res.* 2017; 37 (4): 1853–1857.
49. De Groot M., Anderson R., Freedland K.E., et al. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom. Med.* 2001; 63 (4): 619–630.
50. Gordon-Larsen P., Adair L.S., Nelson M.C., Popkin B.M. Five-year obesity incidence in the transition period between adolescence and adulthood: the national longitudinal study of adolescent health. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80 (3): 569–575.
51. Dachs G., Phillips E., Phung Y., et al. Tumor growth in mice resistant to diet-induced obesity. *J. Mol. Biochem.* 2015; 4 (2): 42–49.
52. Champeris Tsaniras S., Vlachakis D. Diet, obesity and cancer. *J. Mol. Biochem.* 2015; 4 (2): 20.
53. Kravvariti E., Maridaki-Kassotaki K., Kravvaritis E. Emotional intelligence and coronary heart disease: how close is the link? *Glob. J. Health Sci.* 2010; 2: 127–137.
54. Miller T.Q., Smith T.W., Turner C.W., et al. A meta-analytic review of research on hostility and physical health. *Psychol. Bull.* 1996; 119 (2): 322–348.
55. Niaura R., Todaro J.F., Stroud L., et al. Hostility, the metabolic syndrome, and incident coronary heart disease. *Health Psychol.* 2002; 21 (6): 588–593.
56. Chida Y., Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53 (11): 936–946.
57. Matthews G., Zeidner M. *The handbook of emotional intelligence: theory, development, assessment and application at home, school and in the workplace.* Jossey-Bass, 1st ed. 2000.
58. Vlachakis C., Dragoumani K., Raftopoulou S., et al. Human emotions on the onset of cardiovascular and small vessel related diseases. *In Vivo.* 2018; 32 (4): 859–870.
59. Kafetsios K., Zampetakis L. Emotional intelligence and job satisfaction: Testing the mediatory role of positive and negative affect at work. *Pers Individ. Dif.* 2008; 44: 710–720.
60. Smith E.E., O'Donnell M., Dagenais G., et al. Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition, and gait. *Ann. Neurol.* 2015; 77 (2): 251–261.
61. Han F., Zhai F.F., Wang Q., et al. Prevalence and risk factors of cerebral small vessel disease in a Chinese population-based sample. *J. Stroke.* 2018; 20 (2): 239–246.
62. Huisa B.N., Rosenberg G.A. Binswanger's disease: toward a diagnosis agreement and therapeutic approach. *Expert. Rev. Neurother.* 2014; 14 (10): 1203–1213.
63. Van Dijk E.J., Prins N.D., Vrooman H.A., et al. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. *Stroke.* 2008; 39 (10): 2712–2719.
64. Baker J.G., Williams A.J., Ionita C.C., et al. Cerebral small vessel disease: cognition, mood, daily functioning, and imaging findings from a small pilot sample. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Extra.* 2012; 2 (1): 169–179.
65. Brookes R.L., Willis T.A., Patel B., et al. Depressive symptoms as a predictor of quality of life in cerebral small vessel disease, acting independently of disability; a study in both sporadic small vessel disease and CADASIL. *Int. J. Stroke.* 2013; 8 (7): 510–517.
66. Chabriat H., Lesnik Oberstein S. Cognition, mood and behavior in CADASIL. *Cereb. Circ. Cogn. Behav.* 2022; 3: 100043.
67. Wouts L., van Kessel M., Beekman A.T.F., et al. Empirical support for the vascular apathy hypothesis: a structured review. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2020; 35 (1): 3–11.
68. Valenti R., Poggesi A., Pescini F., et al. Psychiatric disturbances in CADASIL: a brief review. *Acta Neurol. Scand.* 2008; 118 (5): 291–295.
69. Noh S.M., Chung S.J., Kim K.K., et al. Emotional disturbance in CADASIL: its impact on quality of life and caregiver burden. *Cerebrovasc. Dis.* 2014; 37 (3): 188–194.
70. Godin O., Dufouil C., Maillard P., et al. White matter lesions as a predictor of depression in the elderly: the 3C-Dijon study. *Biol. Psychiatry.* 2008; 63 (7): 663–669.
71. Jouvent E., Mangin J.F., Duchesnay E., et al. Longitudinal changes of cortical morphology in CADASIL. *Neurobiol. Aging.* 2012; 33 (5): 1002.e29–1002.e36.
72. Grool A.M., van der Graaf Y., Mali W.P.T.M., et al. Location and progression of cerebral small-vessel disease and atrophy, and depressive symptom profiles: the Second Manifestations of Arterial disease (SMART)-Medea study. *Psychol. Med.* 2012; 42 (2): 359–370.
73. Hollocks M.J., Lawrence A.J., Brookes R.L., et al. Differential relationships between apathy and depression with white matter microstructural changes and functional outcomes. *Brain J. Neurol.* 2015; 138 (Pt 12): 3803–3815.
74. Kan C.N., Gyanwali B., Hilal S., et al. Neuropsychiatric correlates of small vessel disease progression in incident cognitive decline: independent and interactive effects. *J. Alzheimers. Dis.* 2020; 73 (3): 1053–1062.



Включите Сермион®

Сермион® может помочь пациентам с когнитивными нарушениями от легкой степени до деменции



Реклама



Препарат с мультимодальным действием¹⁻⁶

Сермион® способствует улучшению¹⁻⁶:

- **Когнитивных функций** (за счет увеличения активности ацетилхолинергической, норадренергической и дофаминергической церебральных систем)
- **Гемореологии** (за счет снижения агрегации тромбоцитов)
- **Гемодинамики** (за счет расширения крупных сосудов и микроциркуляторного русла)



Благоприятный профиль переносимости⁵⁻⁸



Возможность применения у пациентов с коморбидностью и полипрагмазией²⁻⁹



Возможность гибкого дозирования^{5,6,9}



Длительность терапии не ограничена^{5,6}

1. Клинические рекомендации, одобренные Научно-практическим советом Минздрава РФ, «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста», 2020. ID:617. 2. Winblad B., Fioravanti M., Dolezal T., Logina I., Milanov I.G., Popescu D.C., Solomon A. Therapeutic use of nicergoline // Clin Drug Investig. 2008. 28(9): 533-52. DOI: 10.2165/00044011-200828090-00001. 3. Ковальчук В.В., Скоромец А.А., Баранцевич Е.Р., Миннуллин Т.И., Молодовская Н.В., Нестерин К.В. Возможные пути нормализации когнитивных функций и психоэмоционального состояния, а также улучшения качества жизни у пациентов после инсульта // Нервные болезни. 2017. 1: 32-40. 4. Пряников И.В., Усольцева Н.И., Карселаде Н.Д. Актуальные вопросы долгосрочного применения ницерголина у пациентов с когнитивными нарушениями при артериальной гипертензии // Медицинский алфавит. 2018. 1(12): 10-18. 5. Общая характеристика лекарственного препарата Сермион® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 30 мг ЛП-№(004838)-(PF-RU), таблетки, покрытые оболочкой 5 мг, 10 мг ЛП-№(004832)-(PF-RU). 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион® лиофилизат для приготовления раствора для инъекций П N011253/02. 7. Saletu B., Garg A., Shoeb A. Safety of nicergoline as an agent for management of cognitive function disorders // BioMed Res Int. 2014. 2014: 610103. DOI: 10.1155/2014/610103. 8. Fioravanti M., Nakashima T., Xu J., Garg A. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline // BMJ Open. 2014. Jul. 30. 4(7): e005090. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005090. 9. Переверзев А.П. Полипрагмазия, полиморбидность и когнитивные нарушения: когда нужно лечить больного, а не болезнь // Non nocere. 2021. № 6.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

ООО «Виатрис». 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 72, к. 4, эт. 2, пом./ком. 9/1. Тел.: +7 (495) 130-0550. Факс: +7 (495) 130-0551.

Общая характеристика лекарственного препарата Сермион®



RUS-SERM-2024-00007_02.04.2024



75. Backhouse E.V., Shenkin S.D., McIntosh A.M., et al. Early life predictors of late life cerebral small vessel disease in four prospective cohort studies. *Brain J. Neurol.* 2021; 144 (12): 3769–3778.
76. Silva A.R., Santos I., Fernandes C., et al. The relevance of the socio-emotional deficits in cerebral small vessels disease (CSVD): an exploratory study with sporadic CSVD and CADASIL patients. *Cereb. Circ. Cogn. Behav.* 2023; 5: 100186.
77. Le Heron C., Manohar S., Plant O., et al. Dysfunctional effort-based decision-making underlies apathy in genetic cerebral small vessel disease. *Brain.* 2018; 141 (11): 3193–3210.
78. Shan L.L., Wang Y.L., Qiao T.C., et al. Association of serum interleukin-8 and serum amyloid a with anxiety symptoms in patients with cerebral small vessel disease. *Front. Neurol.* 2022; 13: 938655.
79. Njomboro P. Social cognition deficits: current position and future directions for neuropsychological interventions in cerebrovascular disease. *Behav. Neurol.* 2017.
80. Staals J., Booth T., Morris Z., et al. Total MRI load of cerebral small vessel disease and cognitive ability in older people. *Neurobiol. Aging.* 2015; 36 (10): 2806–2811.
81. Shi Y., Li S., Li W., et al. MRI lesion load of cerebral small vessel disease and cognitive impairment in patients with CADASIL. *Front. Neurol.* 2018.
82. Winkley K., Ismail K., Landau S., Eisler I. Psychological interventions to improve glycemic control in patients with type 1 diabetes: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ.* 2006; 333 (7558): 65.
83. Adili F., Larijani B., Haghghatpanah M. Diabetic patients: psychological aspects. *Ann. NY Acad. Sci.* 2006; 1084: 329–349.
84. Van der Ven N.C., Lubach C.H., Hogenelst M.H. Cognitive behavioral group training (cbgt) for patients with type 1 diabetes in persistent poor glycemic control: Who do we reach? *Patient Educ. Couns.* 2005; 56 (3): 313–322.
85. Winblad B., Fioravanti M., Dolezal T., et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin. Drug Investig.* 2008; 28 (9): 533–552.
86. Winblad B., Carfagna N., Bonura L. Nicergoline in dementia. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. *CNS Drugs.* 2000; 14: 267–287.
87. Ковальчук В.В. Коррекция когнитивных и психоэмоциональных расстройств у пациентов, перенесших инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014; 114 (10): 81–86.
88. Fioravanti M., Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 4: CD003159.
89. Bes A., Orgogozo J.-M., Poncet M., et al. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. *Eur. J. Neurol.* 1999; 6: 313–322.
90. Hachinski V., Iadecola C., Petersen R.C., et al. National institute of neurological disorders and stroke – Canadian stroke network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke.* 2006; 37 (9): 2220–2241.
91. Clancy U., Gilmartin D., Jochems A.C.C., et al. Neuropsychiatric symptoms associated with cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2021; 8 (3): 225–236.

Emotional Intelligence and Vascular Cognitive Disorders

I.S. Preobrazhenskaya, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina S. Preobrazhenskaya, preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru

This article discusses the so-called non-cognitive aspects of intelligence – social and emotional intelligence. The conditions for the development of emotional intelligence, the dynamics of emotional intelligence depending on a person's age are discussed. The results of studies assessing the relationship between the level of emotional intelligence and such factors as aging, sensory deprivation, anxiety, and depression are presented. The relationship between emotional intelligence and morphological cerebral changes, the significance of emotional intelligence as a predictor of cerebral and cognitive reserve are discussed. The results of studies devoted to assessing the relationship between emotional intelligence and the development of diseases such as cardiovascular pathology, cerebral neurodegeneration, small vessel disease, and vascular cognitive disorders are demonstrated. Based on the presented data, it is obvious that in the treatment of patients with vascular brain damage, much attention should be paid to identifying such symptoms and conditions as anxiety, depression, and emotional intelligence disorders, including difficulties recognizing one's own emotions and those of others, alexithymia, difficulties controlling emotions in combination with impulsive behavior and an increase in the number of negative emotions and experiences. Most likely, both drug and non-drug therapies should be used in the treatment of such patients. With regard to drug therapy for vascular cognitive disorders, attention should be paid to drugs that affect not only the cognitive impairment of patients, but also improve their behavior and reduce the severity of emotional disorders.

Keywords: *emotional intelligence, social intelligence, alexithymia, behavioral disorders, aging, cognitive impairment, neurodegeneration, vascular cognitive impairment, mild cognitive impairment, vascular dementia, nicergoline, treatment*

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- 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



¹ Башкирский
государственный
медицинский
университет

² Клиническая
больница
«РЖД-Медицина»,
Уфа

³ Гродненский
государственный
медицинский
университет

Проприоцептивная нейромышечная фасилитация в реабилитации пациентов с нарушениями статики после церебрального инсульта

А.Ш. Рахимова¹, А.А. Хивинцева¹, Л.Р. Ахмадеева, д.м.н., проф.^{1, 2},
С.С. Василевский, к.м.н.³

Адрес для переписки: Лейла Ринатовна Ахмадеева, Leila_ufa@mail.ru

Для цитирования: Рахимова А.Ш., Хивинцева А.А., Ахмадеева Л.Р., Василевский С.С. Проприоцептивная нейромышечная фасилитация в реабилитации пациентов с нарушениями статики после церебрального инсульта. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (40): 44–51.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-40-44-51

После перенесенного церебрального инсульта пациенты часто остаются инвалидами и нуждаются в реабилитации, в том числе для восстановления функций равновесия. Проприоцептивная нейромышечная фасилитация (ПНФ) является одним из методов реабилитации, широко применяемым у таких пациентов в дополнение к фармакотерапии.

Цель – проанализировать опубликованные рандомизированные контролируемые исследования, сопоставить результаты восстановления статической функции с применением ПНФ и других реабилитационных техник у пациентов, перенесших церебральный инсульт.

Материал и методы. Проанализированы 402 потенциально соответствующих тематике исследования. После устранения дубликатов и соотнесения с критериями включения и исключения в итоговый анализ было отобрано 21 рандомизированное контролируемое клиническое исследование, в которых у пациентов, перенесших церебральный инсульт, сравнивали ПНФ с другими методами реабилитации.

Результаты и выводы. Результаты приведены в подробных таблицах с количественными данными по каждому исследованию. Можно сделать вывод, что ПНФ является перспективным методом реабилитации для пациентов после инсульта со статическими двигательными нарушениями. В ряде исследований этот метод продемонстрировал преимущества перед другими методиками. Необходимы дальнейшие исследования с расширенной выборкой и ее большей однообразностью в плане методологии для уточнения полученных данных.

Ключевые слова: проприоцептивная нейромышечная фасилитация, ПНФ, инсульт, реабилитация

Введение

Инсульт прогнозируется как заболевание, которое переносит один человек из четырех в течение жизни, и является второй по частоте причиной смерти после онкологических заболеваний [1, 2]. Церебральный инсульт остается лидирующей причиной инвалидизации – 3,2 на 1000 населения [3].

После перенесенного инсульта 20% больных не могут ходить самостоятельно [4]. По данным ряда исследований [5, 6], инсульт, который ложится существенным социально-экономическим бременем на систему здравоохранения, снижает качество жизни как самого пациента, так и членов его семьи.

Проприоцептивная нейромышечная фасилитация (ПНФ) – метод физической реабилитации, направленный на восстановление двигательной функции у пациента, в том числе после перенесенного

церебрального инсульта [7]. Метод ПНФ включает динамический подход к коррекции нервно-мышечной дисфункции с акцентом на туловище, технику растяжки, концентрическое и изометрическое сокращение, различные виды паттернов для улучшения эластичности мышц, их тонуса, мобильности суставов, повышения мышечной силы, объема движений, а также способствует снижению боли и повышению общей выносливости пациента [8, 9]. По мнению зарубежных авторов, необходимы дальнейшие исследования для анализа эффективности метода ПНФ в реабилитации после перенесенного церебрального инсульта [10].

Цель – проанализировать опубликованные рандомизированные контролируемые исследования, сравнить результаты восстановления статической функции с применением ПНФ и других реабилитационных

техник у пациентов, перенесших церебральный инсульт.

Материал и методы

Поиск необходимых работ осуществлялся в базах данных Medline, PubMed, PEDro, Cochrane Library, Google Scholar, DOI, eLibrary, ЭБС Лань, Prospero NHR, «Вестник Курганского государственного университета». В исследование были включены клинические исследования, опубликованные с 2010 г. по октябрь 2024 г. и посвященные сравнительному анализу эффективности ПНФ и других реабилитационных методов у пациентов, перенесших церебральный инсульт и имевших двигательный неврологический дефицит в виде статической атаксии с нарушением ходьбы и/или равновесия.

Исходы и результаты восстановления в публикациях, включенных в данный анализ, оценивали с помощью широко применяемых в мире и входящих в отечественные клинические рекомендации [2] клинических инструментов:

- шкалы баланса Берга (Berg Balance Scale, BBS);
- теста «Встань и иди» (Timed Up and Go, TUG);
- теста на ходьбу на 10 метров (10 Meter Walking Test, 10 MWT);
- теста на шестиминутную ходьбу (6 Min Walking Test, 6 MWT);
- шкалы нарушений функции туловища (Trunk Impairment Scale, TIS);
- теста функциональной досягаемости (Functional Reach Test, FRT);
- индекса ходьбы Хаузера (Hauser Ambulation Index, HAI);
- индекса оценки повседневной активности Бартел (Barthel index, BI);
- индекса динамической походки (Dynamic Gait Index, DGI);
- шкалы Эшворта для оценки спастичности (Ashworth Scale).

BBS отличается надежностью и достоверностью результатов, используется для оценки способностей пациента сохранять баланс до и после вмешательства. Тест включает 14 пунктов, каждый из которых оценивается от 0 до 4 баллов, максимальное количество баллов – 56. Максимальный балл отражает хорошую устойчивость пациента и умение сохранять баланс корпуса.

TUG – оценочный тест, используемый для определения функциональной подвижности. С его помощью можно оценить, сколько времени (в секундах) требуется, чтобы встать, пройти расстояние десять футов, повернуться, вернуться и снова сесть.

10 MWT – показатель, используемый для оценки скорости ходьбы или походки в метрах в секунду на короткой дистанции. Его можно использовать для определения функциональной подвижности, оценки вестибулярной функции или походки.

6 MWT показывает расстояние, которое прошел пациент за шесть минут.

TIS позволяет оценить состояние туловища у пациентов, перенесших инсульт, а также способность

субъекта сохранять положение сидя с опорой на ноги, способность сохранять положение сидя, когда ноги пассивно скрещены, и способность сохранять положение сидя, когда субъект активно скрещивает ноги. Динамическая подшкала содержит пункты по боковому сгибанию туловища и одностороннему подъему бедра. Общий балл по TIS варьируется от 0 для минимального результата до 23 для идеального результата. FRT был разработан для прогнозирования риска падения у пожилых и ослабленных взрослых пациентов. Пациенту предлагают встать рядом со стеной, но не касаться ее, согнуть руку, которая находится ближе к стене, под углом 90 градусов в плечевом суставе, сжав кулак, затем отойти как можно дальше и дотянуться до стены, не отрывая стоп от земли.

NAI отражает общую мобильность больного. Он включает классификацию пациентов по десяти градациям в зависимости от необходимости посторонней помощи, времени прохождения тестового расстояния, использования средств опоры или инвалидной коляски.

BI – инструмент для оценки повседневной активности пациента. Он включает десять пунктов, относящихся к сфере самообслуживания и мобильности. Уровень повседневной активности оценивают по сумме баллов, определенных у больного по каждому из разделов теста. Суммарный максимальный балл — 100. Показатели от 0 до 20 баллов соответствуют полной зависимости, от 21 до 60 баллов – выраженной зависимости, от 61 до 90 баллов – умеренной, от 91 до 99 баллов — легкой зависимости в повседневной жизни.

DGI применяется для проверки способности пациента сохранять равновесие при ходьбе, реагируя на различные требования к задачам через различные динамические условия. Он включает в себя следующие пункты: ходьба по ровной поверхности, изменение скорости, повороты головы в горизонтальном и вертикальном направлениях, ходьба и поворот на 180 градусов для остановки, перешагивание через препятствия и их обход, а также подъем и спуск по лестнице. Каждый пункт оценивается по шкале от 0 до 3, где 3 соответствует нормальному функционированию, а 0 – серьезному нарушению. Наилучший возможный результат по DGI – 24.

Шкала Эшворта используется для измерения спастичности с оценкой до пяти баллов. Для оценки врач перемещает конечности пациента в полном диапазоне движения и оценивает мышечный тонус.

Систематический обзор проведен в соответствии с рекомендациями PRISMA (www.prisma-statement.org). Систематический поиск научных статей осуществлялся по ключевым словам: stroke, chronic stroke, proprioceptive neuromuscular facilitation, PNF, инсульт, проприоцептивное нейромышечное облегчение, ПНФ.

В обзор включались:

- рандомизированные клинические исследования с участием людей, опубликованные на русском или английском языках;

- исследования с участием взрослых пациентов старше 18 лет с диагнозом церебрального инсульта в различные периоды;
- исследования, в которых метод ПНФ применялся изолированно или в сочетании с другими методиками в экспериментальной группе;
- исследования, в которых представлена количественная оценка исходов.

Критерии исключения:

- систематические обзоры по текущей теме;
- книжные издания, материалы конференций, диссертационные работы, описания отдельных клинических случаев, квазирандомизированные исследования;
- отсутствие доступа к полному тексту публикации;
- сравнение постинсультных пациентов со здоровыми;
- отсутствие подробных указаний на методику проведения реабилитационных вмешательств;
- использование метода ПНФ как в экспериментальной, так и в контрольной группе;
- отсутствие объективных методов исследования, применяемых для оценки результативности вмешательства.

В нашем обзоре группы, в которых применялся метод ПНФ, именуются основными, а группы сравнения, в которых использовались другие методы реабилитации, – контрольными.

Отбор статей для данного обзора проводился двумя независимыми соавторами. В первичный скрининг включались названия и краткие описания

исследований. Далее проводились детальный анализ полного текста публикации и оценка соответствия установленным критериям включения.

Из отобранных материалов извлекались следующие данные: количество участников в контрольной и экспериментальной группах, возраст участников, характер проведенной терапии и его методы, количество и продолжительность сеансов, результаты проведенной терапии, оцененные с помощью количественных метрик.

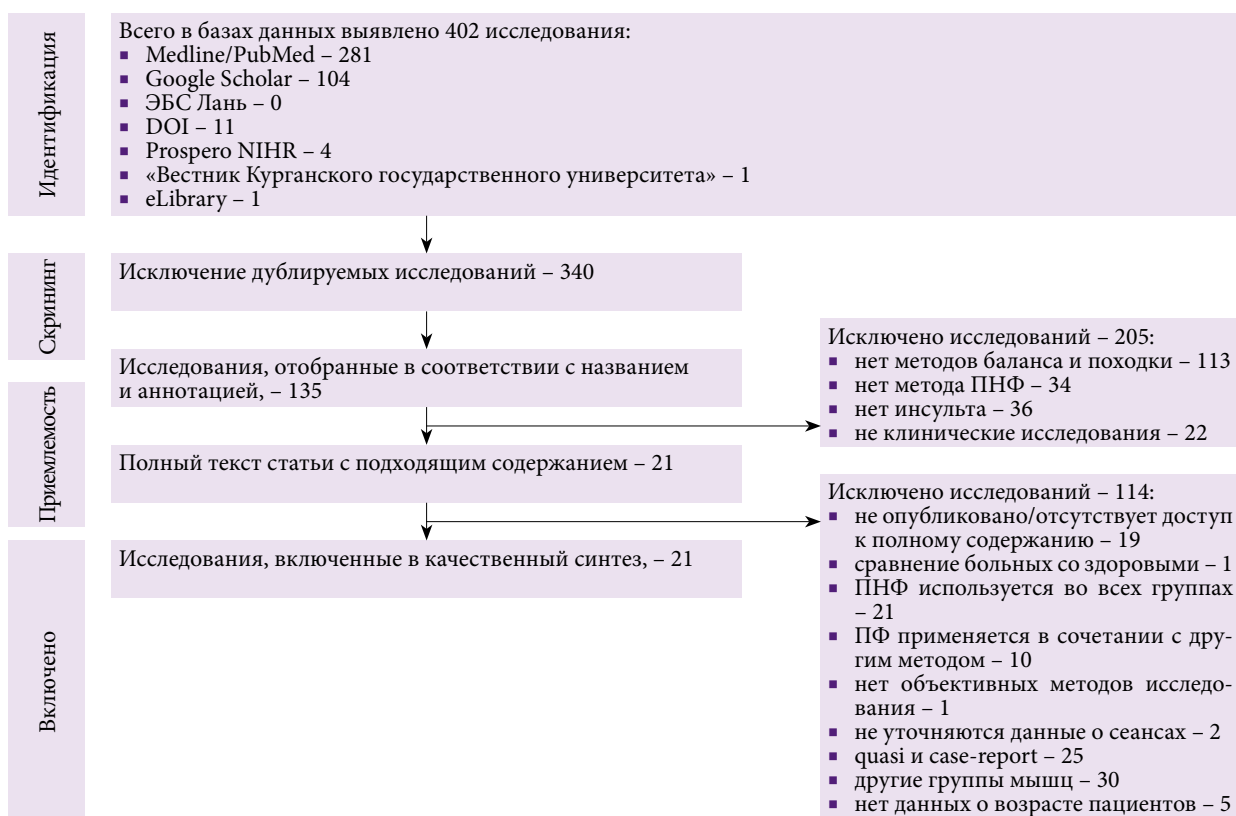
Извлеченные данные были занесены в таблицы для дальнейшего анализа.

Всего в базах данных первоначального поиска было идентифицировано 402 потенциально соответствующих тематике исследования. После устранения дубликатов осталось 340 статей, соответствующих критериям отбора. В итоговый анализ вошло 21 рандомизированное исследование. Схема дизайна исследования представлена на рисунке.

Выбранные исследования включали 648 участников, выборка каждого отдельно взятого исследования – от 10 до 74 человек. Средний возраст пациентов составил 51,98–64,27 года в экспериментальных и 52,12–62,95 года в контрольных группах.

Данные исследований, включенных в анализ, обобщены в табл. 1 [11–30].

Из указанных исследований значительное улучшение показателей BBS после ПНФ отмечалось в десяти исследованиях [11, 13, 15–17, 19, 25, 27, 28, 30]. В исследовании D. Anandan и соавт. [22] метод специальных



Дизайн исследования

Таблица 1. Общая характеристика проанализированных исследований (начало)

Автор, год	Количество участников (средний возраст, лет)	Вид лечебного воздействия (время, мин)	Количество сеансов	Методы измерения результата	Результат эксперимента
Bang D.-H., Song M.-S. [11]	КГ: 7 (58,86 ± 6,49) ЭГ: 7 (57,71 ± 6,70)	КГ: беговая дорожка ЭГ: ПНФ шеи	20 (5 на 4 недели)	Баланс: параметры походки BBS	Значительное улучшение равновесия и способности ходить у пациентов ЭГ
Kim Y., et al. [12]	ЭГ: 20 (51,4 ± 5,7) КГ: 20 (53,5 ± 7,1)	ЭГ: ПНФ + общая лечебная физкультура КГ: общая лечебная физкультура	30 (5 на 6 недель)	Стабильность туловища: FRT Мышечная активность: ЭМГ	Значительное улучшение показателей FRT, активности камбаловидной и четырехглавой мышц в ЭГ
Hwangbo P.N., Kim K.D. [13]	ЭГ: 15 (59,4 ± 9,1) КГ: 15 (55,9 ± 9,8)	ЭГ: ПНФ + традиционная реабилитация КГ: традиционная реабилитация	30 (5 на 6 недель)	Управление туловищем: TIS Баланс: BBS	Положительное влияние на контроль мышц туловища и равновесие. Улучшение показателей BBS, контроля в положении сидя, координации и показателей TIS в ЭГ
Kim C.-H., Kim Y.-N. [14]	23 ЭГ: 12 (60,8 ± 3,1) КГ: 11 (60,6 ± 3,4)	ЭГ: ПНФ + беговая дорожка КГ: тренировка на беговой дорожке	30 (5 на 6 недель)	Баланс: TUG Способность ходить: 10 MWT и 6 MWT	Более эффективны методики ПНФ в ЭГ по показателям TUG, 10 MWT и 6 MWT
Kim S., Kim Y.M. [15]	10 ЭГ: 5 (70,61 ± 13,08) КГ: 5 (71,00 ± 6,02)	ЭГ: ПНФ + функциональная электростимуляция КГ: общая физиотерапия + функциональная электростимуляция	20 (5 на 4 недели)	Баланс: BBS, TUG	Баланс: BBS, TUG. Скорость походки. TUG: ЭГ: до – 37,11, после – 31,88 КГ: до – 52,36, после – 51,07
Kim K., et al. [16]	20 ЭГ: 10 (65,9 ± 6,2) КГ: 10 (64,1 ± 3,6)	ЭГ: тренировка в воде с ПНФ КГ: тренировка в воде	30 (5 на 6 недель)	Баланс: BBS и FRT Ходьба: 10 MWT, TUG	ЭГ показала лучшие результаты по BBS, FRT, 10 MWT и TUG
Kim D., et al. [17]	30 ЭГ: 15 (56,8 ± 3,44) КГ: 15 (57,53 ± 3,59)	ЭГ: ПНФ + консервативное лечение КГ: консервативное лечение	24 (3 на 8 недель)	Управление туловищем: TIS Баланс: BBS, FRT	ЭГ показала лучшие результаты по TIS, BBS, FRT
Lee J.S., et al. [18]	27 ЭГ1: 9 (49,1 ± 9,0) ЭГ2: 10 (51,7 ± 17,4) КГ1: 9 (44,8 ± 8,6)	ЭГ1: ПНФ ЭГ2: функциональное упражнение с весовой нагрузкой КГ: общее упражнение	12 (3 на 4 недели)	TUG	Обе ЭГ показали лучшие результаты по TUG
Lim C.G. [19]	22 ЭГ: 11 (55,5 ± 5,4) КГ: 11 (56,4 ± 5,7)	ЭГ: ПНФ (15) + традиционная физиотерапия КГ: традиционная физиотерапия	20 (5 на 4 недели)	Баланс: FRT и BBS Ходьба: TUG	Показатели FRT, BBS и TUG лучше в ЭГ
Stephenson J. [20]	18 ЭГ: 6 (63,3 ± 12,4) КГ1: 6 (55,0 ± 9,4) КГ2: 6 (63,8 ± 12,2)	ЭГ: ПНФ-тренировка походки КГ1: беговая дорожка с поддержкой веса тела КГ2: без вмешательства	12 (3 на 4 недели)	Скорость и частота шагов при ходьбе: 10 MWT	Скорость походки в ЭГ была лучше, чем в КГ1
Халиуллина Н.Р. [21]	40 (47 ± 2,2) ЭГ: 20 КГ: 20	ЭГ: ПНФ, сеансы трудотерапии, лечебного массажа, физиотерапевтические процедуры КГ: сеансы трудотерапии, лечебного массажа, физиотерапевтические процедуры, лечебная гимнастика по стандартной схеме	56 (7 на 8 недель)	NAI, оценка спастичности по шкале Эшворта	ЭГ: прирост NAI на 12,2% выше, чем в КГ. Снижение спастичности на 10% эффективнее, чем в КГ
Anandan D., et al. [22]	74 ЭГ: 37 (57 ± 7,37) КГ: 37 (55,8 ± 6,8)	ЭГ: ПНФ КГ: TST (Task Specific Training)	10 недель	Шкала Эшворта, BBS, DGI	Внутригрупповое улучшение показателей. Преимущество TST в сравнении с ПНФ

Таблица 1. Общая характеристика проанализированных исследований (окончание)

Автор, год	Количество участников (средний возраст, лет)	Вид лечебного воздействия (время, мин)	Количество сеансов	Методы измерения результата	Результат эксперимента
Anandan D., et al. [22]	74 ЭГ: 37 (57 ± 7,37) КГ: 37 (55,8 ± 6,8)	ЭГ: ПНФ КГ: TST (Task Specific Training)	10 недель	Шкала Эшворта, BBS, DGI	Внутригрупповое улучшение показателей. Преимущество TST в сравнении с ПНФ
Asghar M., et al. [23]	60 ЭГ: 30 (53,6 ± 9,5) КГ: 30 (53,9 ± 9,4)	ЭГ: ПНФ с рутинной физиотерапией КГ: рутинная физиотерапия	18 (3 на 6 недель)	BBS	ЭГ: значительное улучшение показателей BBS
Yeole U.L., et al. [24]	30 ЭГ: 15 (58,06 ± 8,79) КГ: 15 (59,73 ± 9,52)	ЭГ: ПНФ КГ: традиционная физиотерапия	4 недели	Шкала Эшворта, BI	Значительные улучшения по шкале Эшворта в ЭГ. Значительные улучшения BI в ЭГ и КГ
Vaidya A. [25]	30 (45–65) ЭГ: 15 КГ: 15	ЭГ: ПНФ + традиционное лечение КГ: зеркальная терапия + традиционное лечение	15 (5 на 3 недели)	DGI, BBS	Внутригрупповые результаты: значительное улучшение показателей DGI и BBS. Межгрупповые: значительная разница с преимуществом ПНФ
Dihidar N., et al. [26]	30 (45–55) ЭГ: 15 КГ: 15	ЭГ: ПНФ КГ: упражнения для мышц туловища	16 (4 на 4 недели)	TIS	Внутригрупповые изменения статистически значимы. Межгрупповые: статистически значимы, преимущество ЭГ
Seo K.C., et al. [27]	ЭГ: 15 (62,1 + 6,2) КГ: 15 (60,5 + 2,1)	ЭГ: лечебные упражнения (30) + ходьба по пандусу с ПНФ (30) КГ: лечебные упражнения (30) + ходьба ПНФ (30)	12	Тестирование устойчивости: BBS Оценка функциональных движений: TUG FRT	ЭГ: значительное увеличение показателей BBS и FRT, снижение показателей TUG
Seo K.C., et al. [27]	ЭГ: 15 (59,4 + 10,8) КГ: 15 (59,5 + 7,4)	ЭГ: лечебные упражнения (30) + ходьба по лестнице с PNF (30) КГ: лечебные упражнения (30) + ходьба ПНФ (30)	12	Тестирование устойчивости: BBS Оценка функциональных движений: TUG FRT	ЭГ: значительное увеличение показателей BBS и FRT, снижение показателей TUG
Nimawat N., et al. [28]	ЭГ: 15 КГ: 15	ЭГ: ПНФ КГ: Ballistic stretching	12 недель (30 минут, 5 дней в неделю)	6 MWT	6 MWT: в группе результаты лучше, чем при индивидуальных занятиях
Mishra S., et al. [29]	ЭГ: 15 (35–55) КГ: 15 (35–55)	ЭГ: стандартная тренировка + ПНФ КГ: стандартная тренировка	5 дней в неделю, 4 недели	BBS	BBS: КГ: 37 ЭГ: 34,33
Boob M.A., Kovala R.K. [30]	ЭГ: 15 КГ: 15	ЭГ: ПНФ + комплекс упражнений КГ: комплекс упражнений	30 минут, 6 дней в неделю, 4 недели	BBS, параметры походки, тест асимметричности	BBS: КГ: до – 27,73, после – 46,80 ЭГ: до – 28,20, после – 37,13

Примечание. ЭГ – экспериментальная (основная) группа. КГ – контрольная группа. ЭМГ – электромиография.

упражнений был более эффективен, чем ПНФ, по параметрам BBS и DGI. S. Mishra и соавт. [29] также не отметили существенного различия по исходам в группе, в которой применялись классические методы лечебной гимнастики, и группе, где использовалась ПНФ.

По показателям FRT из 21 включенного исследования в пяти продемонстрированы значительные улучшения

в максимальных расстояниях среди постинсультных пациентов после применения ПНФ [12, 16, 17, 19, 27]. Улучшение TIS после ПНФ установлено в трех клинических испытаниях из 21 [13, 17, 26].

По параметрам TUG экспериментальная группа (ПНФ) показала лучшие результаты по сравнению с контрольными группами в шести исследованиях [14–16, 18, 19, 27].



Таблица 2. Эффективность ПНФ в отношении разных метрик в динамике

Автор, год	Метод					
	BBS	FRT	TIS	TUG	10 MWT, 6 MWT	DGI
Bang D.-H., Song M.-S. [11]	ЭГ: до – 41,29, после – 49,86 КГ: до – 40,43, после – 46,14	–	–	–	–	–
Kim Y., et al. [12]	–	ЭГ: до – 23,5, после – 28,1 КГ: до – 23,1, после – 23,2	–	–	–	–
Hwangbo P.N., Kim K.D. [13]	ЭГ: до – 41,8, после – 47,6 КГ: до – 42,0, после – 44,6	–	ЭГ: до – 14,0, после – 18,5 КГ: до – 14,0, после – 15,7	–	–	–
Kim C.-H., Kim Y.-N. [14]	–	–	–	ЭГ: до – 16,18, после – 12,63 КГ: до – 16,97, после – 14,95	ЭГ: до – 15,95, после – 11,69 КГ: до – 16,33, после – 14,26	–
Kim S., Kim Y.M. [15]	ЭГ: до – 24,46, после – 30,12 КГ: до – 19,20, после – 21,81	–	–	TUG: ЭГ: до – 37,11 после – 31,88 КГ: до – 52,36, после – 51,07	–	–
Kim K., et al. [16]	ЭГ: до – 42,5, после – 45,1 КГ: до – 40,7, после – 41,6	ЭГ: до – 18,3, после – 20,4 КГ: до – 18,8, после – 19,4	–	ЭГ: до – 18,4, после – 16,1 КГ: до – 18,5, после – 18,2	ЭГ: до – 14,6, после – 12,6 КГ: до – 14,9, после – 14,3	–
Kim D., et al. [17]	Улучшение показателей баланса: BBS	Улучшение показателей баланса: FRT	Улучшение показателей TIS	–	–	–
Lee J.S., et al. [18]	–	–	–	КГ: до – 43,76, после – 36,45 ЭГ: до – 45,43, после – 28,72 КГ с вес. упражнениями: до – 45,57, после – 22,64	–	–
Lim C.G. [19]	ЭГ: до – 35,73, после – 39,36 КГ: до – 33,78, после – 35,22	ЭГ: до – 19,59, после – 24,28 КГ: до – 21,83, после – 23,07	–	ЭГ: до – 33,05, после – 25,98 КГ: до – 36,11, после – 35,27	–	–
Stephenson J. [20]	–	–	–	–	ЭГ: до – 0,45, после – 0,70. КГ: до – 0,55, после – 0,57	–
Anandan D., et al. [22]	ЭГ: до – 35,72, после – 40,28 КГ: до – 35,84, после – 51,40	–	–	–	–	ЭГ: до – 10,64, после – 18,24 КГ: до – 10,72, после – 23,48
Asghar M., et al. [23]	ЭГ: до – 32,40, после – 40,57 КГ: до – 32,07, после – 38,37	–	–	–	–	–
Vaidya A. [25]	Внутригрупповые результаты: значительное улучшение BBS. Преимущество ЭГ над КГ	–	–	–	–	ЭГ: до – 12,13, после – 12,26 КГ: до – 12,42, после – 12,40
Dihidar N., et al. [26]	–	–	ЭГ: до – 12,40, после – 19,46 КГ: до – 11,93, после – 16,86	–	–	–
Seo K.C., et al. [27]	ЭГ: до – 26,6, после – 34,3 КГ: до – 23,9, после – 25,0	ЭГ: до – 7,7, после – 9,2 КГ: до – 5,0, после – 5,7	–	ЭГ: до – 53,5, после – 43,5 КГ: до – 55,9, после – 53,9	–	–
Mishra S., et al. [29]	КГ: средняя – 4,67 ЭГ: средняя – 9,47	–	–	–	–	–
Boob M.A. [30]	ЭГ: до – 28,20, после – 37,13 КГ: до – 27,73, после – 46,80	–	–	–	–	–

В трех работах [14, 16, 21] метод ПНФ был более эффективным по показателям 10 MWT, чем в группе сравнения.

A. Vaidya [25] отмечает эффективность метода ПНФ в улучшении способности пациентов сохранять равновесие при оценке по DGI.

В исследовании Н.Р. Халиуллиной [21] зафиксирован прирост НАИ в экспериментальной группе (ПНФ) на 12,2% в отличие от группы сравнения.

В исследованиях эффективности метода ПНФ [22, 24] отмечается снижение спастичности по шкале Эшворта в основной группе на 10% больше, чем в группе сравнения.

D. Anandan и соавт. [22] пришли к выводу о большей эффективности специальных упражнений по сравнению с ПНФ при оценке спастичности тем же методом.

U.L. Yeole и соавт. [24] сделали заключение об улучшении показателей по VI в обеих группах – контрольной и экспериментальной.

В таблице 2 обобщены данные о динамике показателей, выбранных как метрики, свидетельствующие о восстановлении пациентов, включенных в исследование.

Выводы

На основании проанализированных исследований можно сделать вывод о большей эффективности методик реабилитации, включающих ПНФ, для восстановления баланса и координации у пациентов, перенесших церебральный инсульт. Но учитывая, что не все исследования показали одинаковый по вектору и силе результат, следует рекомендовать дальнейшее изучение вопроса с формированием более широкой выборки исследований с аналогичным дизайном и клиническими инструментами, оценивающими результаты реабилитации и возможности комбинации методов физической реабилитации с фармакотерапией. *

Литература

1. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18 (5): 439–458.
2. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака. Клинические рекомендации // cr.minzdrav.gov.ru/schema/814_1.
3. Здравоохранение в России. 2019. Статистический сборник Росстата. М., 2019.
4. Боголепова А.Н., Левин О.С. Когнитивная реабилитация пациентов с очаговым поражением головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020; 120 (4): 115–122.
5. Игнатъева В.И., Вознюк И.А., Шамалов Н.А. и др. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023; 123 (8–2): 5–15.
6. Ахмадеева Л.Р., Абдрашитов Т.М., Самигулина Г.Д. и др. От чего зависит качество жизни после инсульта. *Российский семейный врач.* 2004; 8 (40): 26–29.
7. Nguyen P.T., Chou L.-W., Hsieh Y.-L. Proprioceptive neuromuscular facilitation-based physical therapy on the improvement of balance and gait in patients with chronic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Life (Basel).* 2022; 12 (6): 882.
8. Guiu-Tula F.X., Cabanas-Valdés R., Sitjà-Rabert M., et al. The efficacy of the proprioceptive neuromuscular facilitation (PNF) approach in stroke rehabilitation to improve basic activities of daily living and quality of life: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open.* 2017; 7 (12): e016739.
9. Sharma V., Kaur J. Effect of core strengthening with pelvic proprioceptive neuromuscular facilitation on trunk, balance, gait, and function in chronic stroke. *J. Exerc. Rehabil.* 2017; 13 (2): 200–205.
10. Gunning E., Uszynski M.K. Effectiveness of the proprioceptive neuromuscular facilitation method on gait parameters in patients with stroke: a systematic review. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2019; 100 (5): 980–986.
11. Bang D.-H., Song M.-S. The effect of neck pattern of PNF on balance and walking ability in patients with chronic stroke. *PNF Movement.* 2019; 17 (1): 47–56.
12. Kim Y., Kim E., Gong W. The effects of trunk stability exercise using PNF on the functional reach test and muscle activities of stroke patients. *J. Phys. Ther. Sci.* 2011; 23 (5): 699–702.
13. Hwangbo P.N., Kim K.D. Effects of proprioceptive neuromuscular facilitation neck pattern exercise on the ability to control the trunk and maintain balance in chronic stroke patients. *J. Phys. Ther. Sci.* 2016; 28 (3): 850–853.
14. Kim C.-H., Kim Y.-N. Effects of proprioceptive neuromuscular facilitation and treadmill training on the balance and walking ability of stroke patients. *J. Kor. Phys. Ther.* 2018; 30 (3): 79–83.
15. Kim S.M., Kim Y.M. Effect of both lower extremities proprioceptive neuromuscular facilitation training with functional electrical stimulation on the balance and gait of stroke patient: a randomized controlled trial. *Korean Soc. Phys. Med.* 2020; 15: 123–132.
16. Kim K., Lee D.K., Jung S.I. Effect of coordination movement using the PNF pattern underwater on the balance and gait of stroke patients. *J. Phys. Ther. Sci.* 2015; 27 (12): 3699–3701.

17. Kim D.H., Kim K.H., Lee S.M. Effects of eye movement with PNF neck movement on trunk stability and standing position balance ability of chronic stroke patients. *Phys. Med.* 2020; 30: 206–213.
18. Lee J.S., Nam K.W., Kim K.Y., et al. Effect of weight bearing exercise on weight bearing and balance for patients with chronic stroke. *J. Korean Soc. Phys. Ther.* 2012; 24: 253–261.
19. Lim C.G. The effects of proprioceptive neuromuscular facilitation (PNF) pattern exercise using the sprinter and the skater on balance and gait function in the stroke patients. *J. Korean Soc. Phys. Ther.* 2014; 26: 249–256.
20. Stephenson J., Maitland M., Beckstead J., et al. Locomotor training on a treadmill compared with pnf training in adults with chronic stroke. *Technol. Innov.* 2014; 15: 325–332.
21. Халиуллина Н.Р. Эффективность применения метода проприоцептивного нервно-мышечного прототерия при острых нарушениях мозгового кровообращения. *Вестник КГУ. Серия «Физиология, психология, медицина».* 2013; 9 (1): 3–5.
22. Anandan D., Tamil Nidhi P.K., Arun B. et al. Effect of task specific training with proprioceptive neuromuscular facilitation on stroke survivors. *Biomedicine.* 2020; 40 (3): 363–366.
23. Asghar M., Fatima A., Ahmed U., et al. Effects of gait training with and without proprioceptive neuromuscular facilitation on balance and gait in chronic stroke patients. *Physiotherapy Quarterly.* 2023; 31 (2): 39–44.
24. Yeole U.L., Arora S.P., Gharote G.M., et al. Effectiveness of proprioceptive neuromuscular facilitation on spasticity in hemiplegia: randomised controlled trial. *J. Med. Sci. Clin. Res.* 2017; 5 (10): 15567–15572.
25. Vaidya A. Comparison between proprioceptive neuromuscular facilitation versus mirror therapy enhances gait and balance in paretic lower limb after acute stroke. *IJPNPE.* 2020; 5 (20): 156–160.
26. Dihidar N., Devi S.A., Kalita A., et al. Effect of proprioceptive neuromuscular facilitation technique versus trunk mobility exercises on improving trunk control in hemiplegic patients-a comparative study. *Int. J. Life Sci. Pharma Res.* 2022; 12 (1): L126–L137.
27. Seo K.C., Park S.H., Park K. The effects of stair gait training using proprioceptive neuromuscular facilitation on stroke patients' dynamic balance ability. *J. Phys. Ther.* 2015; 27 (5): 1459–1462.
28. Nimawat N. A comparative study between task oriented interval training versus circuit training on uneven surface for improving functional balance & gait parameter in stroke rehabilitation. *IJPCR, 2022 // ijpcr.net.in/wp-content/uploads/2023/08/article-3-garima-nelm.pdf.*
29. Mishra S., Jain A., Sharma P., et al. Effects of lower limb proprioceptive training on balance and trunk control among the adult stroke population. *Cureus.* 2024; 16 (7): e64554.
30. Boob M.A., Kovala R.K. Effectiveness of pelvic proprioceptive neuromuscular facilitation techniques on balance and gait parameters in chronic stroke patients: a randomized clinical trial. *Cureus.* 2022; 14 (10): e30630.

Proprioceptive Neuromuscular Facilitation in Rehabilitation of Patients with Static Disorders after Cerebral Stroke

A.Sh. Rakhimova¹, A.A. Khivintseva¹, L.R. Akhmadeeva, PhD, Prof.^{1,2}, S.S. Vasilevsky, PhD³

¹ *Bashkir State Medical University*

² *Clinical Hospital 'Russian-Railroads-Medicine', Ufa*

³ *Grodno State Medical University*

Contact person: Leila R. Akhmadeeva, Leila_ufa@mail.ru

Cerebral stroke remains a disease after which surviving patients often remain disabled and require rehabilitation, including restoration of balance functions. Proprioceptive neuromuscular facilitation (PNF) is one of the rehabilitation methods widely used for these groups of patients and in some cases complementing pharmacotherapy.

Purpose is to analyze published randomized controlled trials comparing the results of static function restoration using the PNF method in comparison with other rehabilitation techniques in patients who have suffered a cerebral stroke.

Material and methods. A total of 402 potentially relevant studies were analyzed. After eliminating duplicates and matching them with inclusion and exclusion criteria, 21 randomized controlled clinical trials were included in the final analysis, where PNF methods were used in comparison with other rehabilitation methods for patients who have suffered a cerebral stroke.

Results and conclusions. The results are presented in detailed tables with quantitative data for each study. It can be concluded that PNF is a promising rehabilitation method for patients after stroke with static ataxia, showing advantages in a number of studies. An expansion of the sample and its greater uniformity in terms of research methodology are required to clarify the results.

Keywords: proprioceptive neuromuscular facilitation, PNF, cerebral stroke, rehabilitation

Болевые синдромы у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

М.В. Деева^{1,2}, Ф.Р. Агаева¹, О.А. Кичерова, д.м.н.¹, Л.И. Рейхерт, д.м.н., проф.¹,
М.А. Ахметьянов^{1,3}

Адрес для переписки: Марина Владимировна Деева, Bolba_marina@mail.ru

Для цитирования: Деева М.В., Агаева Ф.Р., Кичерова О.А. и др. Болевые синдромы у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (40): 52–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-40-52-54

В статье рассматриваются спектр болевых синдромов в постковидном периоде у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, механизмы и факторы развития таких синдромов, а также подходы к лечению и реабилитации больных.

Ключевые слова: *постковидный синдром, болевые синдромы, головная боль, новая коронавирусная инфекция, дисциркуляторная энцефалопатия*

Введение

Постковидный синдром (ПКС) характеризуется спектром разнообразных симптомов. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ПКС может возникнуть через три месяца после перенесенной инфекции и продолжаться не менее двух месяцев. Основные симптомы включают усталость, диспноэ, когнитивные нарушения и болевой синдром. Согласно результатам исследования (2021), боль в мышцах и суставах после COVID-19 испытывают около 30% пациентов [1].

В целом болевой синдром в постковидном периоде наблюдается у значительной части пациентов. Согласно данным литературы, у 10–60% пациентов, перенесших COVID-19, отмечаются различные варианты боли [2]. Характер и интенсивность боли зависят от первоначальной тяжести инфекции, возраста и сопутствующих заболеваний. Например, у пациентов с тяжелой формой COVID-19 частота болевого синдрома может достигать 60% [3].

В целях изучения распространенности болевого синдрома на базе Тюменского кардиологического научного центра было проведено исследование с участием больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (НКИ) с поражением легких. В амбулаторных условиях мы обследовали 350 пациентов через три месяца после выписки из моноинфекционного госпиталя. Из них в основную группу было отобрано 197 пациентов (45,7% мужчин и 54,3% женщин) старше 55 лет с подтвержденным диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП). Контрольную группу, сопоставимую по полу и возрасту, составили 30 пациентов с ДЭП, не болевших COVID-19. Одной из целей данного исследования стала оценка частоты встречаемости головной боли у пациентов с ДЭП через три месяца по истечении острого периода заболевания. Установлено,

что 68 (34,5%) пациентов с ДЭП основной группы, перенесших НКИ, через три месяца предъявляли жалобы на головную боль. В то же время в контрольной группе подобные жалобы отмечались у 16,7% пациентов ($p = 0,05$). При этом в основной группе головную боль отмечали 30 (33,3%) мужчин и 37 (34,6%) женщин, в контрольной – 2 (40%) мужчины и 3 (60%) женщины ($p = 0,836$). Таким образом, жалобы на головную боль различной степени выраженности достаточно распространены у пациентов с ПКС.

Материал и методы

Проанализированы исследования, опубликованные в российских и международных научных библиотеках eLIBRARY, PubMed, CyberLeninka. В обзор были включены публикации последних четырех лет. Особое внимание уделялось оценке распространенности и разнообразия болевых синдромов у пациентов, перенесших НКИ, патогенезу, клинической картине, диагностике и общим принципам лечения данной патологии.

Механизмы возникновения болей в постковидном периоде

Болевые синдромы имеют разные механизмы возникновения в зависимости от локализации.

Воспаление. Одной из причин возникновения боли может быть воспалительная реакция, возникающая после COVID-19. Вирус SARS-CoV-2 способен вызывать системный воспалительный ответ, приводящий к активации иммунной системы и высвобождению провоспалительных цитокинов. Эти процессы ассоциируются с возникновением миалгии и артралгии [4].

Механические повреждения. Ряд исследователей указывают на возможность прямого воздействия вируса на суставные ткани, что может приводить

к повреждению хрящевой и костной ткани. Это может быть связано как с самим вирусом, так и с иммунными реакциями организма на инфекцию [5].

Невропатические механизмы. Часть пациентов сообщают о боли с невропатическим компонентом, обусловленной повреждением структур периферической или центральной нервной системы. Исследования показывают, что вирус способен вызывать невропатические изменения, в том числе воспаление и повреждение миелиновых оболочек [6].

Активация тригеминоvascularной системы отмечается у пациентов с генетической предрасположенностью к мигрени или уже имеющейся головной болью [7].

Психологические аспекты. Тревога и депрессия также могут усилить восприятие боли. В условиях стресса и неопределенности пациенты становятся более чувствительными к боли, что требует комплексного подхода к их лечению [8, 9].

Изменения в нейротрансмиттерах. Вирус может влиять на уровень серотонина и других нейротрансмиттеров, что также связано с развитием хронической боли [10].

Мышечная слабость и атрофия. У пациентов, перенесших COVID-19, наблюдается снижение физической активности, что нередко приводит к мышечной атрофии и, как следствие, к боли в спине. Длительное нахождение в горизонтальном положении также усугубляет ситуацию [11].

Локализация и характер боли

Болевые синдромы в рамках ПКС проявляются в различных областях.

Мышечная боль (миалгия). Миалгия считается наиболее распространенным болевым проявлением. Пациенты описывают постоянные или периодические боли в различных группах мышц. Такие боли могут сохраняться в течение месяцев после перенесенного COVID-19. Часто пациенты жалуются на общую слабость, утомляемость при физической нагрузке. Распространенной жалобой считается боль в нижней части спины, которая может проявляться острыми эпизодами боли, персистировать и переходить в хроническую форму, усиливаться при долгом сидении или стоянии [11].

Суставная боль (артралгия). Артралгия также широко распространена у постковидных пациентов, сообщаящих о боли в крупных суставах, таких как плечевые, локтевые и коленные, что нередко имитирует симптомы остеоартрита или других ревматических заболеваний. Возможно также обострение имеющихся ревматологических заболеваний [12].

Артралгия способна проявляться как симметрично, так и асимметрично. Боль часто описывается как ноющая, иногда интенсивная, нередко сопровождается утренней скованностью. Как показывают исследования, 30–50% пациентов испытывают боль в суставах в течение нескольких месяцев после выздоровления [13, 14].

Головная боль. У пациентов с ПКС часто имеет место головная боль по типу мигрени и головной боли напряжения. Это может быть связано как с неврологическими, так и с психосоматическими факторами.

Интенсивность головной боли варьируется от легкой до тяжелой, зависит от времени суток и уровня физической активности. Головная боль может сопровождаться усталостью, когнитивными нарушениями, преимущественно внимания и памяти, бессонницей [7].

Факторы риска постковидных болевых синдромов

Вероятность развития болевых синдромов в постковидном периоде повышают определенные факторы:

- тяжесть заболевания. Пациенты, перенесшие тяжелую форму COVID-19, имеют более высокий риск возникновения боли;
- возраст. Пожилые пациенты чаще сообщают о болевом синдроме;
- сопутствующие заболевания. Наличие хронических заболеваний, таких как диабет или заболевания суставов, усугубляет ситуацию.

Диагностика

Диагностика болевого синдрома у пациентов после COVID-19 требует комплексного подхода. Важно учитывать как физические, так и психологические аспекты. Диагностика включает в себя:

- клинический осмотр и сбор анамнеза (оценка характера и интенсивности боли, а также сопутствующих симптомов);
- лабораторные исследования (анализы крови для выявления воспалительных маркеров и других отклонений);
- инструментальные исследования (рентгенография, магнитно-резонансная или компьютерная томография для оценки состояния суставов и мягких тканей);
- психологическую оценку (учитывая высокую степень тревожности среди пациентов, важно анализировать психоэмоциональное состояние с помощью оценочных шкал, например госпитальной шкалы тревоги и депрессии).

Подходы к лечению

Лечение болевого синдрома в рамках ПКС требует комплексного подхода.

Фармакотерапия. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов и анальгетиков помогает в управлении болевыми симптомами. В ряде случаев (при невропатической боли) рекомендуются трициклические антидепрессанты или противосудорожные препараты (габапентиноиды) [15].

Физиотерапия. Физиотерапевтические процедуры, такие как массаж, рефлексотерапия, мануальная терапия и лечебная физкультура, нередко способствуют снижению болевого синдрома и улучшению функционального состояния пациента [16].

Психотерапия. Когнитивно-поведенческая терапия может быть полезна пациентам с психосоматической болью. Психотерапия помогает справиться с тревогой и депрессией, что в свою очередь снижает восприятие боли [17].

Междисциплинарный подход. Важно, чтобы лечение проводилось командой специалистов, включающей, в частности, психотерапевтов и физиотерапевтов. Такой подход позволяет комплексно решить проблемы и повысить качество жизни пациентов.

Обсуждение

Анализ результатов современных мировых исследований показал, что болевой синдром является достаточно распространенной жалобой у пациентов, перенесших НКИ. Ситуация осложняется тем, что различные виды боли могут беспокоить пациентов еще долгое время после перенесенного COVID-19 [10]. Это значительно ухудшает качество жизни пациентов, несмотря на благоприятный исход острого периода НКИ [5]. Такие пациенты нуждаются в более тщательном наблюдении и комплексной реабилитации.

Заключение

Болевой синдром – частое клиническое проявление ПКС, требующее особого внимания и дальнейшего изучения. Понимание механизмов, локализации и факторов риска развития боли позволит разработать эффективные стратегии лечения. Комплексный подход к управлению болевым синдромом может существенно повысить качество жизни пациентов и способствовать их восстановлению после COVID-19. *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397 (10270): 220–232.
- Sudre C.H., Murray V., Varsavsky T., et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat. Med.* 2021; 27: 626–631.
- Гарагашева Е.П., Беленькая В.А., Куцева Т.В. и др. Эпидемиологические аспекты хронической боли. *Научный форум. Сибирь*. 2023; 9 (1): 50–52.
- Камышишкова Л.А., Писанкина Д.С., Паюдис А.Н. и др. Постковидный мышечно-суставной синдром и связь COVID-19 с ревматоидным артритом. *Уральский медицинский журнал*. 2023; 22 (1): 104–110.
- Ciaffi J., Vanni E., Mancarella L., et al. Post-acute COVID-19 joint pain and new onset of rheumatic musculoskeletal diseases: a systematic review. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13 (11): 1850.
- Taquet M., Geddes J.R., Husain M., et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021; 8 (5): 416–427.
- Tana C., Bentivegna E., Cho S.J., et al. Long COVID headache. *J. Headache Pain*. 2022; 23: 93.
- Гуськова О.А., Приленский Б.Ю., Ярославская Е.И., Петелина Т.И. Оценка депрессивной симптоматики у пациентов, перенесших пневмонию COVID-19. *Научный форум. Сибирь*. 2024; 10 (1): 40–42.
- Алимова М.М., Бочкова В.Н. Психологическое здоровье медицинского персонала в стрессовых условиях работы на фоне пандемии COVID-19. *Академический журнал Западной Сибири*. 2021; 17; 1 (90): 25–26.
- Захаров В.В. Постковидный синдром глазами невролога. *Поведенческая неврология*. 2021; 2: 14–22.
- Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324 (6): 603–605.
- Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А. и др. Скелетно-мышечные проявления новой коронавирусной инфекции: фокус на артралгии и миалгии. *Клиницист*. 2021; 15 (1–4): К650.
- Каратеев А.Е., Амирджанова В.Н., Насонов Е.Л. и др. Постковидный синдром: в центре внимания скелетно-мышечная боль. *Научно-практическая ревматология*. 2021; 59 (3): 255–262.
- Каратеев А.Е., Лила А.М., Алексеева Л.И. Хроническая скелетно-мышечная боль, ассоциированная с перенесенной инфекцией SARS-CoV-2. *Доктор.Ру*. 2021; 20 (7): 7–11.
- Yan Z., Yang M., Lai C.L. Long COVID-19 syndrome: a comprehensive review of its effect on various organ systems and recommendation on rehabilitation plans. *Biomedicine*. 2021; 9 (8): 966.
- Шавловская О.А., Бокова И.А., Шавловский Н.И. Постковидный болевой синдром: обзор международных наблюдений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022; 14 (2): 91–97.
- Ахмеджанова Л.Т., Остроумова Т.М., Солоха О.А. Ведение пациентов с болевыми синдромами на фоне COVID-19. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021; 13 (5): 96–101.

Pain Syndromes in Patients Who Have Had a New Coronavirus Infection

M.V. Deeva^{1,2}, E.R. Agaeva¹, O.A. Kicherova, PhD¹, L.I. Reykhert, PhD, Prof.¹, M.A. Akhmetyanov^{1,3}

¹ Tyumen State Medical University

² Medical Unit 'Neftyaniy'

³ Tyumen Cardiology Research Center

Contact person: Marina V. Deeva, Bolba_marina@mail.ru

This article discusses the spectrum of pain syndromes in the post-COVID period in patients who have had a new coronavirus infection, their mechanisms, risk factors, as well as approaches to treatment and rehabilitation.

Keywords: post-COVID syndrome, pain syndromes, headache, new coronavirus infection, cerebrovascular insufficiency



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.youtube.com/umedportal>



¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Клинический случай пациента школьного возраста с заболеванием спектра синдрома Ретта и делецией в гене MECР2

Г.Г. Торопина¹, Д.С. Ражева^{1,2}, И.Ю. Ожегова¹, В.Б. Идамжапов¹, М.Ю. Кузина¹, С.Е. Ковалева¹, И.С. Преображенская¹

Адрес для переписки: Ирина Сергеевна Преображенская, preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru

Для цитирования: Торопина Г.Г., Ражева Д.С., Ожегова И.Ю. и др. Клинический случай пациента школьного возраста с заболеванием спектра синдрома Ретта и делецией в гене MECР2. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (40): 56–63.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-40-56-63

Синдром Ретта – наиболее частая генетическая причина нарушения развития и интеллекта у лиц женского пола. Основные клинические проявления синдрома Ретта – потеря когнитивных и моторных навыков после периода нормального развития, замедление прироста окружности головы, стереотипные движения рук, аномалии походки. У 60–80% пациентов развиваются эпилептические приступы. Значительная вариабельность фенотипа синдрома Ретта обусловлена как локализацией (MECP2, CDKL5 и FOXP1) и характером генетической патологии (точечная мутация, дупликация, делеция), так и независимой инактивацией X-хромосомы. В статье представлен клинический случай с атипичным течением заболевания.

Ключевые слова: синдром Ретта, судороги, нарушение походки, регресс в развитии

Введение

Синдром Ретта (CP) – тяжело протекающее генетическое заболевание, для которого характерно поражение центральной нервной системы. Встречается почти исключительно у девочек с частотой 1 случай на 10 000–20 000 лиц женского пола [1]. Заболевание названо в честь венского педиатра Андреаса Ретта, в 1960 г. описавшего двух девочек, ожидавших приема в клинику. Внимание врача привлекли одинаковое выражение их лиц и идентичные стереотипные движения в руках по типу моющих. При обследовании у обеих пациенток оказался схожий анамнез: нормальное раннее развитие с последующим регрессом и появлением бесцельных движений в руках. В дальнейшем Ретт выявил еще несколько похожих клинических случаев и предположил, что они могут быть связаны с гиперомониемией [2]. Удивительно, но опубликованное описание клинических случаев не вызвало широкого интереса, и лишь спустя 17 лет синдром Ретта был признан медицинским сообществом благодаря английской публикации шведского врача Бенгта Харберга, который проанализировал 35 случаев заболевания и предложил эпоним для его названия [3]. В 1999 г. была установлена связь CP с мутацией гена MECР2 (methyl-CpG-binding protein 2) – регулятора транскрипции methyl-CpG-связывающего белка 2 на X-хромосоме [4]. Затем были идентифицированы другие мутации, ассоциированные с CP – гена CDKL5 (X-linked cyclin-dependent kinase-like 5) и гена FOXP1 (forkhead box G1) [5].

В классическом варианте заболевание дебютирует после периода нормального развития ребенка. С 2–4 месяцев жизни может отмечаться замедление прироста окружности головы, что служит важным критерием диагностики (задержка внутриутробного развития и микроцефалия при рождении относятся к критериям, исключающим типичный CP). На втором полугодии жизни ребенка происходит регресс в психомоторном развитии, утрачивается способность целенаправленных движений в руках. В период от года до трех лет присоединяются симптомы аутистического поведения. Речь, если начинала формироваться, полностью утрачивается, возникает умственная отсталость, появляются стереотипные движения рук, нарушается походка, обнаруживается расстройство движений по типу дистонии, хореоатетоза, атаксии и миоклонуса, а также развиваются нарушения дыхания: чередование эпизодов гипервентиляции и апноэ. Имеют место характерные стереотипии рук: моющие движения, потирание, заламывание, вращение, хлопанье в ладоши, держание рук во рту. Пациентам свойственна общая заторможенность. Выражение лица безучастное, взгляд пристальный или в одну точку, возможны насильственный смех и приступы импульсивного поведения. Затем следует период стабилизации состояния или частичного восстановления утраченных функций: аутистические черты и общее беспокойство пациентов уменьшаются, улучшается сон.



Эпилептические припадки развиваются у 60–80% больных, чаще в возрасте 5–15 лет, с пиком развития в 7–12 лет [6, 7]. Относительно типа припадков данные разнятся. Зарубежные авторы указывают на преимущественно фокальные и билатеральные тонико-клонические приступы, в том числе фебрильные в раннем возрасте [7]. По данным отечественных авторов, чаще наблюдаются эпилептический миоклонус и абсансы [3]. Припадки часто фармакорезистентны. На поздней стадии заболевания, обычно в пубертатном периоде, ухудшается двигательный статус пациентов, развиваются и нарастают спастические парезы, дистония, не исключен паркинсонизм. Нарастание выраженности двигательных расстройств приводит к формированию ортопедических деформаций по типу сколиоза или кифосколиоза, стопы «балерины». В конечном итоге пациенты перестают самостоятельно передвигаться и имеют склонность к кахексии [3, 7].

Такая картина заболевания характерна для типичного СР, однако описаны и атипичные случаи с более ранним или поздним дебютом заболевания, более мягким фенотипом, легким интеллектуальным дефицитом, относительной сохранностью речевой функции, минимальными двигательными нарушениями или, напротив, с более выраженной клинической симптоматикой и дебютом эпилепсии до одного года [5, 8].

С классической формой СР ассоциируются преимущественно патогенные варианты гена МЕСР2, возникающие *de novo*. Эту мутацию выявляют более чем в 95% случаев типичного СР. При атипичном СР она также встречается, но в меньшей пропорции – у 75% пациентов [9]. МЕСР2 экспрессируется во всех тканях, но особенно обильно в нейронах головного мозга. Уровень МЕСР2 повышается во время созревания нейронов и синаптогенеза, достигая пика в постмиграционной фазе. Предполагается, что МЕСР2 оказывает модулирующее влияние на активность и пластичность нейронов во время их созревания; изменение

строения МЕСР2 приводит к повреждению этого процесса, нарушению функции прежде всего лобных отделов мозга и, как следствие, деафферентации иерархически ниже стоящих отделов коры и подкорковых структур [3]. Мутация МЕСР2 описана не только при СР. Так, аналогичный дефект выявляется у пациентов с расстройством аутистического спектра, при изолированной умственной отсталости, детской шизофрении, системной красной волчанке [3, 10].

Спектр мутаций МЕСР2 включает точечные вставки, дупликации, делеции разного размера. Из всего разнообразия выделяют восемь основных точечных мутаций (типа миссенс- и нонсенс-мутаций), которые составляют примерно 70% всех встречающихся при СР (следует отметить, что крупные делеции наблюдаются только в 5% случаев). Статус мутации МЕСР2 определяет тяжесть заболевания. Наиболее тяжелые клинические проявления описаны у пациентов с крупными делециями. Тем не менее у пациентов с одинаковой мутацией фенотип, как правило, сильно варьирует, что обусловлено различиями в инактивации X-хромосомы и возможной мутацией второго гена, модифицирующего проявления МЕСР2 [10]. X-сцепленная мутация МЕСР2 предполагает высокую эмбриональную смертность среди мальчиков. Тем не менее единичные младенцы мужского пола рождаются жизнеспособными и могут иметь широкий диапазон расстройств – от тяжелой неонатальной энцефалопатии с ранней смертью в младенчестве до менее тяжелого нейропсихиатрического фенотипа СР [11]. Мутации CDKL5 и FOXP1 в большей степени связаны с атипичным СР или фенотипом, похожим на СР. Общность фенотипических проявлений при мутациях разных генов образует так называемый спектр СР [9]. Ген CDKL5 принимает непосредственное участие в создании белка, необходимого для развития нейрональных связей. Он широко экспрессируется в тканях организма, но преимущественно в головном мозге

Таблица 1. Диагностические критерии синдрома Ретта, 2010 г. [5]

Критерий	Признак
Обязательные критерии для типичной и атипичной формы	1. Замедление прироста окружности головы в постнатальном периоде 2. Период стабилизации или восстановления после периода регресса
Основные критерии	1. Частичная или полная потеря навыков целенаправленной работы руками 2. Частичная или полная потеря приобретенной речи 3. Нарушение походки: диспраксия или полная невозможность самостоятельной ходьбы 4. Стереотипные движения рук (сжимающие, похлопывающие, моющие, потирания, облизывание рук)
Поддерживающие критерии	1. Нарушения дыхания во время бодрствования 2. Бруксизм во время бодрствования 3. Нарушение паттернов сна 4. Аномальный мышечный тонус 5. Периферические вазомоторные нарушения 6. Сколиоз/кифоз 7. Задержка роста 8. Маленькие холодные руки и ноги 9. Немотивированные приступы смеха/крика 10. Снижение реакции на боль 11. Интенсивное «зрительное общение» (пристальный взгляд)
Критерии исключения для классического (типичного) варианта синдрома Ретта	1. Пери- или постнатальное поражение нервной системы, нейрометаболическое заболевание, инфекционное поражение нервной системы 2. Патология психомоторного развития в первые шесть месяцев жизни



Таблица 2. Характеристики ЭЭГ в соответствии с фазами течения типичной формы синдрома Ретта

Фаза	Клинические проявления	Электроэнцефалографические характеристики
I. Фаза раннего начала (6–12 месяцев)	Потеря приобретенных двигательных и языковых навыков и целенаправленных движений рук	Норма или замедление затылочных ритмов
II. Быстрая деструктивная фаза (1–3 года)	Спектр расстройств аутизма, умственная отсталость, стереотипии рук, аномальная походка, двигательная дисфункция, дыхательные паттерны	Роландические интериктальные эпилептиформные разряды (обычно при засыпании), нарушения архитектуры сна со слабыми или отсутствующими сонными веретенами
III. Фаза стабилизации (2–10 лет)	Улучшение поведения, зрительного контакта и функции рук	Аномальный фон с замедлением затылочных ритмов; отсутствие паттернов сна; двусторонние синхронные вспышки псевдопериодических дельта-волн и генерализованных ритмических спайков во сне
IV. Фаза позднего ухудшения моторики (более 10 лет)	Спастические парезы, дистония, сколиоз, утрата способности самостоятельно передвигаться	Аномальный медленный фон в бодрствовании и во сне; центральные и/или вертексные тета-волны (4–6 Гц); интериктальные эпилептиформные разряды (мультифокальные спайки или острые волны во время бодрствования и генерализованные комплексы медленных комплексов пик-волна во время сна)

в перинатальном и раннем постнатальном периодах. Мутация CDKL5 ассоциируется с ранней энцефалопатией и ранним дебютом эпилепсии рефрактерного течения [12]. Ген FOXP1 относится к семейству транскрипционных факторов, также играющих роль в развитии мозга. При мутациях FOXP1 описаны такие нарушения, как постнатальная микроцефалия, нарушения формирования корковых извилин, микропахигирия, задержка миелинизации, гиперкинезы, эпилептические припадки [13]. Таким образом, мутации MECP2, CDKL5 и FOXP1 могут наблюдаться не только при СР и не могут служить необходимым или достаточным критерием его диагностики. Диагноз СР устанавливают на основании фенотипа пациента с учетом критериев, представленных в табл. 1. Для постановки диагноза типичной формы СР требуется выполнение всех основных критериев и всех критериев исключения, для атипичной – выполнение двух из четырех основных критериев и пяти из 11 поддерживающих [5]. Термин «заболевание спектра синдрома Ретта» или «Ретт-подобный синдром» используется для описания заболевания, фенотипически сходного с СР, но не удовлетворяющего критериям его типичной или атипичной формы [7]. В соответствии с клиническими проявлениями, в разные фазы заболевания меняется картина электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Последовательность

изменений ЭЭГ при типичной форме, ассоциированной с мутацией MECP2, представлена в табл. 2. На ранних этапах ЭЭГ может быть нормальной. Во второй фазе появляются центротемпоральные спайки, указывающие на вовлечение моторной коры и коррелирующие с началом двигательных расстройств. В третьей фазе нарушается ЭЭГ-картина сна, регистрируются билатерально-синхронные вспышки псевдопериодических дельта-волн и генерализованные ритмические разряды спайков. В четвертой фазе наблюдаются выраженное замедление ЭЭГ, мультифокальные эпилептические разряды и генерализованная медленная спайк-волновая активность во сне. При атипичном СР эпилептические разряды могут регистрироваться уже в первой фазе, во второй фазе формируется паттерн модифицированной гипсаритмии с очень медленными дельта-волнами и мультифокальными или фокальными спайками. На поздних стадиях картина схожа с типичным СР [7, 14].

Клинический случай

Девочка с делецией в 4-м экзоне гена MECP2 находилась под наблюдением в Сеченовском центре материнства и детства с семи до десяти лет. Ребенок от здоровых родителей, неродственного брака, второй беременности (сибс здоров), протекавшей на фоне постоянной угрозы прерывания, железодефицитной анемии с первого триместра, уреоплазмоза в третьем триместре беременности. Родилась самостоятельно в срок. Вес при рождении – 3850 г, рост – 55 см, оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Выписана домой на четвертые сутки. Моторное развитие с темповой задержкой: голову удерживала с 3,5 месяца, переворачивалась самостоятельно со спины на живот с 8,5 месяца, начала сидеть с восьми месяцев, ходить в 1 год 7 месяцев. С инициацией самостоятельной ходьбы диагностирована атаксия. Речевое развитие также с задержкой – появление первых слов в 2,5 года. Тогда же ребенку установлен диагноз «детский церебральный паралич». Проходила курсы реабилитации по неврологическому профилю с умеренной положительной динамикой. Однако сохранялись шаткость походки, нарушения мелкой моторики, отставала в психическом и речевом развитии. Впервые в клинику поступила в возрасте семи лет по поводу пароксизмальных состояний, которые появились через неделю после перенесенного острого инфекционного заболевания. Приступы возникали в основном в утренние часы, после пробуждения, протекали в виде заведения глазных яблок вверх, миоклоний век, затрудненного дыхания и сглатывающих движений длительностью до 20 секунд, иногда сериями по два-три. В статусе на момент поступления: окружность головы – 53 см (норма – 50–52,5 см), диффузная мышечная гипотония, высокие сухожильные рефлексы с нижних конечностей, патологический рефлекс Бабинского с двух сторон, мозжечковая атаксия при ходьбе, интенция и дисметрия в руках.



Нейропсихологический статус в возрасте семи лет: понимает обращенную речь на бытовом уровне, экспрессивная речь заключается в десяти словах, знает основных животных, части тела, цвета. Навыки опрятности сформированы, самостоятельно ест, одевается и раздевается. Любит рассматривать цветы и раскрашивать картинки. Выделяет близких и врача, улыбается им, проявляет бесцельное любопытство, часто заглядывает в ординаторскую, любит гулять, с детьми не общается. На просьбы врача выполнить задание закрывает лицо, складывает руки вместе, перебирает пальцами, инструкции выполняет по подражанию. По тесту Векслера уровень интеллектуального развития (IQ) общий – 44, вербальный – 51, невербальный – 48 баллов, что соответствует умственному дефекту умеренной степени выраженности.

В лабораторных анализах и при ультразвуковом обследовании отклонений от нормы не обнаружено. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга показала уменьшение объема мозжечка (рис. 1). При ЭЭГ-мониторинге основная активность по частотным характеристикам соответствовала возрасту. Сон модулирован по стадиям, физиологические паттерны сна интактны. Во сне зарегистрированы единичные комплексы «острая волна – медленная волна» в левой центрально-височной области с индексом менее 1%. Рабочий диагноз: эпилепсия неуточненной этиологии, вероятно генетическая.

Через два-три месяца после дебюта приступы стали серийными – до 15 подряд, сопровождались снижением мышечного тонуса – подкашивались ноги, повисала голова, иногда случались падения. Применялась противосудорожная терапия: левитирацетам – без эффекта, вальпроевая кислота купировала приступы на шесть недель, затем они возобновились с прежней частотой. На фоне приема карбамазепина кратковременно сократились частота и длительность приступов. Характер приступов изменился – они стали протекать по типу остановки двигательной активности на несколько секунд.

В возрасте восьми лет приступы с резкой потерей мышечного тонуса до 15 секунд стали провоцироваться неожиданным звуковым или тактильным раздражителем с заведением глазных яблок вверх. Нейропсихологический статус и поведение существенно не изменились.

ЭЭГ-мониторинг в этом возрасте демонстрировал устойчивый альфа-ритм 8–9 Гц амплитудой 50 мкВ в сочетании с частыми затылочными медленными волнами юности. В центральных отделах мю-ритм до 70 мкВ. В левой и правой гемисфере в задневисочной области одиночные и сгруппированные острые волны и комплексы «острая волна – медленная волна» до 100 мкВ с индексом 5–10% в бодрствовании и до 30% во сне. Физиологические паттерны сна оставались сохраненными.

Повторная МРТ головного мозга с контрастным усилением не выявила участков накопления контрастного вещества, сохранялись ранее обнаруженные изменения.

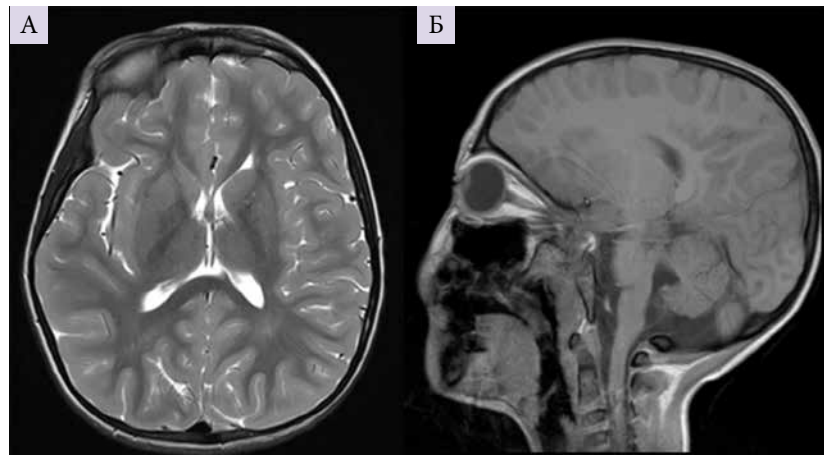


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма пациентки в возрасте семи лет: аксиальное изображение в режиме T2 (А), сагиттальное изображение в режиме T1, на котором выявляется уменьшение объема мозжечка (Б)

Проведено исследование ликвора: цитоз – 1/3, лимфоциты – 1, белок – 0,4 г/л. При анализе олигоклональных антител в ликворе и крови обнаружен 1-й тип синтеза. Соотношение глюкозы ликвора и глюкозы крови – 0,68 (норма > 0,45).

После замены карбамазепина ламотриджином добавился новый тип приступов: при утреннем пробуждении наблюдались серийные замирания с тоническим сгибанием правой руки и движениями в ней по типу перебирания пальцами, сохранялись также приступы с потерей мышечного тонуса.

В схему терапии был введен клобазам, на фоне которого приступы утратили серийность. На ЭЭГ сохранилась региональная эпилептиформная активность.

В возрасте 9 лет 6 месяцев появилась сонливость, снизилась двигательная активность и инициативность: предпочитала лежать в постели или безучастно сидеть, практически перестала интересоваться картинками и рисовать. В остальном существенного регресса не отмечалось.

На ЭЭГ наблюдалась отрицательная динамика: основная активность стала дезорганизованной, альфа-ритм не выражен, преобладали колебания тета-диапазона, участились эпилептические разряды в центральных областях билатерально (рис. 2). Во время исследования зарегистрирован привычный приступ из положения сидя: внезапно повисла голова, откинулась на постель, глаза закатили вверх, через 15 секунд тонус восстановился, повернула голову, несколько раз открывала рот, затем улыбалась. Проверить уровень сознания не представлялось возможным из-за отсутствия контакта с пациенткой. На ЭЭГ в момент приступа двигательные артефакты, центральные эпилептические разряды прекратились и возобновились через 20 секунд, что было расценено как иктальные проявления.

Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном с положительным эффектом в виде восстановления двигательной активности ребенка, но без эффекта в отношении приступов.



В возрасте 9 лет 10 месяцев отмечался эпизод стремительного ухудшения состояния в течение шести суток: перестала самостоятельно ходить, затем садиться и сидеть, усилилась сонливость, резко снизился аппетит. Приступы продолжались с прежней частотой 5–10 в сутки, их характер не изменился. При повторном обследовании по месту жительства изменений в клиническом и биохимическом анализах крови не выявлено. Тандемная масс-спектрометрия (ТМС) не показала аминокислотопатий, органических ацидурий, нарушений бета-окисления жирных кислот. При выполнении газовой хроматографии мочи органических ацидурий не обнаружено. Однократно отмечалось повышение уровня аммиака в крови до 152,6 мкмоль/л (норма до 80 мкмоль/л) и лактата до 4,8 ммоль/л (норма до 2,0 ммоль/л). При повторных исследованиях кислотно-щелочной статус (КЩС) и уровень аммиака крови были в норме.

На ЭЭГ описано замедление базовой активности до тета-диапазона и частые разряды генерализованных комплексов «острая волна – медленная волна» высокой амплитуды. Повторная МРТ головного мозга без отрицательной динамики.

Получены результаты генетического обследования с полным секвенированием экзона: выявлена ранее не описанная мутация в 49-м экзоне гена TRIO (chr5:14449270A > G), приводящая к замене аминокислоты в 2596-й позиции белка (с.7786A > G/p.

Thr2596Ala, NM_007118.3), которая может наблюдаться преимущественно в статусе *de novo* у пациентов с аутосомно-доминантным нарушением интеллектуального развития, тип 63, с макроцефалией (OMIM: 618825) и аутосомно-доминантным нарушением интеллектуального развития, тип 44, с микроцефалией (OMIM: 617061).

Проводились инфузии глюкозо-солевых растворов, левокарнитина, получала внутрь рибофлавин, преднизолон, клобазам был отменен. На этом фоне зарегистрировано учащение эпилептических приступов того же характера до 20–25 в сутки. При введении топирамата в приступах появился аксиальный тонический компонент – поднимала плечи и прижимала обе руки к туловищу. На фоне применения комбинации вальпроевой кислоты с леветирацетамом, топираматом и перампанелом приступы прекратились на две недели, уровень бодрствования полностью восстановился через 6–8 суток, однако девочка перестала вставать, ходить, самостоятельно принимать пищу, утратила навыки опрятности и элементарных целенаправленных движений. Атонические рефлексорные приступы возобновились через две недели с частотой до 15 в сутки.

Через месяц отмечалось повторное ухудшение состояния. Ребенок поступил в реанимационное отделение Сеченовского центра материнства и детства в состоянии сопора (9 баллов по педиатрической шкале комы Глазго). Наблюдалась диффузная мышечная атония, голову не удерживала, эпизодически вздрагивала, тазовые органы не контролировала. При нормотермии на компьютерной томограмме органов грудной клетки обнаружены признаки правосторонней сегментарной пневмонии. Клинический и биохимический анализы крови, КЩС, лактат, аммиак, ТМС крови и органические кислоты в моче в норме. МРТ головного мозга: картина минимального расширения внутренних ликворных пространств, изолированная гипоплазия каудальных отделов червя, заднемедиальных отделов обеих гемисфер мозжечка с умеренным расширением субарахноидального пространства заднечерепной ямки и широким сообщением с полостью четвертого желудочка. Патологических изменений МР-сигнала от вещества головного мозга не выявлено (рис. 3).

ЭЭГ-мониторинг проведен на второй день поступления в стационар в состоянии оглушения: большую часть времени регистрировались мультифокальные эпилептические разряды на фоне значительно замедленной базовой активности довольно высокой амплитуды с акцентом в передних отделах (рис. 4А). В состоянии, поведенчески похожем на глубокий сон, появлялись периоды неполного угнетения длительностью 1–3 секунды, далее следовало несколько эпизодов ритмичных разрядов высокой амплитуды с периодом 4 секунды, последний эпизод был самым длительным – около 6 минут (рис. 4Б). Затем ритмичные разряды стали смешиваться с неритмичными дельта-волнами, и восстанавливалась картина мультифокальных разрядов. Проводимая терапия: инфузии глюкозо-солевых растворов, дексаметазон, цефтриаксон, левокарнитин.

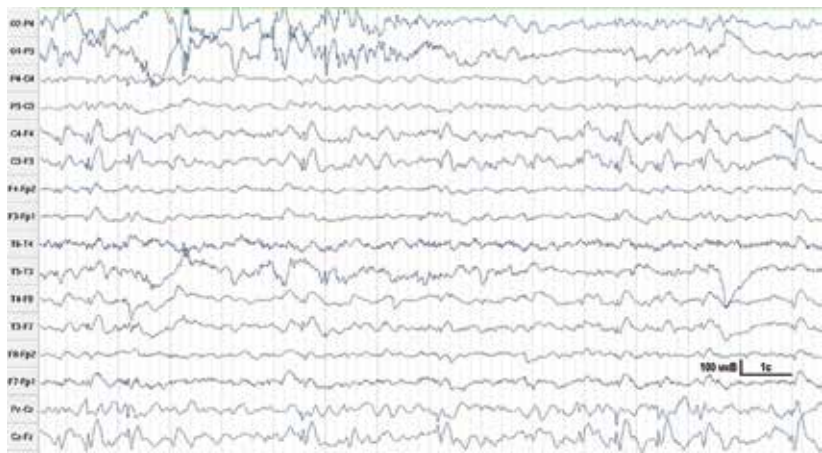


Рис. 2. ЭЭГ пациентки в 9,5 года: базовая активность дезорганизована, преобладают тета-волны. В центральных отделах частые разряды комплексов «спайк – волна», максимально выраженные в отведениях C3, Cz, C4

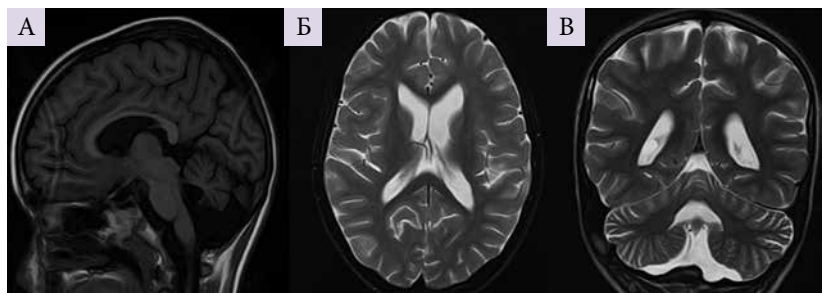


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма пациентки в возрасте десяти лет в режиме T1 (А) и T2 (Б, В)



Получала также парентеральное питание, внутрь убидекаренон, рибофлавин. Отменена вальпроевая кислота, увеличена доза перампанаела и леветирacetама. На фоне терапии на седьмые сутки стала открывать глаза и активнее реагировать на внешние стимулы. В течение последующих двух недель смогла садиться и ходить с поддержкой вдоль кровати, однако полностью отсутствовал пищевой интерес, не жевала, питание получала через назогастральный зонд. В положении сидя отмечались выраженная туловищная атаксия и короткие атонические эпизоды по типу кивания головой. В неврологическом статусе к ранее выявляемой симптоматике добавился расторможенный хватательный рефлекс. В когнитивной и речевой сфере наблюдался более выраженный регресс: не узнавала и не дифференцировала родных, абсолютно не понимала обращенную к ней речь и жесты, собственная речь полностью отсутствовала, могла издавать только звуки, не выполняла никаких инструкций, в том числе по подражанию, с игрушкой производила стереотипные манипуляции (стучала, ковыряла, ломала). Кроме того, появились множественные двигательные стереотипии в руках – размахивала руками, трясла кистями, складывала и перебирала пальцами. Продолжались приступы потери мышечного тонуса с заведением глаз вверх и автоматизмами по типу жевания длительностью до одной минуты, которые провоцировались резким звуком или тактильным стимулом с частотой до шести в сутки. Кроме того, впервые зафиксированы билатеральные тонико-клонические приступы, всего пять, два из них спровоцированы установкой гастростомы и пропуском антиконвульсантов.

ЭЭГ на этом этапе: грубое замедление, основная активность представлена квазиритмичными дельта-волнами 1,2–1,6 Гц амплитудой до 450 мкВ, которые преобладали в передних отделах и комбинировались со спайками и острыми волнами, формируя комплексы «спайк – волна» и «острая – медленная волна» разной степени выраженности. Картина соответствовала паттерну псевдопериодических генерализованных разрядов (рис. 5). Сон отличался от бодрствования усилением разрядов эпилептических комплексов и появлением после части разрядов периодов угнетения длительностью 1–3 секунды. Физиологические паттерны сна отсутствовали. Во время записи отмечались единичные вздрагивания, которые не совпадали с эпилептическими разрядами.

Получены результаты полногеномного ДНК-секвенирования: обнаружена гетерозиготная делеция сегмента хромосомы X с координатами 154030384–154030612, соответствующая делеции 228 нуклеотидов в 4-м экзоне гена MECP2, приводящая к сдвигу рамки считывания, начиная с 406-го кодона (c.1217_1445del / p.Gln406Profs*30, NM_004992.4). Данная мутация описана у пациенток женского пола с вариабельным течением CP (OMIM: 312750) и в ряде случаев ассоциирована с фармакорезистентной эпилепсией. Делеция подтверждена путем определения протяженных делеций в 4-м экзоне гена MECP2 протяженностью 206 п.н. (NCB136/hg18: chrX:152948980–152949186).

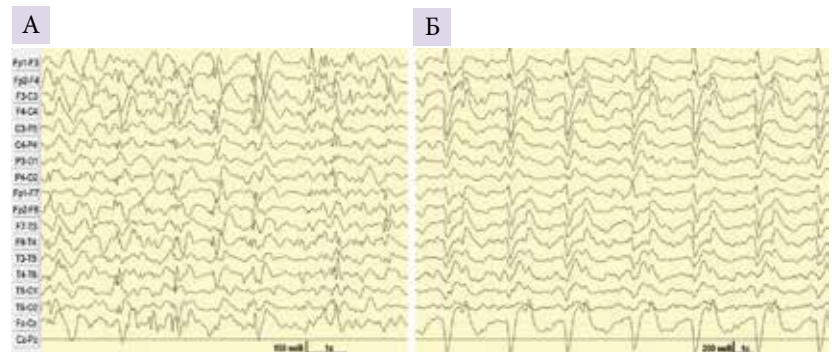


Рис. 4. ЭЭГ пациентки в состоянии оглушения: А – в начале записи слабая двигательная активность в руках, на ЭЭГ с обычной разверткой (30 мм = 1 с) мультифокальные эпилептические разряды на фоне замедленной базовой активности; Б – в состоянии без движений (поведенчески глубокий сон), на ЭЭГ (развертка 15 мм = 1 с) эпизоды ритмичных генерализованных разрядов с периодом 4 с и амплитудой до 700 мкВ с максимумом в передних отделах

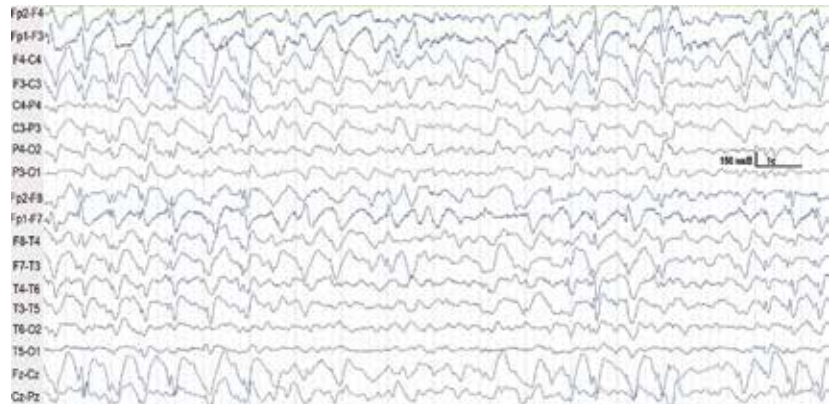


Рис. 5. ЭЭГ пациентки в возрасте десяти лет после выхода из сопорозного состояния. Запись в состоянии бодрствования в положении сидя на кровати со сложенными по-турецки ногами. Псевдопериодические генерализованные разряды высокой амплитуды с лобным преобладанием

Таким образом, окончательный диагноз был сформулирован следующим образом: заболевание спектра синдрома Ретта, тяжелое течение, стадия позднего ухудшения, генетическая эпилепсия, фармакорезистентное течение.

Обсуждение

Диагностика атипичных форм CP может вызывать значительные затруднения, что демонстрирует представленный случай. До поступления в клинику девочка наблюдалась с диагнозом «детский церебральный паралич», установленным на основании отягощенного перинатального анамнеза, задержки темпов становления моторных навыков на первом году жизни, доминирования в клинической картине двигательных и когнитивных нарушений, а также отсутствия прогрессирующего течения заболевания в течение первых семи лет жизни. С учетом характера двигательного дефекта и данных МРТ был проведен дифференциальный диагноз с непрогрессирующими наследственными атаксиями хронического течения,



которые были исключены после генетических консультаций и исследований крови и мочи.

Инфекционное заболевание, которое пациентка перенесла в семилетнем возрасте перед дебютом эпилептических приступов, дало основание провести обследование на предмет дизиммунной природы пароксизмов, что также не подтвердилось.

Сочетание когнитивного дефицита, атаксии и фармакорезистентного течения эпилепсии в отсутствие структурной эпилептогенной патологии на МРТ вызвало подозрение на синдром дефицита переносчика глюкозы 1-го типа GLUT1. Тем не менее отсутствие микрокрании, билатеральных тонико-клонических и классических миоклонических приступов, а также флюктуации симптоматики в течение дня вызывали сомнение в предполагаемом диагнозе. В конечном итоге он также был исключен путем анализа соотношения уровня глюкозы крови и ликвора.

Дальнейшее течение заболевания характеризовалось появлением эпизодов снижения уровня бодрствования и угнетения сознания до состояния сопора. Определенный эффект интенсивной метаболической терапии этих эпизодов позволил предположить наследственную болезнь обмена веществ. Однако неоднократные исследования крови методом ТМС на предмет аминокислотопатии, аминокислотурии и нарушения бета-окисления жирных кислот, а также мочи на содержание органических кислот не подтвердили и этот диагноз.

В ходе параллельных генетических обследований у ребенка были выявлены две мутации:

- 1) мутация в 49-м экзоне гена TRIO, ассоциированная с аутосомно-доминантным нарушением интеллектуального развития;
- 2) делеция 4-го экзона гена MECP2, ассоциированная с СР.

Последняя находка оказалась неожиданной, поскольку мутация не соответствовала клиническому фенотипу пациентки. У девочки отсутствовали обязательные критерии СР и имелись исключаяющие его признаки. Так, отсутствовал период первоначального нормального развития (с рождения развивалась с задержкой), темпы прироста окружности головы соответствовали нормативным значениям, а специфичные для СР стереотипные движения рук стали заметны лишь в возрасте десяти лет.

Первое ухудшение состояния у девочки было связано с развитием пароксизмальных состояний, классифицировать которые также оказалось непросто. Клинические проявления первых приступов могли соответствовать сложным абсансам, что не противоречит данным отечественных исследователей, отмечающих преимущественно миоклонический и абсансный типы припадков в серии наблюдаемых больных с СР [3]. Однако многочисленные исследования ЭЭГ ни разу не выявили паттерн абсанса, даже в периоды серийных ежедневных приступов. В дальнейшем главным иктальным проявлением приступов стал атонический компонент. Известно, что атонические приступы чаще наблюдаются у пациентов с диффузной или мультифокальной

церебральной патологией. Аксиальная билатеральная атония обычно характерна для генерализованных однофазных припадков и генерализованных эпилептических синдромов. Такому предположению не противоречила иктальная ЭЭГ нашей пациентки, демонстрировавшая исчезновение двусторонних интериктальных разрядов в роландической области на период атонии, а также чувствительность приступов к неожиданным тактильным и звуковым стимулам по типу гиперэксцелесических пароксизмов. Генерализованные эпилептические припадки с гиперэксцелесией (стартл-припадки) типичны для пациентов с задержкой умственного и моторного развития, в рамках прогрессирующей энцефалопатий и генетической патологии [15]. С этой точки зрения характер эпилептического синдрома вполне соответствует поставленному диагнозу. Правда, есть одна особенность – позднее присоединение генерализованных тонико-клонических припадков. Тем не менее нельзя полностью исключить фокальный тип приступов, учитывая наличие в клинической картине алиментарных автоматизмов и пароксизмов с асимметричным тоническим компонентом. ЭЭГ при таких приступах может не демонстрировать четкого иктального паттерна. Кроме того, нет полной уверенности, что по крайней мере часть пароксизмальных состояний имела неэпилептический генез. Согласно результатам проведенных ранее исследований, у пациентов с СР нередко поведенческие и подкорковые нарушения ошибочно принимают за эпилептические приступы, в том числе стереотипии, нарушения дыхания с цианозом, окулогирные кризы, эпизоды моргания или оральной дискинезии, приступы смеха, дистонические или атонические атаки [14]. Наиболее впечатляющей особенностью случая является нетипичное фазовое течение. После начального длительного периода достаточно стабильного состояния следовала быстро прогрессирующая деструктивная фаза, переходившая фактически в позднюю стадию заболевания. Резкое ухудшение состояния выражалось преимущественно в когнитивном регрессе и утрате жизненно важных навыков, тогда как двигательная сфера не демонстрировала характерного для СР нарастания моторного дефекта, спастических парезов и ортопедических изменений. В то же время ЭЭГ демонстрировала типичную последовательность изменений от роландических спайков до псевдопериодических разрядов, быстро нараставших в течение нескольких месяцев. Такое стремительное ухудшение, возможно, в определенной степени связано со статусом мутации MECP2: у девочки выявлена достаточно крупная делеция, что нечасто встречается при СР. Однако это не объясняет длительный начальный период относительно благополучного состояния.

Вызывает также интерес эффективность метаболической терапии, что можно объяснить описанной в литературе вторичной митохондриальной недостаточностью у пациентов с СР [16, 17]. Установлено, что MECP2 прямо или косвенно регулирует



экспрессию нескольких ядерных генов, кодирующих митохондриальные факторы [18]. В пользу этого предположения говорит связь эпизодов ухудшения с соматическим стрессом: развитие эпилептических припадков совпало с инфекционным заболеванием, а последнее ухудшение – с правосторонней сегментарной пневмонией. К тому же во время такого эпизода обнаружено повышение лактата крови, хотя и однократно.

Заключение

Представленный случай демонстрирует новые фенотипические особенности мутации MECP2. Наличие в симптомокомплексе лишь некоторых черт типичного CP в отсутствие характерного течения дает основание классифицировать его как заболевание спектра CP. В таких ситуациях корректный диагноз требует настойчивого диагностического поиска и многочисленных исследований, включая генетические. *

Литература

- Hagberg B., Hanefeld F., Percy A., Skjeldal O. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. Comments to Rett Syndrome Clinical Criteria Consensus Panel Satellite to European Paediatric Neurology Society Meeting, Baden Baden, Germany, 11 September 2001. Eur. J. Paediatr. Neurol. 2002; 6 (5): 293–297.
- Rett A. On a unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood. Wien. Med. Wochenschr. 1966; 116 (37): 723–726.
- Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: Арт Сервис Лтд, 2011.
- Amir R.E., Van den Veyver I.B., Wan M., et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. Nat. Genet. 1999; 23 (2): 185–188.
- Neul J.L., Kaufmann W.E., Glaze D.G., et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. Ann. Neurol. 2010; 68 (6): 944–950.
- Krajnc N. Management of epilepsy in patients with Rett syndrome: perspectives and considerations. Ther. Clin. Risk Manag. 2015; 11: 925–932.
- Spagnoli C., Fusco C., Pisani F. Rett syndrome spectrum in monogenic developmental-epileptic encephalopathies and epilepsies: a review. Genes (Basel). 2021; 12 (8): 1157.
- Малинина Е.В., Забозлаева И.В. Синдром Ретта: трудности диагностики (клинико-психопатологические аспекты). Русский журнал детской неврологии. 2016; XI (11).
- Vilvarajan S., McDonald M., Douglas L., et al. Multidisciplinary management of Rett syndrome: twenty years' experience. Genes (Basel). 2023; 14 (8): 1607.
- Kyle S.M., Vashi N., Justice M.J. Rett syndrome: a neurological disorder with metabolic components. Open Biol. 2018; 8 (2): 170216.
- Neul J.L., Benke T.A., Marsh E.D., et al. The array of clinical phenotypes of males with mutations in Methyl-CpG binding protein 2. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 2019; 180 (1): 55–67.
- Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю., Чадаев В.А. Генетическая эпилепсия, вызванная мутацией в гене CDKL5, как пример эпилептической энцефалопатии и энцефалопатии развития: обзор литературы и собственное наблюдение. Русский журнал детской неврологии. 2021; 1–2: 10–41.
- Vegas N., Cavallin M., Maillard C., et al. Delineating FOXG1 syndrome: from congenital microcephaly to hyperkinetic encephalopathy. Neurol. Genet. 2018; 4 (6): e281.
- Operto F.F., Mazza R., Pastorino G.M.G., et al. Epilepsy and genetic in Rett syndrome: a review. Brain Behav. 2019; 9 (5): e01250.
- Lüders H.O., Noachtar S. (eds.) Epileptic seizures: pathophysiology and clinical semiology. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000.
- Мухин К.Ю., Карпова В.И., Безрукова И.С. и др. Синдром Ретта (обзор литературы и описание клинического случая). Русский журнал детской неврологии. 2010; V (2).
- Petriti U., Dudman D.C., Scosyrev E., Lopez-Leon S. Global prevalence of Rett syndrome: systematic review and meta-analysis. Syst. Rev. 2023; 12 (1): 5.
- Shulyakova N., Andrezza A.C., Mills L.R., Eubanks J.H. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Rett syndrome: implications for mitochondria-targeted therapies. Front. Cell. Neurosci. 2017; 11: 58.

A Clinical Case of a School-Age Patient with Rett Syndrome Spectrum Disorder and Deletion in the MECP2 Gene

G.G. Toropina¹, D.S. Razheva^{1,2}, I.Yu. Ozhegova¹, V.B. Idamzhapov¹, M.Yu. Kuzina¹, S.Ye. Kovaleva¹, I.S. Preobrazhenskaya¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Irina S. Preobrazhenskaya, preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru

Rett syndrome is the most common genetic cause of developmental and intellectual disabilities in females. The main clinical manifestations of Rett syndrome are loss of cognitive and motor skills after a period of normal development, slow growth of head circumference, stereotypical hand movements, and gait abnormalities. Epileptic seizures develop in 60–80% of patients. There is significant variability in the phenotype of Rett syndrome, due to both the localization (MECP2, CDKL5, and FOXG1) and the nature of the genetic pathology (point mutation, duplication, deletion), as well as independent inactivation of the X chromosome. This publication presents a clinical case with an atypical course of the disease.

Keywords: Rett syndrome, seizures, gait disturbance, developmental regression



Расчет ожидаемых побочных эффектов при многокомпонентной терапии коморбидного пациента с цереброваскулярными и сердечно-сосудистыми заболеваниями

На специальной секции «Актуальные и сложные вопросы цереброваскулярной патологии» в рамках XX Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения» прозвучали доклады российских специалистов по проблемам лечения цереброваскулярных заболеваний.

Современный подход к терапии коморбидных пациентов с цереброваскулярными и сердечно-сосудистыми заболеваниями с точки зрения безопасности рассмотрел д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург), главный токсиколог Ленинградской области Василий Владимирович АФНАСЬЕВ.

В последние годы приоритетной задачей врачей различных специальностей является поиск методов эффективного и безопасного лечения пациентов с коморбидными заболеваниями. При выборе стратегии лечения таких больных следует учитывать, что использование многокомпонентных режимов, назначение большого количества лекарственных средств ведет к снижению эффективности лечения и развитию тяжелых нежелательных побочных эффектов.

Болезни системы кровообращения остаются основной причиной заболеваемости и смертности в мире. При этом большинство пациентов с цереброваскулярными и сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют две и более сопутствующие патологии. При назначении терапии таким больным необходимо учитывать различия в морфологии кластеров (миокардиоциты, нервные проводники, сосуды), метаболические возможности и спектр коморбидных заболеваний. Тем не менее пациентам назначают похожие лекарственные средства, что в ряде случаев приводит к развитию нежелательных лекарственных взаимодействий и снижению эффективности лечения.

К причинам неудач фармако-

терапии можно отнести отход от принципов комплексного назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в очаге и системно для эффективного купирования каскада воспаления, совпадение нежелательных векторов фармакодинамики, нежелательные фармакокинетические взаимодействия, нерациональный выбор доз и режимов терапии, а также использование препаратов в условиях несоответствия кислотно-основного состояния и показателя константы ионизации pK_a (ацидозов и алкалозов).

Опасность совпадения векторов фармакодинамики с последующим нежелательным лекарственным взаимодействием спикер проиллюстрировал на клинических примерах.

Пациентка страдает гипертонической болезнью 3-й степени, ишемической болезнью сердца (ИБС), пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, аутоиммунным тиреоидитом, гипотиреозом, железодефицитной анемией, хроническим гастродуоденитом. Состояние после холецистэктомии. Ей назначили многокомпонентную терапию: антиагреганты, антикоагулянты, альфа-1-адреноблокатор, бета-блокатор, L-тироксин, препараты железа, фолиевой кислоты, витамины группы В, блокатор

протонной помпы. На фоне лечения у пациентки развилась тяжелая гипотензия.

При назначении фармакотерапии следует учитывать, что лекарственные препараты взаимодействуют и оказывают разнонаправленные эффекты на различные системы. Так, при выборе вектора «частота сердечных сокращений» (ЧСС) добавление к схеме терапии большой с высоким уровнем артериального давления (АД) и нарушением сна комбинации «эналаприл + золпидем» приведет к чрезмерному снижению уровня АД и ЧСС.

Результаты фармакодинамических взаимодействий по вектору АД докладчик рассмотрел на другом клиническом примере.

Пациент с хронической обструктивной болезнью легких, хроническим обструктивным бронхитом, дыхательной недостаточностью 2-й степени, гипертонической болезнью 2-й степени. Страдает хроническим гастритом, облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, распространенным остеохондрозом с хроническим болевым синдромом, астено-ипохондрическим синдромом. Получал муколитики, бета-адреномиметики, Беродуал, эуфиллин, гормональную терапию (Пульмикорт), макролид Дорамитцин ВМ,

XX Междисциплинарная конференция с международным участием
«Вейновские чтения»

H₂-блокатор, прокинетик. В результате комплексного лечения развилась выраженная артериальная гипертензия. Дело в том, что комбинация препаратов цизаприда с прокинетическим действием и бета-адреномиметика кленбутерола и эуфиллина способствует повышению уровня АД.

Побочные эффекты при многокомпонентной терапии коморбидного больного с цереброваскулярными, сердечно-сосудистыми и другими заболеваниями рассчитывают исходя из знаний об основных механизмах действия конкретных лекарственных средств.

Профессор В.В. Афанасьев представил алгоритм расчета побочных эффектов при многокомпонентной терапии коморбидного больного.

Пациентка, 65 лет. Диагноз: хроническая ишемия мозга (ХИМ), мнестические конфабуляции, сахарный диабет (СД) 2-го типа, диабетическая невропатия, гипертоническая болезнь 2-й степени, синдром раздраженного кишечника. Получала галоперидол, лозартан, амлодипин, метформин, Роноцит®, лоперамид, тиоктовую кислоту. К схеме лечения добавили ноотропное средство Кортексин. Анализ эффективности и безопасности лечения по основным векторам (ЧСС, АД, тонус бронхов, нежелательные эффекты) показал, что у пациентки возникает риск гипотензии из-за действия антигипертензивных средств и гиповолемии на фоне применения лоперамида. Рекомендуются при тошноте и/или рвоте увеличить дозу галоперидола или назначить ондансетрон, Регидрон.

Почему на фоне приема лозартана назначение индифферентного Кортексина может вызывать повышение уровня АД? По данным исследований, существует антагонизм фармакодинамики лозартана и Кортексина по синаптотропному действию. Кортексин увеличивает активность ангиотензинового рецептора, что на фоне применения лозартана, являющегося

селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II, приводит к повышению уровня АД. Предпочтительным вариантом терапии является замена лозартана ингибитором ангиотензинпревращающего фермента еще до назначения Кортексина.

Пациентка, 60 лет. Диагноз: хроническая интоксикация этанолом (десять лет), гипертоническая болезнь 3-й степени, ИБС, стенокардия напряжения, кардиосклероз, высокий сердечно-сосудистый риск, сердечно-сосудистая недостаточность стадии IIб, СД 2-го типа, ожирение, диабетическая полиневропатия, алкогольная полиневропатия, остеоартрит, болевой синдром, диссомния, тревожное расстройство. Назначено лечение: Ремаксол, Ко-перинева, дигоксин, пропранолол, тиоктовая кислота, Кокарнит®, Нейроурин, Биотредин, Аленталь, Артоксан®, Реланиум.

На вторые сутки комплексной терапии концентрация этанола снизилась до 0,9%. В схему терапии введены Роноцит®, Глиатилин, Цитофлавин. На четвертые сутки лечения уровень этанола достиг нуля. Пациентке назначили Биотредин.

При расчете ожидаемых побочных эффектов многокомпонентной терапии с позиции векторной фармакологии (векторы ЧСС, АД, тонус бронхов, нежелательные эффекты) у пациентки выявлены угроза развития брадикардии с блоками проведения, риск развития гиповолемии и гипотензии. Из схемы лечения исключены дигоксин, пропранолол. Назначены пропафенон (Пропанорм) и волюм-терапия в объеме 3 л/сут. В отличие от дигоксина пропафенон не оказывает такого угнетающего действия на ЧСС.

Назначение Глиатилина, препарата Роноцит® или Цитофлавина в составе комплексной терапии пациентам с хронической сердечной недостаточностью, лицам с алкогольным абстинентным синдромом (ААС) сопровождается снижением

риска возникновения желудочковых аритмий в 1,9 раза по сравнению с больными контрольной группы. Применение Глиатилина или препарата Роноцит®, а также Цитофлавина потенциально снижает риск внезапной смерти у данной категории больных.

При алкогольной патологии эффекты препарата Роноцит® и Цитофлавина образуют так называемый метаболический треугольник. Назначение препарата Роноцит® и Цитофлавина при алкогольной патологии – путь к профилактике ранних и поздних метаболических осложнений (кетоацидоза, стеатоза, триглицеридемии), а также кардиальных, неврологических и когнитивных осложнений.

В рассматриваемом клиническом случае пациентке на четвертые сутки терапии назначили препарат Биотредин, в состав которого входят пиридоксин 5 мг и треонин 100 мг. Чем обусловлено назначение данного препарата? Треонин в присутствии пиридоксина распадается на аминокислоту глицин и ацетальдегид, что в свою очередь стимулирует торможение в центральной нервной системе, окислительно-восстановительные реакции, процессы дыхания и синтеза АТФ. Применение комбинации «треонин + пиридоксин» ассоциируется с повышением работоспособности, улучшением краткосрочной и долгосрочной памяти, концентрации внимания, настроения, снижением психоэмоционального напряжения. Следует отметить, что пациенты с ААС в период запоя или во время приема алкоголя препарат Биотредин не принимают.

Кроме того, пациентке назначили НПВП и комплекс витаминов В – Артоксан® и Кокарнит®. Данная комбинация препаратов характеризуется не только противовоспалительным, обезболивающим, но и нейропротективным эффектом.

Итак, почему помимо комплекса витаминов группы В, например препарата Кокарнит®, пациентам с ААС, гипертонической болезнью, СД 2-го типа обычно назначают



Нейроуридин? Нейроуридин представляет собой комбинацию нейротропных веществ уридин-монофосфата (УМФ) и холина, витаминов группы В. Препарат замедляет развитие алкогольного и лекарственного стеатоза, стеатогепатита. Возможно также дополнение схемы терапии цитиколином (Роноцит®), поскольку он способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, обладает ноотропным действием. Триада Роноцит®, Кокарнит®, Нейроуридин – эффективное средство стабилизации клеточной мембраны, снижает прогрессирование невропатии и когнитивной дисфункции в соматогенной фазе ААС.

Компоненты Нейроуридина (УМФ, холин, тиамин, пиридоксин, В₁₂, фолиевая кислота) и препаратов Кокарнит® (никотинамид, АТФ, кокарбоксылаза, В₁₂) и Роноцит® (цитиколин) служат аллостерическими эффекторами в задействованных при алкогольной патологии медиаторных системах. Препараты дополняют действие друг друга.

Пациентка, 43 года. Диагноз: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность 2-й степени, СД 2-го типа. Ожирение, стеатоз печени, ХИМ, диабетическая невропатия. Была госпитализирована в состоянии декомпенсации. Ей назначили периндоприл, бисопролол, Гипотиазид, аторвастатин, клопидогрел, триметазидин, глибурид, тиоктовую кислоту. На вторые сутки к терапии добавили Нейроуридин и Кокарнит®. Исключили клопидогрел, триметазидин заменили Элтацином.

На каком основании из схемы лечения исключили клопидогрел? Нейроуридин – синаптотропное средство в пуринергической системе, а значит, подчиняется законам агонизма и антагонизма. Так, Нейроуридин относится к пурино-миметикам, а клопидогрел – к пуриноблокаторам. В соответствии с фармакологическими законами, назначать их одновременно нельзя. В данном случае триметазидин заменили Элтацином, в состав которого

входят глицин, глутаминовая кислота и цистин. Элтацин – мощное антиоксидантное средство, повышающее внутриклеточную концентрацию глутатиона и активность глутатионзависимых ферментов.

Расчет риска побочных эффектов многокомпонентной терапии с использованием векторов ЧСС, АД, тонуса бронхов, нежелательных эффектов показал риск гипотензии, гипогликемии на фоне терапии. Рекомендовано снизить дозу периндоприла или перейти на агонист II-имидазолиновых рецепторов Физиотенз, а также заменить глибурид гозоглиптином. Далее необходимо обсудить с кардиологом возможность замены триметазидина Биотредином.

Пациентка, 49 лет. Лечилась от алкоголизма. В настоящее время – гипопропротеинемия, гипоэстрогения вследствие гиперпролактинемии. Принимает налтрексон, сульпирид, Пантогам. Из-за падения с лестницы страдает выраженным болевым синдромом. Получала лечение в стационаре по поводу посттравматической миелопатии с правосторонним синдромом Броуна – Секара, выраженным болевым синдромом. Компрессионный перелом, интоксикационно-авитаминозная энцефалополиневропатия. Назначено лечение: Роноцит®, Артоксан®, Кокарнит®. На третий день к схеме лечения добавлен пиаскледин.

В данной ситуации при расчете ожидаемых побочных эффектов от многокомпонентной терапии были получены интересные результаты. Анализ данных показал минимальные риски лекарственных взаимодействий. Дело в том, что Роноцит® – блокатор фосфолипазы-А₂, которая является предшественницей арахидоновой кислоты. В свою очередь арахидоновая кислота распадается с образованием аутокоидов, на которые действуют НПВП. Таким образом, после приема препарата Роноцит® можно назначать НПВП Артоксан® в более низких курсовых дозах, что оптимизирует курс его применения и соответствен-

но снижает риск развития нежелательных побочных эффектов. Комплексный подход, предусматривающий использование препаратов Артоксан® гель и Артоксан® таблетки при одновременном назначении в очаге и системно, более эффективно купирует воспалительный каскад PGE₂ с уменьшением курсовой дозы за счет более ранней отмены системных таблеток с оставлением только геля Артоксан® до восстановления желаемого функционала. Роноцит® усиливает этот эффект.

Кроме того, пациентке назначили Пантогам. Доказано, что при ААС, ХИМ, гипоксии препараты, восстанавливающие целостность мембран (Роноцит®), стабилизируют ГАМК-рецепторы в них. На фоне применения таких препаратов отмечается более стабильное действие Пантогама. В схему терапии также ввели комплекс для эффекта пентосинергии Кокарнит®. Его компоненты могут выполнять роль шаперонов в продвижении молекулы НПВП (Артоксан®) к его рецептору (циклооксигеназа 1), и не только для препарата Артоксан®. Отличительным механизмом действия препарата Артоксан® среди НПВП является блокирование микросомальной простагландин Е₂ синтетазы в каскаде продукции простагландина Е₂. Компоненты препарата Кокарнит® сенсбилизируют постсинаптические рецепторы антиноцицептивных систем. Более того, синергизм механизмов действия компонентов препарата Кокарнит® – пентосинергия обеспечивает стабилизацию синаптотропного действия, усиливает аденозинергический и цитокинергический эффекты препарата Роноцит®.

Данные разных исследований и примеры реальной клинической практики свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения фармакологических взаимодействий между назначаемыми лекарственными препаратами в рамках многокомпонентной терапии у пациентов с коморбидной патологией. *



Цитиколин 100 мг/мл
Раствор для приема внутрь
10 флаконов по 10 мл

Роноцит®

Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (в сокращении)*:

Состав: 1 мл препарата содержит: действующее вещество: цитиколин натрия (эквивалентно 100,00 мг цитиколина) — 104,50 мг. Вспомогательные вещества: сорбитол — 140,00 мг, глицерол — 70,00 мг, метилпарагидроксибензоат — 1,20 мг, пропилпарагидроксибензоат — 0,20 мг, натрия цитрата дигидрат — 6,00, натрия сахаринат — 0,20 мг, краситель пунцовый [Понсо 4R] — 0,0012757 мг, ароматизатор «Клубника» — 0,40 мг, калия сорбат — 0,20 мг, лимонной кислоты моногидрат — 0,50 мг, вода очищенная — достаточное количество до 1 мл.

Показания к применению: острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии); восстановительный период после ишемического и геморрагического инсультов; черепно-мозговая травма (ЧМТ), острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период; когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга.

Способ применения и дозы: Роноцит® раствор для приема внутрь назначается перорально. Перед применением препарат можно развести в небольшом количестве воды (120 мл или 1/2 стакана). Препарат принимают во время еды или между приемами пищи. **Рекомендуемый режим дозирования:** Острый период ишемического инсульта и ЧМТ: 1000 мг (10 мл) каждые 12 часов. Длительность лечения составляет не менее 6 недель. Восстановительный период после ишемического и геморрагического инсультов, восстановительный период ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга: 500-2000 мг в сутки (5-10 мл 1-2 раза в сутки). Дозировка и длительность лечения зависят от тяжести симптомов заболевания. При назначении препарата пожилым пациентам коррекции дозы не требуется.

Противопоказания: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата, пациенты с выраженной ваготонией (преобладание тонуса парасимпатической части вегетативной нервной системы); возраст до 18 лет (в связи с отсутствием достаточных клинических данных); редкие наследственные заболевания, связанные с непереносимостью фруктозы.

Побочное действие:

Нежелательные реакции (НР) структурированы по системам и органам в соответствии со словарем MedDRA и классификацией частоты развития НР ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$). Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). Не часто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$). Редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$). Очень редко ($< 1/10000$). Частота неизвестна (частота не может быть определена на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны психики: Очень редко: галлюцинации, бессонница, возбуждение. **Нарушения со стороны нервной системы:** Очень редко: головная боль, головокружение, реакции со стороны парасимпатической системы, тремор, онемение в парализованных конечностях. **Нарушения со стороны сосудов:** Очень редко: артериальная гипотензия, артериальная гипертензия. **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** Очень редко: одышка. **Нарушения со стороны пищеварительной системы:** Очень редко: снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** Очень редко: гиперемия, пурпура, анафилактический шок, крапивница, сыпь, кожный зуд. **Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:** Очень редко: измененные активности «печеночных» ферментов. **Общие расстройства и нарушения в месте введения:** Очень редко: озноб, чувство жара, отеки.

Владелец регистрационного удостоверения: «Фард Медицин Илч Сан. ве Тидж. А.Ш.» Турция.

Производитель (все стадии, включая выпускающий контроль качества):

«Фард Медицин Илч Сан. ве Тидж. А.Ш.», Турция ЧОСБ Г.О. Паша Мах. 6. Джад. № 30 Черкезели/ЛЕКИРДАГ

Организация, уполномоченная принимать претензии на территории Российской Федерации:

ООО «ВОРЛД МЕДИЦИН» 141402, Московская область, г. Химки, ул. Старлаковская д. 5, корп. 7, офис В.

Тел./факс: 8-800-700-45-68; mail: info@worldmedicine.ru

Регистрационное удостоверение ЛП-006575 от 17.11.2020

*С полным текстом инструкций по медицинскому применению лекарственного препарата можно ознакомиться на сайте Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) www.grls.rosminzdrav.ru, в инструкциях по применению лекарственного препарата, либо по QR-коду



3 флакона с препаратом
в комплекте с 3 ампулами
растворителя в контурной
ячейковой упаковке

Кокарнит®

Состав: каждый флакон препарата содержит: *действующие вещества:* трифосаденина динатрия тригидрат — 10,0 мг, кокарбоксилаза — 50,0 мг, цианокобаламин — 0,5 мг, никотинамид — 20,0 мг; *вспомогательные вещества:* глицин — 105,875 мг, метилпарагидроксибензоат — 0,6 мг, пропилпарагидроксибензоат — 0,15 мг. Каждая ампула растворителя содержит: *действующее вещество:* лидокаина гидрохлорид — 10 мг; *вспомогательное вещество:* вода для инъекций — до 2 мл.

Показания к применению: симптоматическое лечение диабетической полинейропатии.

Способ применения и дозы: препарат вводится глубоко внутримышечно (в ягодичную мышцу). В случаях выраженного болевого синдрома лечение целесообразно начинать с внутримышечного введения 1 флакона (2 мл) в сутки до снятия острых симптомов. Продолжительность применения — 9 дней. После улучшения симптомов или в случаях умеренно выраженных симптомов полинейропатии: 1 флакон 2-3 раза в неделю в течение 2-3 недель. Рекомендуемый курс лечения 3-9 инъекций в зависимости от тяжести заболевания.

Длительность лечения и проведение повторных курсов определяется врачом в зависимости от характера и тяжести заболевания.

Применение у детей: данные по эффективности и безопасности применения препарата Кокарнит® у детей отсутствуют.

Противопоказания для применения: гиперчувствительность к любому компоненту препарата или растворителю; сердечно-сосудистые заболевания: острая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, неконтролируемая артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, тяжелые формы брадикардии, АВ-блокада II-III степени, хроническая сердечная недостаточность (III-IV ст. по NYHA), кардиогенный шок и другие виды шоков, синдром пролонгации QT, тромбоэмболия, геморрагический инсульт; воспалительные заболевания легких, хронические обструктивные заболевания легких, бронхиальная астма; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет; гиперкоагуляция (в т.ч. при острых тромбозах), эритремия, эритроцитоз; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; подагра; гепатит; цирроз печени.

Побочное действие:

Частота проявления неблагоприятных побочных реакций приведена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто (более 1/10); часто (менее 1/10, но более 1/100); нечасто (менее 1/100, но более 1/1000); редко (менее 1/1000, но более 1/10000); очень редко (менее 1/10000), включая отдельные случаи; частота неизвестна.

Со стороны иммунной системы: редко — аллергические реакции (кожная сыпь, затрудненное дыхание, анафилактический шок, отек Квинке). **Со стороны нервной системы:** очень редко — головокружение, головная боль, возбуждение, спутанность сознания. **Со стороны сердца:** очень редко — тахикардия; в отдельных случаях — брадикардия, аритмия; частота неизвестна — боли в области сердца. **Со стороны сосудов:** частота неизвестна — покраснение кожи лица и верхней половины туловища с ощущением покалывания и жжения, «приливы». **Со стороны желудочно-кишечного тракта:** очень редко — рвота, диарея. **Со стороны кожи и подкожных тканей:** очень редко — повышенное потоотделение, ананг, зуд, крапивница. **Со стороны костно-мышечной и соединительной тканей:** очень редко — судороги.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень редко — может возникнуть раздражение, боль и жжение в месте введения препарата, слабость.

Если любые из указанных нежелательных реакций усугубились или появились любые другие нежелательные реакции, не указанные в инструкции, необходимо сообщить об этом врачу.

При развитии выраженных нежелательных реакций препарат отменяют.

Владелец регистрационного удостоверения: «Фард Медицин Илч Сан. ве Тидж. А.Ш.» 15 Теммуз Мах. Джаме Йолу Джад. № 50 Гонешли, Багдашлар/Стамбул, ТУРЦИЯ.

Производитель (все стадии, включая выпускающий контроль качества):

«Медфар Илч Санайи А.Ш.», Турция, Рамазаноглу Мах. Эсар Джад. № 20 Курткер-Пандж, Стамбул.

Претензии направлять в адрес представителя производителя в России:

ООО «ПРОКС ФАРМА», Россия, 141402, Московская область, г. Химки, ул. Старлаковская д. 5, корп. 7, офис В.

Тел./факс: 8-800-700-45-68; mail: info@worldmedicine.ru

Регистрационное удостоверение ЛП-002839 от 23.01.2015



Контакт для сообщения
информации по нежелательным
действиям:
Тел.: +7 495 142 24 87.
E-mail: pv@pharmcompliance.ru

Материал предназначен для медицинских работников



Актуальные вопросы терапии острой и хронической боли у коморбидных пациентов

В рамках юбилейной XX Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения» состоялся круглый стол «Трудный пациент». Ведущие эксперты в области медицины обсудили широкий круг вопросов, касающихся ведения трудных пациентов, поделились собственным практическим опытом. Актуальным проблемам лечения острой и хронической боли у пациентов с коморбидными заболеваниями посвятил свой доклад д.м.н., заведующий лабораторией патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой Андрей Евгеньевич КАРАТЕЕВ. Он отметил, что скелетно-мышечные нарушения – одна из основных причин развития острой и хронической боли.

Скелетно-мышечная боль существенно снижает качество жизни пациентов и является частой причиной обращения за врачебной помощью. Лечение скелетно-мышечной боли направлено на контроль симптомов (хроническая боль, воспаление, утомляемость), замедление дегенерации (фиброз, неогенез, гетеротопическая оссификация), физическую и социальную реабилитацию.

Несмотря на применение современных методов лечения больных, страдающих скелетно-мышечной болью, в ряде случаев не удается добиться эффективного купирования болевого синдрома, а также предотвратить прогрессирование воспалительного процесса и осложнений.

Британские ученые провели ретроспективное наблюдательное когортное исследование с участием 13 554 пациентов с хронической болью в нижней части спины (ХБНС) и 7803 пациентов с ХБНС и остеоартритом, получавших медицинскую помощь. Установлено, что за три года пациентам с ХБНС потребовалось в среднем 13 курсов терапии, ХБНС и остеоартритом – 14,8. При этом нестероидные противовоспалительные

препараты (НПВП) получали 30,4–30,6% пациентов, слабые опиоиды – 10,4–11,4%, сильные опиоиды – 27,7–32,1%, антидепрессанты – 12,9–30,6%, антиконвульсанты – 8,2–24,1%. Таким образом, в течение трех лет терапии у пациентов с хронической болью умеренной и тяжелой степени, связанной с костно-мышечными заболеваниями, не было достигнуто полного купирования болевого синдрома¹.

К причинам ограничения эффективности терапии скелетно-мышечной боли можно отнести отход от принципов комплексного применения НПВП в очаге и системно для эффективного купирования каскада воспаления на старте терапии, недостаточно выраженное действие лекарственных препаратов, необратимые структурные изменения костно-мышечного аппарата, измененную реакцию на боль в виде центральной сенситизации и фибромиалгии².

На успех терапии влияют особенности течения заболевания, быстрое прогрессирование, позднее начало лечения, а также неправильная стратегия и тактика ведения пациента. Кроме того, эффективность терапии боли зависит от психологических и социальных особенностей

пациента, приверженности лечению, наличия выраженной коморбидной патологии.

Метаанализ 42 наблюдательных исследований был посвящен оценке частоты сопутствующих заболеваний у лиц с остеоартритом коленного сустава. Показано, что у больных остеоартритом три и более сопутствующих заболевания костно-мышечной системы встречаются в два раза чаще, чем в популяции, инсульт и язвенный анамнез – почти в 2,5 раза, метаболический синдром – в два раза чаще, чем у лиц без остеоартрита³.

В российском наблюдательном исследовании АЛИСА также анализировали частоту коморбидности у больных с остеоартритом и хронической неспецифической болью в спине. В ходе исследования продемонстрирована широкая распространенность коморбидных заболеваний среди пациентов с костно-мышечной болью. Доказана необходимость выявления коморбидной патологии как основного фактора риска нежелательных явлений, которые могут возникать на фоне противовоспалительной и обезболивающей лекарственной терапии у пациентов с остеоартритом и хронической неспецифической болью в спине⁴.

¹ Coates G., Clewes P., Lohan C., et al. Chronic low back pain with and without concomitant osteoarthritis: a retrospective, longitudinal cohort study of patients in England. *Int. J. Clin. Pract.* 2023; 2023: 5105810.

² Arendt Nielsen L., Schepman P., Hygge Blakeman K., et al. Prescription patterns and predictors of unmet pain relief in patients with difficult-to-treat osteoarthritis in the Nordics: analyses from the BISCUTS study. *Scand. J. Pain.* 2022; 23 (1): 149–160.

³ Mills K., Hunt M.A., Leigh R., Ferber R. A systematic review and meta-analysis of lower limb neuromuscular alterations associated with knee osteoarthritis during level walking. *Clin. Biomech. (Bristol, Avon.)* 2013; 28 (7): 713–724.

⁴ Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Цурган А.В., Гонтаренко Н.В. Терапия острой/подострой скелетно-мышечной боли: результаты наблюдательного исследования АЛИСА (Анальгетическое Лечение с Исползованием Системного Алгоритма). *Терапевтический архив.* 2017; 18 (12): 175–184.



XX Междисциплинарная конференция с международным участием
«Вейновские чтения»

Так, противопоказаниями к применению НПВП являются сердечно-сосудистая патология, эрозивно-язвенные изменения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), хроническая болезнь почек. Препараты из группы опиоидов не используются у больных пожилого возраста, с когнитивными нарушениями, дыхательной недостаточностью. Парацетамол не назначается при заболеваниях печени, выраженной боли, на фоне приема гепатотоксичных препаратов⁵. Несмотря на то что в регистре лекарственных средств в перечне противопоказаний к применению анальгетиков, в частности парацетамола, не поименованы сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные заболевания, в ряде исследований отмечалось увеличение риска развития нарушений ЖКТ при использовании парацетамола⁶. В других исследованиях выявлено 20%-ное повышение сердечно-сосудистого риска, в том числе риска развития инфаркта миокарда, у больных остеоартритом, получавших высокие дозы парацетамола⁷. Накоплены данные о риске сердечно-сосудистых осложнений и развитии желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема опиоидов. Так, в исследовании изучили сравнительную безопасность неселективных НПВП, коксибов и опиоидов. Авторы пришли к выводу, что использование опиоидов ассоциируется с повышенным относительным риском многих событий безопасности по сравнению с НПВП⁸. Недавно были опубликованы результаты масштабного метаанализа, в котором оценивали риск ослож-

нений, связанных с использованием опиоидов. Проанализированы четыре исследования с семью группами и 120 186 пациентами. Установлено, что терапия опиоидами ассоциируется с повышенным риском смертности от всех причин по сравнению с неопиоидными анальгетиками⁹. В настоящее время НПВП являются одними из наиболее часто используемых средств в клинической практике и остаются надежным инструментом для лечения боли. Механизмы действия НПВП направлены на все процессы, связанные с развитием боли: периферическую и центральную сенситизацию, воспаление, дегенерацию, нефиброгенез. В клинической практике при ведении пациентов с коморбидными заболеваниями необходимо учитывать, что НПВП могут вызывать развитие осложнений со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, почек. Выбор терапии НПВП при костно-мышечной боли должен осуществляться после выявления и оценки факторов риска, таких как кровотечение в ЖКТ и язва желудка в анамнезе, прием антикоагулянтного средства, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и ее осложнения, сердечная недостаточность, высокий расчетный сердечно-сосудистый риск по SCORE. В современных российских рекомендациях по использованию НПВП (2018) особое внимание уделяется рациональному применению и выбору НПВП с точки зрения безопасности¹⁰. НПВП рассматриваются в качестве первой ступени терапии при скелетно-мышечной боли в отсутствие

противопоказаний. Препараты этой группы выпускаются в различных лекарственных формах: в инъекционных формах для внутримышечного и внутривенного введения для купирования острой боли, в таблетированной форме для лечения хронической боли, а также в виде мази и геля для местной (локальной) терапии. Результаты исследований и опыт реальной практики демонстрируют преимущества локальных форм НПВП в лечении скелетно-мышечной боли умеренной степени выраженности. Локальные формы НПВП (мази, гели) не имеют системных побочных эффектов, могут использоваться в комбинации с другими анальгетиками, в том числе у пациентов с серьезной коморбидной патологией. При этом важно понимать, что для получения терапевтического эффекта у пациентов с костно-мышечной болью НПВП в форме мази или геля следует применять два-три раза в день на протяжении двух недель¹¹. Особенностью теноксикама является самый длительный период полувыведения в отсутствие кумулятивного эффекта, что выгодно отличает топическую форму теноксикама с однократным применением в течение дня в большинстве клинических случаев от других НПВП. Это выгодно и для пациента в отношении количества используемых тюбиков на курс терапии. В Кокрейновском обзоре были проанализированы результаты 34 исследований с участием 7688 пациентов со скелетно-мышечными заболеваниями. В рамках исследования сравнивали эффективность локальных

⁵ Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (3): 247–265.

⁶ García Rodríguez L.A., Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology*. 2001; 12 (5): 570–576.

⁷ Roberto G., Simonetti M., Piccinni C., et al. Risk of acute cerebrovascular and cardiovascular events among users of acetaminophen or an acetaminophen-codeine combination in a cohort of patients with osteoarthritis: a nested case-control study. *Pharmacotherapy*. 2015; 35 (10): 899–909.

⁸ Solomon D.H., Rassen J.A., Glynn R.J., et al. The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170 (22): 1968–1976.

⁹ Tölle T., Fitzcharles M.A., Häuser W. Is opioid therapy for chronic non-cancer pain associated with a greater risk of all-cause mortality compared to non-opioid analgesics? A systematic review of propensity score matched observational studies. *Eur. J. Pain*. 2021; 25 (6): 1195–1208.

¹⁰ Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М., 2018.

¹¹ Rannou F., Pelletier J.P., Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin. Arthritis Rheum*. 2016; 45 (4 Suppl): S18–S21.



форм НПВП и плацебо. Показано, что локальные формы НПВП эффективны в снижении выраженности болевого синдрома и воспаления, при этом не вызывают системных осложнений¹².

Теноксикам – хорошо известный НПВП из группы оксикамов. Его эффективность и безопасность подтверждены результатами ряда исследований и многолетним реальным опытом. Теноксикам относится к неселективным ингибиторам циклооксигеназы 2, обладает свойствами антиоксиданта, подавляет образование супероксиданионов и окиси азота. Его отличают высокая биодоступность и линейная фармакодинамика.

В отечественной клинической практике широко используется препарат Артоксан®, в состав которого входит теноксикам. Артоксан® обладает выраженным обезболивающим и противовоспалительным потенциалом за счет блокирования не только циклооксигеназы, но и матриксной PGE2 синтетазы в купировании каскада воспаления, а также хорошей переносимостью. Одним из важных преимуществ препарата перед другими НПВП является возможность применения не только для быстрого купирования острой боли, но и для продолжительного лечения хронических скелетно-мышечных заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом. Артоксан® выпускается в различных лекарственных формах: для внутримышечного и внутривенного введения, в виде таблеток и геля – для комплексного применения НПВП в очаге и системного одним действующим веществом. Разнообразие лекарственных форм препарата Артоксан® позволяет использовать его в комплексной терапии боли и воспаления. Комплексный подход

к применению НПВП повышает эффективность терапии скелетно-мышечной боли при снижении курсовой дозы с быстрым восстановлением функционала.

Теноксикам (Артоксан®) успешно применяется в хирургии для снижения уровня посттравматической боли. Кроме того, инъекционные формы препарата используют при острой висцеральной боли, в частности у пациентов с почечными и печеночными коликами. В ревматологии теноксикам применяют для купирования острой боли в спине, болевом синдроме при подагрическом артрите.

Данные исследований и клинический опыт свидетельствуют о высокой эффективности теноксикама (Артоксан®) при лечении хронической боли, в том числе у пациентов с хронической болью в спине или остеоартритом. Метаанализ 18 рандомизированных сравнительных клинических исследований эффективности и безопасности теноксикама, пироксикама, диклофенака и индометацина у пациентов с остеоартритом показал ряд преимуществ теноксикама перед другими НПВП в отношении эффективности и безопасности¹³.

В отечественном наблюдательном исследовании сравнивали эффективность и безопасность теноксикама, мелоксикама и диклофенака натрия при дорсалгии. Теноксикам продемонстрировал более высокий профиль эффективности и безопасности по сравнению с другими распространенными НПВП: мелоксикамом и диклофенаком натрия¹⁴.

В другом проспективном сравнительном рандомизированном исследовании российские авторы изучали эффективность и безопасность топических форм теноксикама (Артоксан®) и диклофенака у пациентов

с остеоартритом коленных суставов. По данным исследования, применение 1%-ного геля теноксикама в течение двух недель способствовало более быстрому и выраженному развитию обезболивающего эффекта с улучшением качества жизни пациентов. При этом применение топической формы теноксикама характеризовалось лучшей эффективностью и переносимостью по сравнению с гелем диклофенака. Результаты проведенного исследования подтверждают эффективность и безопасность локальных форм НПВП¹⁵.

Интерес представляет сравнительное исследование, в котором проявился хондропротективный эффект теноксикама. В исследовании (*in vitro*) теноксикам имел преимущества перед диклофенаком в отношении влияния на активность протеогликаназ – белков, разрушающих хрящ. При использовании теноксикама наблюдалось более выраженное по сравнению с диклофенаком угнетение активности протеогликаназ на 68,3%, коллагеназ – на 36,8%¹⁶.

Таким образом, коморбидная патология – серьезная проблема при лечении скелетно-мышечной боли, ограничивающая применение многих лекарственных средств. Коморбидность может определять противопоказания к назначению парацетамола, НПВП и опиоидов. Препаратом выбора при скелетно-мышечной боли считаются НПВП. Препарат теноксикам (Артоксан® в виде комбинаций инъекций, таблеток с топической формой и геля теноксикама на старте терапии) отличается проверенной временем высокой эффективностью и безопасностью, выпускается в различных лекарственных формах, что существенно расширяет возможности лечения острой и хронической скелетно-мышечной боли у коморбидных пациентов. *

¹² Derry S., Moore R.A., Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database Syst. Rev. 2012; 9 (9): CD007400.

¹³ Riedemann P.J., Bersinic S., Cuddy L., et al. A study to determine the efficacy and safety of tenoxicam versus piroxicam, diclofenac and indomethacin in patients with osteoarthritis: a meta-analysis. J. Rheumatol. 1993; 20 (12): 2095–2103.

¹⁴ Рачин А.П., Выговская С.Н., Нувахова М.Б. и др. Наблюдательное исследование по оценке эффективности и безопасности теноксикама при дорсалгии в сравнении с мелоксикамом и диклофенаком натрия. РМЖ. 2018; 4 (11): 43–46.

¹⁵ Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Стребкова Е.А. и др. Проспективное сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности топических форм теноксикама и диклофенака у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2023;17 (3): 51–59.

¹⁶ Vignon E., Mathieu P., Louisot P., Richard M. In vitro effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on proteoglycanase and collagenase activity in human osteoarthritic cartilage. Arthritis Rheum. 1991; 4 (10): 1332–1335.



Релонова в реальной клинической практике: что показал опыт наблюдательных исследований

Эффективности и безопасности применения препарата Релонова в целях повышения функционирования и качества жизни пациентов с мигренью был посвящен симпозиум, состоявшийся в рамках XV Междисциплинарного международного конгресса Manage Pain («Управляй болью») (Москва, 5 ноября 2024 г.).

Опыт применения ризатриптана в таблетках на амбулаторном приеме

Как отметила президент Российского общества по изучению головной боли, профессор кафедры нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Гюзель Рафкатовна ТАБЕЕВА, универсальная стратегия лечения мигрени заключается в купировании приступов. Всем пациентам с мигренью назначают лекарственные средства (ЛС) для купирования головной боли (ГБ), причем выбор препаратов первой, второй и третьей линий осуществляется на основании ступенчатого и стратифицированного подхода с учетом эффективности, переносимости, стоимости и доступности ЛС. Важнейшим критерием их эффективности считаются показатели качества жизни. При этом предпочтения пациентов служат ключевой характеристикой, определяющей выбор ЛС.

Согласно данным исследования реальной клинической практики с участием 280 тыс. пациентов и анализом более 3 млн приступов мигрени, большинство (65,5%) пациентов отдают предпочтение одному ЛС, купирующему боль и все сопровождающие ее симптомы. Триптанов характеризуются самым высоким процентом зарегистрированных положительных

результатов лечения. За триптанов следуют препараты спорыньи, противорвотные ЛС и опиоиды.

В августе 2024 г. были опубликованы рекомендации Международного общества по борьбе с головной болью (IHS) по фармакологическому лечению мигрени, в которых выделены 17 ключевых вопросов¹. Профессор Г.Р. Табеева перечислила пять наиболее значимых из них. Согласно рекомендациям, всем пациентам с мигренью, не ответившим на лечение анальгетиками или нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), которые применялись в соответствующих дозах в начале приступа, показан переход на триптан. При недостаточной эффективности перорального триптана, принятого в начале приступа, рекомендуется увеличить дозу. Если ответ недостаточен, необходимо перейти на иной способ введения или другой триптан. При наличии симптомов тошноты и/или рвоты, которые не поддаются лечению, к схеме терапии целесообразно добавлять противорвотное средство. Применение гепантов и дитанов рассматривается у пациентов с мигренью, у которых триптанов в монорежиме или комбинированная терапия неэффективны.

Важным показателем эффективности препаратов служит число больных, которых необходимо пролечить (number needed to treat – NNT) определенным препаратом для достижения благоприятного исхода по сравнению с плацебо. Для идеального препарата показатель NNT равен 1. Наиболее оптимальный показатель имеет ризатриптан. Например, для парацетамола NNT составляет 12, для аспирина – 8,1, для ризатриптана – всего 3,1. Не случайно в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях ризатриптан демонстрирует преимущество перед другими препаратами по этому показателю. Согласно результатам рандомизированного клинического исследования, на терапии пероральным ризатриптаном 5 и 10 мг ответили 62 и 71% пациентов с мигренью соответственно, причем более чем в 35% случаев отмечалось полное купирование симптомов по сравнению с плацебо.

Для пациентов с мигренью важным свойством препарата является быстрое наступление эффекта. Показано, что ответ на ризатриптан 10 мг наступает через 30 минут, на ризатриптан 5 мг – через 60 минут после приема, максимальный эффект наблюдается через два часа по сравнению с плацебо².

Данные метаанализа и Кокрейновского обзора результатов двойных

¹ Puledda F, Sacco S., Diener H.-C., et al. International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine. Cephalalgia. 2024; 44 (8): 3331024241252666.

² Teall J, Tuchman M., Cutler N., et al. Rizatriptan (MAXALT) for the acute treatment of migraine and migraine recurrence. A placebo-controlled, outpatient study. Rizatriptan 022 Study Group. Headache. 1998; 38 (4): 281–287.

³ Ferrari M.D., Loder E., McCarroll K.A., Lines C.R. Meta-analysis of rizatriptan efficacy in randomized controlled clinical trials. Cephalalgia. 2001; 21 (2): 129–136.



XV Междисциплинарный международный конгресс Manage Pain

слепых плацебо-контролируемых исследований ризатриптана 5 и 10 мг продемонстрировали достижение достоверных ответов по всем исследуемым параметрам³. Наиболее оптимальным для купирования ГБ признан пероральный ризатриптан в дозе 10 мг.

Высокая эффективность ризатриптана 10 мг подтверждена результатами ретроспективных сравнительных исследований. Так, через два часа после приема у значительно большего числа пациентов, принимавших ризатриптан 10 мг, по сравнению с пациентами, получавшими суматриптан 50 и 100 мг, наратриптан 2,5 мг и золмитриптан 2,5 мг, отсутствовали симптомы мигрени⁴.

По данным программы Adelphi, качество жизни и производительность труда у пациентов с мигренью, которые недостаточно отвечают на терапию триптанами, значительно хуже, чем у «ответчиков»⁵. Анализ логистической регрессии выявил связь между недостаточной реакцией на триптаны и факторами, связанными со злоупотреблением ЛС, недостаточной профилактикой.

В крупном американском исследовании реальной клинической практики с участием 5188 пациентов с мигренью сравнивали купирование двух приступов на фоне приема ризатриптана 10 мг и не триптанов через 24 часа после лечения. Подтверждено преимущество ризатриптана 10 мг перед не триптанами в снижении выраженности ГБ через 30 минут после приема (23 против 18%), через два часа (67 против 37%), а также в купировании ГБ через два часа после приема (51 против 31%) и удовлетворенности пациентов лечением (74 против 53%).

В другом исследовании реальной клинической практики сравнивали скорость обезболивания двух приступов мигрени у 1489 пациентов на фоне применения ризатриптана 10 мг и не триптанов. Доля пациентов с обезболиванием с помощью ризатриптана 10 мг была несколько выше, чем с помощью не триптанов (87,3 против 81,6%), значительно выше была и удовлетворенность пациентов лечением (66,7 против 52,7%).

В ходе опроса потребителей аптечной сети оценивали эффективность ризатриптана и нетриптановых ЛС. Результаты опроса подтвердили преимущество ризатриптана перед нетриптановыми ЛС по таким параметрам, как облегчение ГБ через 30 минут с момента приема и через два часа, купирование ГБ через два часа и возврат к функционированию, а также удовлетворенность пациентов лечением.

В открытом проспективном исследовании у 1353 пациентов с мигренью оценивали влияние терапии ризатриптаном на показатели дезадаптации⁶. Установлено, что через два часа после приема ЛС вероятность возникновения какого-либо нарушения функционирования была более чем в пять раз выше у пациентов после нетриптановой терапии по сравнению с пациентами, получавшими ризатриптан. Пациенты, принимавшие ризатриптан, в два раза чаще возвращались к нормальному функционированию.

В сравнительном открытом исследовании оценивали терапию приступов мигрени золмитриптаном и ризатриптаном у пациентов, не ответивших на терапию суматриптаном. Ризатриптан продемонстрировал более выраженный

эффект по сравнению с золмитриптаном в снижении боли через 30 минут приема (81 против 73%), в обезболивании через два часа (24 против 20%) и через восемь часов (58 против 45%) при сопоставимом постоянстве эффекта (80 против 81%)⁷.

На российском фармацевтическом рынке появился новый эффективный триптан в таблетированной форме – препарат Релонова (ризатриптан 10 мг). Препарат Релонова характеризуется рядом доказанных преимуществ:

- на 32% эффективнее суматриптана купирует мигренозную боль;
- начинает действовать через 30 минут после приема;
- имеет хорошие показатели безопасности и переносимости.

В 2023–2024 гг. была проведена несравнимая наблюдательная программа по изучению эффективности и безопасности препарата Релонова в купировании приступов мигрени в реальной практике. В исследование были включены 415 пациентов (319 женщин и 96 мужчин; средний возраст – 35,7 года) с мигренью с аурой и без ауры.

Критерии включения: диагноз мигрени с аурой или без ауры; возраст от 18 до 50 лет; наличие приступов средней/тяжелой интенсивности; подписанное информированное согласие. Критерии исключения: возраст младше 18 и старше 50 лет; приступ легкой степени тяжести; сердечно-сосудистые заболевания, являющиеся противопоказанием к приему триптанов; тяжелая почечная/печеночная недостаточность и другие тяжелые соматические заболевания; психические заболевания, затрудняющие адекватную оценку

⁴ Láinez M.J. Rizatriptan in the treatment of migraine. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2006; 2 (3): 247–259.

⁵ Lombard L., Farrar M., Ye W., et al. A global real-world assessment of the impact on health-related quality of life and work productivity of migraine in patients with insufficient versus good response to triptan medication. *J. Headache Pain.* 2020; 21 (1): 41.

⁶ Pascual J., García-Moncó C., Roig C., et al. Rizatriptan 10-mg wafer versus usual nontriptan therapy for migraine: analysis of return to function and patient preference. *Headache.* 2005; 45 (9): 1140–1150.

⁷ Mathew N.T., Kailasam J., Gentry P., Chernyshev O. Treatment of nonresponders to oral sumatriptan with zolmitriptan and rizatriptan: a comparative open trial. *Headache.* 2000; 40 (6): 464–465.



состояния и заполнение опросников.

Динамика интенсивности приступов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) оценивалась через 30 минут, один, два, восемь и 24 часа от начала приема препарата Релонова. Согласно полученным результатам, уже через 30 минут после приема Релоновы интенсивность боли по ВАШ снизилась с 69 до 41 балла и продолжала снижаться, достигнув 25 баллов через час, 14 баллов через два часа, 8 баллов через четыре часа и 2 баллов через 24 часа. Возврат ГБ через 24 часа отмечался на фоне лишь 8,8% приступов, что свидетельствовало о низкой частоте рецидивов. У 90% респондентов купировалось не менее трех из четырех приступов.

Влияние терапии препаратом Релонова на функционирование было эффективным: количество

пациентов с общим нарушением состояния функционирования последовательно снижалось с 42% через 30 минут после приема до 1% через 24 часа после приема препарата. Не случайно лечение мигрени препаратом Релонова было высоко оценено пациентами. Оценка проводилась по шкале глобального впечатления PGI: 71% пациентов отметили значительное улучшение, 26% пациентов – улучшение состояния, 99% пациентов выразили желание принимать препарат Релонова далее. Нежелательные явления (НЯ) отмечались всего в 7,5% случаев. Наиболее частыми были головокружение, слабость, сонливость и тошнота. Результаты исследования позволили сделать следующие выводы:

✓ препарат Релонова (ризатриптан 10 мг в таблетках) высокоэффективен в реальной клинической практике, способствует

облегчению ГБ через два часа после приема в 98% случаев и полному ее исчезновению в 44% случаев, тем самым демонстрирует эффективность, сходную с таковой оригинального препарата ризатриптана (Максалт);

- ✓ через 30 минут после приема препарата Релонова пациенты отмечают снижение выраженности ГБ;
- ✓ в дополнительных обезболивающих ЛС нуждаются всего 19% пациентов;
- ✓ НЯ имеют место менее чем у 8% пациентов, что говорит о хорошей переносимости препарата. Таким образом, Релонова (ризатриптан 10 мг в таблетках) является безопасным и эффективным в купировании приступов мигрени ЛС и может быть рекомендован для использования в рутинной практике.

Эффективное купирование приступа мигрени: критерии консенсуса в реальной клинической практике

По словам профессора кафедры нервных болезней ИПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, врача-невролога Клиники головной боли и вегетативных расстройств им. академика А. Вейна, д.м.н. Елены Глебовны ФИЛАТОВОЙ, в настоящее время в международных и российских рекомендациях используется стратифицированный подход к лечению мигрени, предусматривающий назначение ЛС в зависимости от степени тяжести приступа. При легких приступах назначают НПВП, при средних – НПВП в высоких дозах, а при их неэффективности и тяжелых приступах – триптаны.

В мировой практике используются семь триптанов. В России зарегистрированы четыре: суматриптан, золмитриптан, элетриптан и ризатриптан. Российский таблетированный ризатриптан 10 мг Релонова прошел регистрацию в январе 2023 г.

Все триптаны имеют сходный механизм действия: блокируют 5HT_{1D}-рецепторы, расположенные на пресинаптических окончаниях тройничного нерва, препятствуя выделению вазоактивных нейропептидов тройничным нервом, главным из которых является пептид, родственный гену кальцитонина (calcitonin gene-related peptide, CGRP) и вызывающий нейровоспаление и вазодилатацию. Триптаны также взаимодействуют

с 5HT_{1B}-рецепторами гладкомышечной клетки в сосудистой стенке, сужая расширенные во время приступа мигрени сосуды оболочки мозга. Триптаны способны ингибировать передачу возбуждения через нейроны второго порядка тригемино-васкулярного комплекса. Таким образом, эффективность клинического действия триптанов обусловлена тремя механизмами, влияющими на патогенез приступа мигрени⁸.

Около 30% пациентов с мигренью не отвечают на терапию триптанами. В то же время отсутствия ответа на конкретный триптан во время одного приступа недостаточно для экстраполяции плохого ответа на весь класс этих ЛС. Пациенты могут реагировать на тот же триптан во время другого приступа или на более высокую дозу и другую форму того же триптана либо триптана другого типа⁹.

⁸ Dahlof C., Lines C. Rizatriptan: a new 5-HT_{1B/1D} receptor agonist for the treatment of migraine. Expert Opin. Investig. Drugs. 1999; 8 (5): 671–685.

⁹ Sacco S., Lampl C., Amin F.M., et al. European Headache Federation (EHF) consensus on the definition of effective treatment of a migraine attack and of triptan failure. J. Headache Pain. 2022; 23 (1): 133.



XV Междисциплинарный международный конгресс Manage Pain

Предикторами ответа на лечение триптанами служат биодоступность, время введения и быстрое начало действия, более длительный период полувыведения, связанный с более низкой частотой рецидива, наличие сопровождающих симптомов (тошнота, рвота, фоно- и фотофобия), нормализация повышенных уровней CGRP, злоупотребление анальгетиками. Однако из-за межиндивидуальной вариабельности перечисленные предикторы пока не удается использовать в клинической практике.

Фармакокинетика триптанов неодинакова, что может отражаться на эффектах.

Показано, что ризатриптан характеризуется более высокой биодоступностью, чем суматриптан и золмитриптан (45 против 14–17 и 40% соответственно). Ризатриптан демонстрирует самую быструю максимальную концентрацию в крови среди всех пероральных триптанов (от 0,7 до 1,5 часа и самый короткий период полувыведения (2–2,5 часа). Этим можно объяснить отличия в эффектах¹⁰.

Согласно консенсусу Европейской федерации головной боли (European Headache Federation, EHF) 2022 г., тактика лечения определяется эффективностью/неэффективностью триптана⁹. Эффективность триптана рекомендуется оценивать в четырех приступах: если в трех из четырех приступов препарат эффективен (респондер), лечение им можно продолжить. Если триптан неэффективен в двух из четырех приступах (нореспондер), его следует заменить другим. Неэффективность двух триптанов

свидетельствует о наличии резистентности, неэффективности трех триптанов – о рефрактерности больного к данному классу препаратов. Пациентам, рефрактерным к триптанам, можно проводить профилактическую терапию гепантами или дитанами.

Препарат Релонова (ризотриптан 10 мг) является дженериком. В связи с этим было проведено открытое рандомизированное одноцентровое перекрестное сравнительное исследование с однократным приемом препарата Релонова 10 мг и оригинального препарата Максалт 10 мг здоровыми добровольцами натошак¹¹. Биоэквивалентность препаратов ризатриптана была доказана. Переносимость препаратов была хорошей. В ходе исследования зарегистрировано 29 НЯ легкой степени тяжести, при этом количественный и качественный состав исследуемого препарата и препарата сравнения был схож. Таким образом, препарат Релонова биоэквивалентен препарату Максалт и имеет сопоставимый с ним хороший профиль безопасности¹¹.

На базе Клиники головной боли им. А. Вейна проведено открытое несравнительное постмаркетинговое исследование эффективности и безопасности российского таблетированного ризатриптана 10 мг (Релонова) в купировании приступов мигрени¹². В исследовании приняли участие 30 пациентов (26 женщин и 4 мужчины; средний возраст – 38,7 ± 9,3 года). Длительность заболевания – 19,6 ± 11,4 года, среднее количество дней мигрени в месяц – 9,5. Большинство (67%) пациентов страдали эпизодической формой

мигрени, 33% – хронической, у 20% пациентов приступы мигрени протекали с аурой. Поскольку набор пациентов осуществлялся в специализированной клинике, 20 (67%) из них получали профилактическую терапию. Медиана оценки по опроснику HIT-6 составила 60 баллов. Респондеров было 19 (63%).

Согласно протоколу исследования, каждому пациенту было рекомендовано купировать по четыре приступа мигрени (всего 120 приступов). В итоге купировано 102 приступа. В остальных случаях пациенты отказались от использования препарата Релонова из-за его недостаточной эффективности. При оценке динамики выраженности ГБ и сопутствующих симптомов в анализ было включено 99 приступов из 102 зафиксированных. Три приступа исключили из анализа по причине неполного заполнения дневников ГБ.

Анализ дневников ГБ показал, что облегчение или купирование боли через два часа после приема препарата отмечалось в 86% приступов, через 24 часа – в 87% приступов. Отсутствие боли через два часа после приема препарата наблюдалось в 45% приступов, а через 24 часа боль отсутствовала в 68% приступов.

Таким образом, полученные результаты вполне сопоставимы с результатами рандомизированного контролируемого исследования оригинального ризатриптана 10 мг: облегчение ГБ в 71% случаев и ее полное исчезновение в 42% случаев¹³.

В другом исследовании оригинальный ризатриптан 10 мг сравнивали с золмитриптаном 2,5 мг:

¹⁰ Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena P.R. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs*. 2000; 60 (6): 1259–1287.

¹¹ Хохлов А.Л., Зейкин З.Н. Сравнительное клиническое исследование фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов ризатриптана Релонова и Максалт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023; 123 (8): 68–74.

¹² Филатова Е.Г., Латышева Н.В., Кадымова Н.Б., Бердникова А.В. Место препарата Релонова в купировании приступов мигрени. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2024; 8 (10): 560–567.

¹³ Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F, et al. Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. *Rizatriptan 030 Study Group. Headache*. 1998; 38 (10): 748–755.



через два часа после приема ризатриптана 70,5% пациентов отметили облегчение и 43,2% – полное отсутствие боли¹⁴.

Важной отличительной особенностью ризатриптана является быстрота наступления эффекта. В исследовании дженерический ризотриптан также продемонстрировал быстрое наступление обезболивающего эффекта: уже через 30 минут после приема препарата Релонова существенно снизилась интенсивность ГБ, анальгетическое действие препарата нарастало на протяжении всего периода наблюдения.

Под действием препарата Релонова уменьшилась выраженность сопутствующих симптомов и боли от физической активности. Через два часа после приема препарата Релонова отсутствовали тошнота (70%), светобоязнь (58%), звукобоязнь (60%). Общее состояние не было нарушенным в 67% приступов. В исследовании оригинального препарата получены сходные данные: симптомы отсутствовали в 74,8, 64,4, 66,3 и 45,4% случаев¹⁴.

Препарат Релонова хорошо переносился пациентами. Частота и структура НЯ в основном соответствовали результатам более раннего рандомизированного клинического исследования¹⁴.

Нежелательные явления наблюдались при 25 приступах в разных сочетаниях. Самыми частыми НЯ были слабость, сонливость и повышенная чувствительность кожи и слизистых оболочек. Все перечисленные НЯ носили легкий характер, проходили самостоятельно и не требовали дополнительной терапии.

Респондерами считались 19 (63%) пациентов, эффективно ответивших на препарат Релонова

Важной отличительной особенностью ризатриптана (Релонова) является быстрота наступления эффекта: уже через 30 минут после приема препарата существенно снижается интенсивность головной боли. Под воздействием препарата Релонова уменьшается выраженность сопутствующих симптомов и боли от физической активности. Релонова биоэквивалентен оригинальному препарату Максалт и имеет сопоставимый с ним хороший профиль безопасности. Препарат Релонова хорошо переносится пациентами

не менее чем в трех приступах. Было проведено сравнение показателей 19 респондеров и 11 пациентов, не ответивших на терапию препаратом Релонова (нереспондеры), с целью выявления предикторов плохого ответа. Между группой респондеров и группой нереспондеров не установлено никакой разницы по клинико-демографическим показателям (пол, возраст, длительность заболевания, частота головной боли) и времени приема препарата. Однако у нереспондеров имела место большая выраженность сопутствующих симптомов. У нереспондеров по сравнению с респондерами статистически значимо чаще встречались следующие симптомы с выраженностью 2–3 балла: светобоязнь (47,1 против 13,8%; $p < 0,0005$); звукобоязнь (41,2 против 18,5%; $p < 0,01$); усиление боли при физической нагрузке (67,6 против 41,5%; $p < 0,02$). Очевидно, что в патогенезе симптомов участвуют не только периферические механизмы, например повышенная активность светочувствительных ганглиозных клеток сетчатки, но и центральные¹⁵. Наличие более выраженных сопутствующих симптомов в группе нереспондеров влияло на нарушение общего состояния

пациентов до начала терапии. Не случайно оценка состояния «значительно нарушено» и «необходим постельный режим» преобладала в группе нереспондеров по сравнению с респондерами – 25 и 20% против 16 и 5% соответственно.

Проведенное постмаркетинговое исследование нового российского дженерического ризатриптана в лекарственной форме таблетки 10 мг (Релонова) показало хорошую эффективность и безопасность препарата. Согласно полученным результатам, 63% пациентов с мигренью являлись респондерами на препарат Релонова, 45% пациентов отмечали полное купирование боли через два часа.

Препарат Релонова начинает действовать через 30 минут, то есть в два раза быстрее, чем суматриптан. Потенциальными предикторами неэффективности ризатриптана служат выраженная свето- и звукобоязнь, повышение интенсивности ГБ при физической нагрузке.

«Важно, что эффективный и безопасный препарат Релонова производится в России, то есть его наличие на отечественном фармацевтическом рынке не зависит от зарубежных поставок», – подчеркнула профессор Е.Г. Филатова в заключение. *

¹⁴ Pascual J., Vega P., Diener H.C., et al. Comparison of rizatriptan 10 mg vs. zolmitriptan 2.5 mg in the acute treatment of migraine. Rizatriptan-Zolmitriptan Study Group. Cephalalgia. 2000; 20 (5): 455–461.

¹⁵ Burstein R., Nosedá R., Fulton A.B. Neurobiology of photophobia. J. Neuroophthalmol. 2019; 39 (1): 94–102.

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

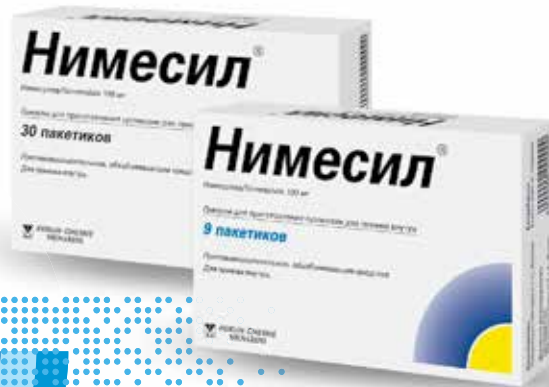


Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

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



нимесулид
Нимесил®



⊖ Гранулированная форма¹

⊖ Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие^{1,2,3}

⊖ Риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при применении нимесулида ниже, чем при применении многих других НПВП⁴

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

1. Общая характеристика лекарственного препарата Нимесил® гранулы. 2. Rainsford, K.D. "Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide". *Inflammopharmacology* vol. 14, 3-4 (2006): 120-37. doi:10.1007/s10787-006-1505-9. 3. Rainsford, K.D. (2005). Nimesulide – Actions and Uses. 10.1007/9-7643-7410-1. 4. Castellsague, Jordi et al. "Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy". *Pharmacoepidemiology and drug safety* vol. 22, 4 (2013): 365-75. doi:10.1002/pds.3385*

*Дизайн исследования:

Когортное исследование: осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ основано на анализе региональных баз данных здравоохранения Италии. Исследование «случай – контроль» приема НПВП. **Количество пациентов:** n=588 827 принимающих НПВП. 3051 осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ. **Ключевая точка:** сравнение относительных рисков развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ связанных с применением НПВП. **Лечение в ходе исследования:** применение различных НПВП согласно назначением лечащих врачей, включая совместное применение ингибиторов протонной помпы, антагонистов H2-рецепторов, антацидов, аспирина, ингибиторов агрегации тромбоцитов и антикоагулянтов, кортикостероидов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. **Продолжительность:** 2001-2008 гг. **Результаты исследования:** Относительные риски были <2 для рофекоксиба, целекоксиба и нимесулида; 2-5 для напроксена, ибупрофена, диклофенака, зторикоксиба и мелоксикама; 5 или выше для кетопрофена, пироксикама и кеторолака.

М **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ

Базовая информация по медицинскому применению лекарственного препарата Нимесил®, гранулы, от 18.10.2024. Показания к применению: лечение острой боли (в т.ч. боли в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом; первичная алгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования. Нимесулид следует применять в качестве препарата второй линии. Решение о назначении нимесулида должно приниматься на основании оценки рисков для каждого пациента. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или к любому из вспомогательных веществ; гиперергические реакции в анамнезе (бронхоспазм, ринит, крапивница), связанные с применением ацетилсалициловой кислоты (АСК) или других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа, околоносовых пазух и непереносимость АСК и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью (например, другими НПВП); период после проведения аортокоронарного шунтирования; лихорадка и/или наличие гриппоподобных симптомов; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в анамнезе; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в анамнезе; перфорации или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, в том числе связанные с предшествующей терапией НПВП; хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения; цереброваскулярные кровотечения или другие активные кровотечения, или заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); печеночная недостаточность; детский возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания; алкоголизм, наркотическая зависимость; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы-изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь, после еды. Содержимое пакетика растворить в стакане негазированной воды (приблизительно 100 мл), перемешать до получения суспензии с апельсиновым запахом. Суспензию необходимо употребить сразу после приготовления. **Взрослым и детям старше 12 лет (масса тела более 40 кг):** по 1 пакетик (100 мг нимесулида) два раза в сутки. Максимальная суточная доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 200 мг. Максимальная продолжительность курса лечения препаратом Нимесил® – 15 дней. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; www.berlin-chemie.ru. Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес: AE-BC-RU@berlin-chemie.com RU_NIM-16-2024-v1-print. Одобрено 11.12.2024.

Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате, используя QR-код

