

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№

45

ТОМ 19
2023



НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ № 5

Дополнительные методы
ультразвуковой
и нейровизуализационной
диагностики
головного мозга

14

Депрессия у пациентов
пожилого
и старческого возраста:
своевременная
диагностика
и эффективное лечение

24

Преимущество
комплексной терапии
при боли
в нижней части спины

44



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

АРЛЕВЕРТ®

ДИМЕНГИДРИНАТ 40 МГ+ ЦИННАРИЗИН 20 МГ
ТАБЛЕТКИ

Двойной механизм действия против головокружения¹



**Лечение симптомов
головокружения различного генеза¹**



Утро



День



Вечер



Для просмотра
полной
информации
о лекарственном
препарате
ОТСКАНИРУЙТЕ
QR-КОД >



- Таблетки Арлеверт® следует принимать внутрь, после еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.¹
- Рекомендуемая доза составляет 1 таблетка препарата Арлеверт® три раза в день. Длительность приема в целом не должна превышать 4 недели.¹
- Необходимость дальнейшего продолжения лечения определяется врачом.¹

¹ Ознакомьтесь с инструкцией о лекарственном препарате, используя QR-код

RU_ARL_10_2023_V1_print. Дата одобрения: 25.10.2023

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10,

БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495)785-01-00, факс: (495)785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>

Реклама

Эффективная фармакотерапия. 2023.
Том 19. № 45.
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)

Effective Pharmacotherapy. 2023.
Volume 19. Issue 45.
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)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
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)*
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
К.В. ОРЛОВА, *к.м.н. (Москва)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
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)*
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
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)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА,
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
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.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA,
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
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. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, 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. NEZNANOV,
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

Корректор Е. САМОЙЛОВА

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. CHEHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

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

Д.А. ЭРГАШБАЕВА, Л.Р. АХМАДЕЕВА, А.А. АБРАМЯН
Фронтотемпоральная деменция и биохимические маркеры 8

Н.Ш. МУЗАФФАРОВА, С.З. ХАКИМОВА, Л.Р. АХМАДЕЕВА,
Д.Э. БАЙКОВ, Р.Р. ГИЗАТУЛЛИН, Г.А. БУЛЯКОВА
Дополнительные методы функциональной
и визуализационной диагностики головного мозга
для планирования персонализированной помощи
неврологическому пациенту 14

Клиническая эффективность

Н.Г. ДУДЧЕНКО, Э.А. МХИТАРЯН
Депрессия у пациентов пожилого и старческого возраста:
от своевременной диагностики к эффективному лечению 24

Обзор

Е.А. КОВАЛЕНКО, Е.В. МАХНОВИЧ, А.В. ПЕРВУНИНА,
К.А. АКИМОВ, Е.А. МАРАХОВСКАЯ, А.Н. БОГОЛЕПОВА
Биомаркеры крови в ранней диагностике болезни
Альцгеймера 30

Лекции для врачей

Т.Н. БЕЛОУСОВА, Г.С. ГОЛОСНАЯ, Д.А. ХОЛИЧЕВ,
Н.А. ЕРМОЛЕНКО, О.Н. КРАСНОРУЦКАЯ
Провоспалительные аспекты патогенеза фульминантных
постгипоксических изменений головного мозга
у доношенных новорожденных, перенесших острую
асфиксию в родах 38

Клиническая практика

О.А. ШАВЛОВСКАЯ, И.Д. РОМАНОВ, И.А. БОКОВА
Преимущественный ингибитор циклооксигеназы 2
в терапии болевого синдрома 44

Г.С. ГОЛОСНАЯ, Т.Н. БЕЛОУСОВА, Н.Ю. КНЯЗЕВА,
Е.Г. ТРИФОНОВА, Д.А. ХОЛИЧЕВ, М.Ю. НОВИКОВ,
Д.Ю. ПОДКОПАЕВ, А.И. МАКУЛОВА, А.А. СКОБЕЛЬЦЫН
Врожденный листериоз у ребенка с острой тяжелой
асфиксией при рождении 50

Медицинский форум

Цервикокраниалгии – вертеброгенные и не только:
вопросы диагностики и лечения 56

Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

Эндогенный антиоксидант
прямого и непрямого
действия¹

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

Широкая линейка доз и лекарственных форм¹



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



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

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

Литература:

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

* для в/в формы введения

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

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

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

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

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

Реклама



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Contents

Clinical Studies

- D.A. ERGASHBAEVA, L.R. AKHMADEEVA, A.A. ABRAMYAN
Fronto-Temporal Dementia and Biochemical Markers 8
- N.Sh. MUZAFFAROVA, S.Z. KHAKIMOVA, L.R. AKHMADEEVA,
D.E. BAIKOV, R.R. GIZATULLIN, G.A. BULYAKOVA
Functional and Imaging Diagnostic Methods for Planning
Personalized Management for a Neurological Patient 14

Clinical Efficacy

- N.G. DUDCHENKO, E.A. MKHITARYAN
Depression in Elderly and Senile Patients:
from Timely Diagnosis To Effective Treatment 24

Review

- Ye.A. KOVALENKO, Ye.V. MAKHNOVICH, A.V. PERVUNINA,
K.A. AKIMOV, Ye.A. MARAHOVSKAYA, A.N. BOGOLEPOVA
Biomarkers of Blood in the Early Diagnosis of Alzheimer's
Disease 30

Clinical Lectures

- T.N. BELOUSOVA, G.S. GOLOSNAJA, D.A. HOLICHEV,
N.A. ERMOLENKO, O.N. KRASNORUTSKAYA
Proinflammatory Aspects of the Pathogenesis of Fulminant
Posthypoxic Brain Changes in Full-Term Newborns
Who Underwent Acute Asphyxia in Childbirth 38

Clinical Practice

- O.A. SHAVLOVSKAYA, I.D. ROMANOV, I.A. BOKOVA
Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor in Pain Syndrome
Therapy 44
- G.S. GOLOSNAJA, T.N. BELOUSOVA, N.Yu. KNYAZEVA,
Ye.G. TRIFONOVA, D.A. HOLICHEV, M.Yu. NOVIKOV,
D.Yu. PODKOPAEV, A.I. MAKULOVA, A.A. SKOBELTSYN
Congenital Listeriosis in a Child with
Acute Severe Asphyxia at Birth 50

Medical Forum

- Cervicocranialgia – Vertebrogenic and Not Only:
Issues of Diagnosis and Treatment 56

декскетопрофен **Дексалгин**®

Скорая помощь при острой боли¹



**Выраженный
обезболивающий эффект³**



**Быстрое начало
действия^{1, 2}**



**Хорошая
переносимость⁴**

ДЛЯ ПРОСМОТРА ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ
ОТСКАНИРУЙТЕ QR-КОД

ДЕКСАЛГИН®
АМПУЛЫ



ДЕКСАЛГИН® 25
ТАБЛЕТКИ



ДЕКСАЛГИН®
ГРАНУЛЫ



Информация для специалистов здравоохранения. Дексалгин ампулы отпускаются по рецепту. Дексалгин® гранулы и Дексалгин® 25 (таблетки) отпускаются без рецепта. RU-DEX-15-2023_V1_press. Одобрено 11.08.2023.

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

М **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ



¹ Андижанский
государственный
медицинский
институт

² Башкирский
государственный
медицинский
университет

³ Академия наук
Республики
Башкортостан

Фронтотемпоральная деменция и биохимические маркеры

Д.А. Эргашбаева, к.м.н.¹, Л.Р. Ахмадеева, д.м.н., проф.^{2,3}, А.А. Абрамян¹

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

Для цитирования: Эргашбаева Д.А., Ахмадеева Л.Р., Абрамян А.А. Фронтотемпоральная деменция и биохимические маркеры. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (45): 8–12.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-45-8-12

Рассмотрены проблемы лобно-височной (фронтотемпоральной) деменции, ее клинические проявления у пациентов в Республике Узбекистан, представлены результаты исследования потенциальных взаимосвязей между ее неврологическими симптомами и уровнем гормона дегидроэпиандростерона сульфата в крови при когнитивных расстройствах.

Материал и методы. Нами обследованы три группы субъектов в возрасте от 60 до 75 лет с фронтотемпоральной деменцией, хронической ишемией головного мозга и без признаков когнитивных расстройств. Всем выполнены объективное исследование с полным неврологическим тестированием, включавшим оценку когнитивных функций с использованием нейропсихологических шкал, и исследование крови на уровень гормона дегидроэпиандростерона сульфата.

Результаты. Клиническая картина фронтотемпоральных деменций у пациентов, проживающих в Республике Узбекистан, существенно не отличается от таковой в других популяциях мира. Минимальные уровни гормона дегидроэпиандростерона сульфата зафиксированы в группе пациентов с фронтотемпоральными деменциями – 1,25 мкг/мл, максимальные – у здоровых лиц контрольной группы – 2,29 мкг/мл.

Заключение. Результаты данного исследования свидетельствуют о существовании потенциальной ассоциации между развитием когнитивного снижения и концентрацией гормона дегидроэпиандростерона сульфата в крови. Результаты данного наблюдения должны быть протестированы в последующих исследованиях и использованы для индивидуального подбора фармакотерапии и нефармакологических вмешательств.

Ключевые слова: фронтотемпоральная деменция, когнитивное снижение, дегидроэпиандростерона сульфат

Введение

В связи с повышением среднего возраста во всем мире число пожилых пациентов резко возросло. Как следствие, увеличилось количество пациентов с когнитивными нарушениями разной степени выраженности. Заболевания, сопровождающиеся когнитивными и поведенческими нарушениями, активно исследуются неврологами и психиатрами всего мира. Одним из таких заболеваний является фронтотемпоральная деменция (ФТД), многие аспекты которой остаются нераскрытыми и подлежат дальнейшему изучению.

ФТД, или лобно-височная деменция, представляет собой группу нейродегенеративных заболеваний с преимущественным поражением лобных и передних отделов височных долей головного мозга, которое проявляется прогрессирующими поведенческими и личностными нарушениями с постепенной утратой эмпатии и способности к продуктивному контакту.

На ФТД приходится примерно 5–7% случаев деменции [1]. Заболеваемость составляет 8,9 случая на 100 тыс. населения в год [2, 3]. Данное заболевание поражает людей средней возрастной группы. Пик заболеваемости приходится на возраст 55–65 лет, хотя описаны редкие случаи начала болезни в 20–40 и даже после 90 лет [3].

С учетом того, что дегенеративному процессу подвергаются лобный и височный отделы головного мозга, становится понятным, почему в клинической картине доминируют прогрессирующий на протяжении всей болезни лобный синдром, нарушения функции речи, отсутствуют первичные дефекты праксиса, нарушения пространственной ориентации и грубые расстройства памяти.

Около 30–50% случаев ФТД имеют семейный характер и связаны с мутациями в трех генах: гене, кодирующем связанный с микротрубочками белок тау (МАРТ), гене програнулина и гене, кодирующем



белок C9orf72 [2]. В большинстве случаев тип наследования данного заболевания аутосомно-доминантный, но бывают и спорадические случаи, когда наследование не может быть объяснено законами Менделя. Имеют значение и факторы риска развития данного заболевания, к которым относят черепно-мозговую травму, повышающую риск развития ФТД в 3,3 раза, заболевания щитовидной железы, на фоне которых риск заболевания возрастает в 2,5 раза [4]. Выживаемость при ФТД составляет около 6–10 лет, реже – 12–15 лет и, как правило, не зависит ни от степени тяжести деменции, ни от возраста дебюта заболевания [4, 5].

Классические клинические критерии диагностики ФТД были предложены D. Neary и соавт. в 1998 г. Согласно этим критериям, ФТД диагностировали при наличии основных клинических проявлений: постепенного начала и неуклонного прогрессирования, рано развивающегося расстройства личности и социального поведения, эмоционального безразличия, снижения критики. По данным Е.Е. Васениной и соавт., чувствительность этих критериев в дебюте заболевания составляет всего 33–58% и только через два года достигает 83%. В настоящее время используются более расширенные критерии диагностики ФТД, опубликованные в 2011 г. международным советом экспертов [6].

Выделяют две основные формы ФТД – поведенческую (ПФФТД) и первичную прогрессирующую афазию (ППА). В свою очередь ППА подразделяют на семантическую,agrammaticкую и логопеническую формы [7–12].

Наиболее распространенной считается ПФФТД. Поскольку при этой форме в процесс вовлекаются преимущественно лобные доли головного мозга, клиническая картина складывается соответственно из поведенческих, социальных и личностных нарушений. Пациенты становятся импульсивными, нередко агрессивными, перестают следить за личной гигиеной. У некоторых из них наблюдается синдром Клювера – Бьюси, включающий эмоциональную тупость, гиперсексуальность, гипероральность (в том числе булимия, сосание и причмокивание губами) и зрительную агнозию. Патоморфологическая картина ФТД представлена атрофическими изменениями в лобных и височных долях головного мозга. Возможно вовлечение в патологический процесс теменной коры, черной субстанции, полосатых тел, других подкорковых структур и передних рогов спинного мозга, что находит отражение в клинической картине заболевания [8, 11–13]. По данным Д.А. Гришина, В.В. Захарова, Н.Н. Яхно, у 63% пациентов с ПФФТД имеет место атрофия коры височных долей головного мозга.

ППА характеризуется прогрессирующими расстройствами речи, возникающими исподволь, без видимой причины и имеющими тенденцию к непрерывному прогрессированию в отсутствие

или при минимальной клинической представленности других когнитивных нарушений. Речевые нарушения при ППА должны быть доминирующим клиническим синдромом в течение двух лет и более [8, 11, 14–18].

В соответствии с предложенными в настоящее время критериями, выделяют три основные формы ППА – семантическую (СФ) без снижения беглости речи (fluent aphasia, semantic dementia), аграмматическую (АФ) со снижением беглости речи (non-fluent aphasia) и логопеническую формы (ЛФ) [17–21]. Третий – логопенический вариант ППА в большинстве случаев представляет атипичную форму болезни Альцгеймера, а не проявление лобно-височной дегенерации [7, 22, 23]. Выделяют также комбинированную форму ППА, которая имеет признаки, схожие с СФ и АФ ППА [24].

Несмотря на превалирование поведенческих и речевых нарушений, связанных с поражением лобных и височных долей головного мозга, у пациентов с ФТД в той или иной мере присутствуют иные выраженные когнитивные нарушения.

Цель исследования – проанализировать клинико-неврологические особенности течения ФТД, когнитивные и психологические нарушения при данном заболевании, а также взаимосвязь уровня гормона дегидроэпиандростерона сульфата с прогрессированием когнитивных нарушений у обследованных пациентов.

Материал и методы

Набор пациентов проводился в трех стационарных неврологических отделениях, а также поликлиническом отделении клиники Индижанского государственного медицинского института (Республика Узбекистан). Было обследовано 43 пациента в возрасте от 60 до 75 лет. Пациенты были разделены на три группы. Первую группу составили 13 пациентов с ФТД (средний возраст – 67 лет), вторую – 15 пациентов с хронической ишемией головного мозга с легкими и умеренными когнитивными нарушениями (средний возраст – 66 лет), третью (контрольную) – 15 лиц без когнитивных нарушений (средний возраст – 68 лет). Всем пациентам были проведены соматический осмотр, полный клинический неврологический осмотр, включая оценку когнитивных функций по шкалам MMSE, MoCA, Батарее лобной дисфункции, глобальной шкале оценки ухудшения первичной дегенеративной деменции, также известной как шкала Рейсберга. Всем пациентам выполнено исследование крови на уровень гормона дегидроэпиандростерона сульфата. Кроме того, пациентам первой и второй групп проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга.

Результаты

Среди пациентов с ФТД первой группы было 8 (61,5%) пациентов (пять женщин и трое мужчин) с поведен-



ческой формой ФТД и 5 (38,5%) (четыре женщины и один мужчина) с ППА.

Из 15 пациентов второй группы у 4 (26,7%) (три женщины и один мужчина) отмечались легкие когнитивные нарушения, у 7 (46,7%) (две женщины и пять мужчин) – умеренные и у 4 (26,7%) (две женщины

и двое мужчин) – выраженные когнитивные нарушения.

В третью группу без когнитивных нарушений вошли 8 (53,3%) мужчин и 7 (46,7%) женщин.

Среди основных жалоб, предъявляемых родственниками пациентов первой группы, были снижение памяти – 100%, изменение поведения – 92,3%, неяршливость – 61,5%, нарушение речи – 46,1%, агрессивность – 38,4%, стереотипии – 30,7%, неконтролируемые физиологические отправления – 23,1%, эмоциональное оскудение – 23,1%, утрата практических навыков – 15,3%.

Во второй группе пациенты жаловались в основном на головную боль – 100%, головокружение – 86,6%, снижение памяти – 80%, нарушение сна – 73,3%, шум в ушах – 66,6%, быструю утомляемость – 53,3%.

Пациенты третьей группы жалоб, связанных с когнитивными нарушениями, не предъявляли.

Для объективной оценки когнитивных нарушений и нейропсихологического статуса всем пациентам выполнено нейропсихологическое обследование, результаты которого представлены в табл. 1.

В первой группе средний балл по шкале MMSE составил 12,2, данные теста «Батарея лобной дисфункции» – 6 баллов, средний балл по MoCA – 7,1. По шкале Рейсберга 3 (23,1%) пациента первой группы имели умеренное снижение познавательной способности (этап 4), 6 (46,1%) – умеренно тяжелый когнитивный спад (этап 5), 1 (7,6%) – сильное снижение познавательной способности (этап 6), 3 (23,1%) – выраженное тяжелое снижение познавательной способности (этап 7).

Во второй группе средний балл по шкале MMSE составил 24,4, данные теста «Батарея лобной дисфункции» – 14,1 балла, средний балл по шкале MoCA – 17,9. По шкале Рейсберга 8 (53,3%) пациентов второй группы имели умеренное снижение познавательной способности (этап 2), 7 (46,6%) – умеренный когнитивный спад (этап 3).

В третьей группе по шкале MMSE средний балл составил 29, по тесту «Батарея лобной дисфункции» – 17,1, шкале MoCA – 26,7. По шкале Рейсберга у всех пациентов этой группы когнитивный дефицит отсутствовал (табл. 2).

У пациентов первой группы по результатам МРТ головного мозга выявлены признаки атрофии или гипотрофии (разной степени выраженности) коры головного мозга, в частности его лобно-височных отделов. В то же время у пациентов второй группы преобладали МРТ-признаки хронической ишемии головного мозга без выраженных признаков атрофии (рис. 1).

Дегидроэпиандростерона сульфат – андроген, секретруемый в пучковой и сетчатой зонах надпочечников. Согласно результатам исследования, в первой группе с ФТД средний уровень этого гормона составил 1,25 мкг/мл, во второй группе – 1,47 мкг/мл, в третьей – 2,29 мкг/мл (рис. 2).

Таблица 1. Оценка по нейропсихологическим шкалам

Группа	Количество обследованных, абс. (%)	MMSE	Батарея лобной дисфункции	MoCA
Первая	13 (30,2)	12,2 ± 2,4	6,0 ± 1,2	7,1 ± 1,6
Вторая	15 (34,8)	24,4 ± 0,6	14,1 ± 0,7	17,9 ± 0,8
Третья	15 (34,8)	29 ± 0,2	17,1 ± 0,2	26,7 ± 0,4

Таблица 2. Оценка по шкале Рейсберга (количество пациентов на каждом этапе, абс. (%))

Группа	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 4	Этап 5	Этап 6	Этап 7
Первая	–	–	–	3 (23,1)	6 (46,1)	1 (7,6)	3 (23,1)
Вторая	–	8 (53,3)	7 (46,6)	–	–	–	–
Третья	15 (100)	–	–	–	–	–	–

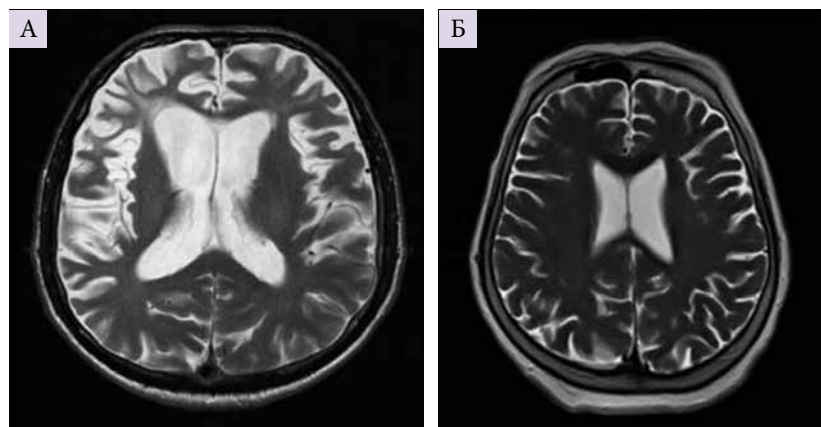


Рис. 1. Сравнительная характеристика МРТ пациента с ФТД (А) и пациента с умеренными когнитивными нарушениями вследствие хронической ишемии головного мозга (Б)

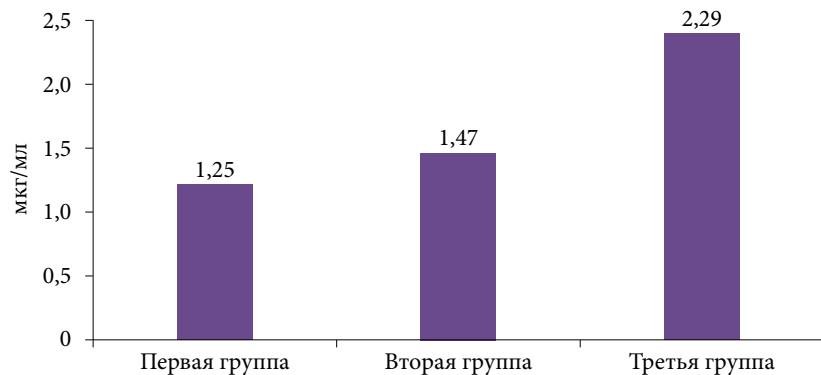


Рис. 2. Уровень гормона дегидроэпиандростерона сульфата



Обсуждение

Несмотря на то что при ФТД основными клиническими признаками являются поведенческие и речевые нарушения, субъективно родственники больных предъявляют жалобы прежде всего на снижение памяти, на втором месте – изменение поведения, далее по нисходящей – речевые нарушения и другие жалобы. Сами пациенты с ФТД жалоб, связанных с заболеванием, как правило, не предъявляют, особенно при выраженном эмоциональном и когнитивном дефиците. Пациенты второй группы с умеренными когнитивными нарушениями предъявляли жалобы неврологического характера, в частности на головную боль, головокружение, нарушение сна, снижение памяти. Это говорит о том, что они адекватно оценивали и понимали свое состояние. Пациенты третьей группы не предъявляли жалоб неврологического характера, что позволило сформировать из них контрольную группу.

МРТ структур головного мозга показала наличие у пациентов с ФТД признаков атрофии или гипотрофии коры лобной или височной областей головного мозга либо обеих частей одновременно, что соответствовало критериям диагностики ФТД. У пациентов с умеренными и выраженными когнитивными нарушениями преобладали изменения сосудистого характера и признаки дисциркуляторной энцефалопатии.

Будучи гормоном, секретируемым надпочечниками, дегидроэпиандростерона сульфат может оказывать определенное влияние на нервную деятельность и когнитивные функции. Нормальные показатели этого гормона в крови, по данным лаборатории Андиганского государственного медицинского института, для мужчин и женщин старше 60 лет составляют 0,10–2,35 и 0,30–2,60 мкг/мл соответственно.

Хотя показатели во всех трех группах не вышли за пределы нормальных значений, минимальные концентрации дегидроэпиандростерона сульфата выявлены у пациентов первой группы (с ФТД), максимальные – у пациентов третьей группы (здоровые лица). Это может служить поводом для обсуждения влияния уровня данного гормона на когнитивные нарушения и использования указанного лабораторного показателя в алгоритме оптимизации диагностики и дифференциальной диагностики различных форм когнитивных нарушений, включая ФТД.

Выводы

Наиболее частыми жалобами у обследованных нами пациентов с ФТД в Республике Узбекистан были снижение памяти, изменение поведения, неряшливость, агрессивность, нарушение речи, то есть признаки поражения лобной и височной областей головного мозга (наши данные соотносятся с данными мировой литературы).

Несмотря на то что у пациентов с ФТД страдают прежде всего поведенческая и речевая сферы, другие когнитивные нарушения, в том числе память, внимание, ориентировка, играют значительную роль в развитии клинических проявлений данной патологии.

В крови пациентов с ФТД выявлен наименьший уровень гормона дегидроэпиандростерона сульфата. У пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями при хронической ишемии головного мозга результат оказался чуть выше. Самый высокий уровень содержания гормона показали анализы крови у здоровых лиц без когнитивных нарушений. Это может свидетельствовать о потенциальной связи между развитием когнитивных нарушений и уровнем гормона дегидроэпиандростерона сульфата в крови.

Полученные результаты могут в дальнейшем послужить базисом для исследований данного гормона как потенциального биохимического маркера для процесса диагностики, дифференциальной диагностики и прогнозирования развития ФТД. Уменьшение уровня данного гормона ассоциируется со снижением кратковременной и долговременной памяти, внимания, способности к вычислению и других когнитивных функций.

Представленная информация призвана помочь при индивидуальном подборе фармакотерапии и немедикаментозных методов коррекции, включая различные методики тренировки памяти, внимания, интеллекта и других когнитивных функций. *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и благодарят Башкирский государственный медицинский университет, на базе которого поддерживается межвузовское международное сотрудничество с Андиганским государственным медицинским институтом в рамках реализации программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030».

Литература

1. Васенина Е.Е., Верюгина Н.И., Левин О.С. Современные представления о диагностике и лечении лобно-височной деменции. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2015; 3: 26–34.
2. Ferrari R., Hernandez D.G., Nalls M.A., et al. Frontotemporal dementia and its subtypes: a genome-wide association study. *Lancet Neurol.* 2014; 13 (7): 686–699.
3. Pressman P.S., Miller B.L. Diagnosis and management of behavioral variant frontotemporal dementia. *Biol. Psychiatry.* 2014; 75 (7): 574–581.
4. Onyike C.U., Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int. Rev. Psychiatry.* 2013; 25 (2): 130–137.
5. Chow T.W. What are the different initial presentations of frontotemporal dementia? *J. Mol. Neurosci.* 2011; 45 (3): 710–712.



6. Seelaar H., Rohrer J.D., Pijnenburg Y.A., et al. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of fronto-temporal dementia: a review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2011; 82 (5): 476–486.
7. Васенина Е.Е., Левин О.С. Первичные прогрессирующие афазии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014; 6 (2): 3–12.
8. Степкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Лобно-височная дегенерация (обзор литературы и собственные наблюдения). *Доктор.Ру.* 2013; 5: 44–50.
9. Степкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Некогнитивные нервно-психические нарушения при синдроме первичной прогрессирующей афазии. *Неврологический журнал.* 2014; 19 (6): 17–22.
10. Степкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром первичной прогрессирующей афазии. *Неврологический журнал.* 2014; 5: 22–28.
11. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
12. Lund and Manchester Groups. Clinical and neuropathological criteria for fronto-temporal degeneration. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1994; 57 (4): 416–418.
13. Lovestone S., Philpot M., Connell J., et al. Genetics, molecular biology, neuropathology and phenotype of frontal lobe dementia. *Br. J. Psych.* 2002; 180: 455–460.
14. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М.: Медпресс-информ, 2013.
15. Кадыков А.С., Калашникова Л.А., Шахпаронова Н.В. и др. Первичная прогрессирующая афазия. *Атмосфера. Нервные болезни.* 2005; 4: 33–36.
16. Gorno-Tempini M.L., Brambati S.M., Ginex V., et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology.* 2008; 71 (16): 1227–1234.
17. Mesulam M.M., Wieneke C., Rogalski E. Quantitative template for subtyping primary progressive aphasia. *Arch. Neurol.* 2009; 66 (12): 1545–1551.
18. Neary D., Snowden J.S., Gustafson L., et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology.* 1998; 51 (6): 1546–1554.
19. Gorno-Tempini M.L., Dronkers N.F., Rankin K.P., et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann. Neurology.* 2004; 55 (3): 335–346.
20. Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S., et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 2011; 76 (11): 1006–1014.
21. Mesulam M.M. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann. Neurol.* 1982; 11 (6): 592–598.
22. Левин О.С. Когнитивные нарушения в неврологической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
23. Chare L., Hodges J.R., Leyton C.E., et al. New criteria for frontotemporal dementia syndromes: clinical and pathological diagnostic implications. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2014; 85 (8): 866–871.
24. Mesulam M.M., Wieneke C., Thompson C., et al. Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. *Brain.* 2012; 135 (Pt 5): 1537–1553.

Fronto-Temporal Dementia and Biochemical Markers

D.A. Ergashbaeva, PhD¹, L.R. Akhmadeeva, PhD, Prof.^{2,3}, A.A. Abramyan¹

¹ Andijan State Medical Institute

² Bashkir State Medical University

³ Academy of Sciences of Bashkortostan Republic

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

Here we discuss the problems of fronto-temporal dementia, its clinical picture in patients in Uzbekistan and the results of our investigation of the possible associations between clinical features of frontotemporal dementia and the level of the hormone dehydroepiandrosterone sulfate.

Material and methods. *Three groups of patients aged 60 to 75 years, with fronto-temporal dementia, chronic brain ischemia and a healthy control group, were examined. They underwent physical examination, complete neurological clinical testing, including an assessment of cognitive functions using neuropsychological scales, and a blood test for the level of the hormone dehydroepiandrosterone sulfate was performed.*

Results. *The clinical presentation of fronto-temporal dementia in our patients in Uzbekistan was similar to other populations. The lowest level of the hormone dehydroepiandrosterone sulfate was observed in the group of patients with frontotemporal dementia – 1.25 mcg/ml, and the highest – in the group of healthy controls – 2.29 mcg/ml.*

Conclusion. *This study demonstrates the existence of a potential association between the development of cognitive impairment and the concentration of the hormone dehydroepiandrosterone sulfate in the blood. It could be tested in the future studies and used for individualized approaches in pharmacotherapy and non-pharmacological interventions.*

Keywords: *fronto-temporal dementia, cognitive decline, dehydroepiandrosterone sulfate*

ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

14-16 февраля
2024 года



БЦ «Центр международной торговли» (Краснопресненская наб., д. 12, подъезд 4)

Междисциплинарная конференция «Вейновские чтения» посвящена актуальным вопросам неврологии и вот уже на протяжении 20 лет успешно объединяет ведущих специалистов и ученых стран ближнего и дальнего зарубежья.

Созданная учениками легендарного академика Александра Моисеевича Вейна, конференция несет в себе задачу не только повысить уровень знаний и профессионализм врачей, но и создать условия для междисциплинарного диалога.

**УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ.
ОБЯЗАТЕЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ НА МЕРОПРИЯТИЕ
И ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО QR-КОДУ**



Реклама

Темы и направления конференции

- Превентивная персонализированная неврология
- Ранняя диагностика и предотвращение нейродегенеративных заболеваний
- Неврология детского, среднего и пожилого возраста. Гендерная неврология
- Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения
- Рассеянный склероз. Эпилепсия. Когнитивные нарушения. Деменция. БАС. Головокружение
- Болезнь Паркинсона и другие расстройства движений
- Спинальная мышечная атрофия, другие нервно-мышечные заболевания
- Полинейропатии и другие заболевания периферической нервной системы
- Нейроинфекции. Нервные болезни и COVID-19
- Редкие генетические заболевания. Болезнь Фабри. Болезнь Помпе
- Междисциплинарная неврология. Нейроревматология
- Нейрохирургия. Взаимодействие неврологов и нейрохирургов
- Нейрореабилитация. Взаимодействие неврологов и специалистов функциональной реабилитационной медицины
- Взаимодействие неврологов и психиатров, терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, эндокринологов, ревматологов, акушеров, гинекологов и других специалистов
- Функциональные расстройства в неврологической практике
- Болевые синдромы в неврологической и общеврачебной практике
- Нейронутрициология. Нутриенты, микроэлементы и нервные болезни. Нутритивная поддержка. Микробиота и болезни нервной системы
- Нейропсихиатрия. Стресс и болезни нервной системы. Вегетативные нарушения. Тревога. Депрессия. Нарушения сна и бодрствования
- Фармакотерапия нервных болезней. Фармакогенетика
- Нелекарственные методы профилактики и лечения нервных болезней. Психотерапия болезней нервной системы. Арт-терапия и болезни мозга
- Инновационные технологии для диагностики и лечения нервных болезней



¹ Самаркандский
государственный
медицинский
институт

² Башкирский
государственный
медицинский
университет

³ Академия наук
Республики
Башкортостан

Дополнительные методы функциональной и визуализационной диагностики головного мозга для планирования персонифицированной помощи неврологическому пациенту

Н.Ш. Музаффарова¹, С.З. Хакимова, д.м.н., проф.¹, Л.Р. Ахмадеева, д.м.н., проф.^{2,3}, Д.Э. Байков, д.м.н., проф.², Р.Р. Гизатуллин², Г.А. Булякова²

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

Для цитирования: Музаффарова Н.Ш., Хакимова С.З., Ахмадеева Л.Р. и др. Дополнительные методы функциональной и визуализационной диагностики головного мозга для планирования персонифицированной помощи неврологическому пациенту. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (45): 14–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-45-14-22

Современные ультразвуковые и нейровизуализационные методы исследования широко применяются для ранней и высококачественной диагностики заболеваний нервной системы, в том числе цереброваскулярных нарушений.

Материал и методы. В исследовании участвовали 50 больных с основным синдромом в виде головокружения с подтвержденными рентгенологически дегенеративно-дистрофическими изменениями в шейном отделе позвоночника и аномалией Киммерле, которым проведена ультразвуковая доплерография, и 120 пациентов, перенесших острый ишемический инсульт, которым выполнены клиничко-нейровизуализационные исследования, включая магнитно-резонансно-томографическую нейроморфометрию с трактографией, и 40 лиц без диагностированных заболеваний нервной системы (группа контроля). Возрастной диапазон – от 46 до 89 лет, мужчин – 47%, женщин – 53%.

Результаты. Получены количественные показатели кровотоков и фракционной анизотропии, которые в дальнейшем могут рассматриваться в качестве референтных. Показана гемодинамическая значимость различий между пациентами и лицами контрольной группы. Дана оценка результатов ротационной пробы при дегенеративно-дистрофических изменениях в шейном отделе позвоночника и аномалии Киммерле по динамике V_{max} кровотока. Представлен клинический случай с нейроморфометрическими магнитно-резонансно-томографическими данными.

Заключение. Дополнительные методы ультразвуковой и нейровизуализационной диагностики головного мозга могут применяться в ежедневной врачебной практике при ведении пациентов с различными цереброваскулярными заболеваниями для планирования персонифицированной помощи с учетом показателей, полученных в данном исследовании.

Ключевые слова: ультразвуковая доплерография, головокружение, инсульт, магнитно-резонансная томография, трактография

Введение

Среди пациентов, обращающихся за помощью к неврологу в России и Узбекистане, большинство пациентов с болевым синдромом. Кроме того, частой причиной обращения к неврологу являются двигательные и когнитивные расстройства. Особое место занимают больные с головокружением [1, 2].

Традиционно головокружение подразделяют на системное и несистемное [3]. Системное головокружение зачастую характеризуется острым дебютом и крайне выраженными клиническими проявлениями, что вынуждает пациента обращаться за экстренной и неотложной медицинской помощью [4, 5]. Установление причины системного головокружения нередко становится клинической



дилеммой для врача приемного отделения и сопровождается ошибками [6, 7]. Эти ошибки обусловлены как объективными причинами, например гетерогенностью феномена головокружения, низкой степенью информативности инструментальных и лабораторных методов исследования, возможностью сочетания нескольких форм головокружения, так и субъективными – недостаточной информированностью врачей о причинах головокружения, неполноценным объективным осмотром, неиспользованием специфических вестибулярных диагностических тестов [8–10]. Крайне важно исключить потенциально жизнеугрожающие заболевания с поражением центральной нервной системы, такие как инсульт, аномалии краниовертебрального перехода, ишемические образования, инфекционные и токсические поражения [11–14]. Необходимо дифференцировать центральные и периферические варианты головокружений.

Считается, что фактором изменения кровотока головного мозга более чем на 50% является патология внечерепных отделов центральных сосудов головы и оптимальная работа головного мозга обеспечивается адекватным притоком крови по брахиоцефальным сосудам. Постоянное поддержание кровотока головного мозга в пределах 50–55 мл на 100 г паренхимы мозговой ткани в одну минуту в области полушарий и 33 мл на 100 г мозговой ткани в одну минуту в области мозжечка необходимо для физиологического течения обмена мозговой ткани.

Согласно данным литературы, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) может быть ошибочно не диагностировано у 35% пациентов в приемном отделении [15–17]. Пациенты, перенесшие ОНМК, представляют отдельную категорию неврологических больных, для которых первоочередными являются вопросы персонализированной реабилитационной помощи. Для формирования алгоритма оказания такой помощи нужно определиться с прогнозом двигательных исходов. Сегодня имеется возможность использовать в этих целях диффузионно-тензорную магнитно-резонансную томографию [18].

Цель – определить роль дополнительных функциональных и визуализационных методов в диагностике цереброваскулярных заболеваний и для планирования персонализированной помощи неврологическим пациентам с патологией экстра- и интрачерепных сосудов на примере ультразвуковых и томографических исследований.

Материал и методы

Для участия в исследовании были отобраны 50 пациентов с жалобами на головокружение, у которых рентгенологически подтверждены дегенеративно-дистрофические изменения в шейном отделе позвоночника и которые находились на стационарном лечении в неврологическом отделении Самаркандского городского медицинского объединения, и 120 пациентов, перенесших ОНМК в виде ишемических инсультов, подтвержденных клинически и с помощью компьютерной томографии, наблюдавшихся в клинике Башкирского государственного медицинского университета (Уфа). Возраст паци-

ентов составил 46–89 лет (47% мужчин, 53% женщин). Применялись общеклинические, клинико-неврологические, транскраниальные доплерографические, рентгенографические и магнитно-резонансно-томографические в различных режимах с построением пирамидных трактов (трактография) методы обследования.

Выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) сосудов шейного отдела: методом цветового дуплексного сканирования оценивались показатели скорости кровотока в субокципитальном участке позвоночной артерии (ПА). Визуализация позвоночных артерий проводилась на аппарате ESoate Mylab class C (Италия) секторным датчиком с частотой 2–8 МГц.

Для оценки нормальных параметров сосудов вертебробазилярного бассейна (ВББ) и трактографии анализировались данные добровольцев (по 20 в каждой подгруппе) без патологии и каких-либо жалоб с аналогичным распределением по полу и возрасту.

В когорте, в которой проводилось ультразвуковое сосудистое исследование, считали, что позвоночная артерия подразделяется на четыре отдела: первый отдел – от устья до входа в костный канал поперечных отростков позвонка CVI; второй отдел – в канале поперечных отростков от CVI до CII; третий отдел – от выхода из канала поперечного отростка CII до входа в череп через большое затылочное отверстие; после выхода из поперечного отростка CII вертебральная артерия изгибается кзади и кнаружи, проходит до поперечного отростка CI, через него и делает изгиб дугообразного характера, называемый петлей CI. Ротация головы относительно шейных позвонков выполняется петлей CI. Расстояние от входа ПА через большое затылочное отверстие до слияния с другой ПА в непарную, базилярную артерию образует интракраниальный отдел вертебральной артерии, то есть четвертый отдел. Обследование третьего отдела выполняли с помощью линейного датчика с частотой 5–7,5 МГц, а четвертого отдела – секторным датчиком с частотой 2–5 МГц. В ходе исследования обеспечивался трансокципитальный доступ. При этом больной сидел или лежал на животе с максимально согнутой вперед шеей. Транскраниальную доплерографию проводили с помощью системы EDAN instruments, версия 1.2, с использованием фазированного датчика частотного диапазона 2–8 МГц.

Атлантовый сегмент ПА имеет особенности траектории в различных сечениях, то есть четыре изгиба, создающих определенные сложности при выведении этого отдела специалистом УЗ-диагностики по всей его длине в одной плоскости УЗИ. При исследовании разграничивали два отдела: проксимальный, или вертикальный, расположенный в промежутке поперечных отростков CI и CII, и дистальный, или горизонтальный, расположенный между поперечным отростком CI и большим затылочным отверстием.

Для визуализации V3- и V4-сегментов ПА в процессе исследования больной находился в горизонтальном положении (лежа на животе) с упором на лоб. Датчик аппарата проецировали между контуром грудино-ключично-сосцевидной мышцы сзади и остистыми отростками CI–CII-позвонков так, чтобы сечение сканирова-



ния было выполнено перпендикулярно продольной оси позвоночника. Датчик наклоняли так, чтобы сечение сканирования проецировалось через атлантоокципитальное сочленение и наружную часть большого затылочного отверстия. Таким образом лучше визуализируется конечный отдел V3-сегмента вертебральной артерии от поперечного отростка С1 до входа в полость черепа, огибающей на своем пути наружную массу С1, проходящей в одноименном углублении. Этот сегмент артерии на экране выглядит как подкова. Далее при продольном сканировании шеи датчик поворачивали на 90° и выставляли параллельно заднему контуру грудино-ключично-сосцевидной мышцы непосредственно под затылочной костью головы так, чтобы сечение проецировалось параллельно продольной оси позвоночника. В таком виде визуализируется начальный отдел V3-сегмента вертебральной артерии между поперечными отростками С1–СII-позвонков. На экране монитора этот участок сосуда выглядит S-образно (рис. 1).

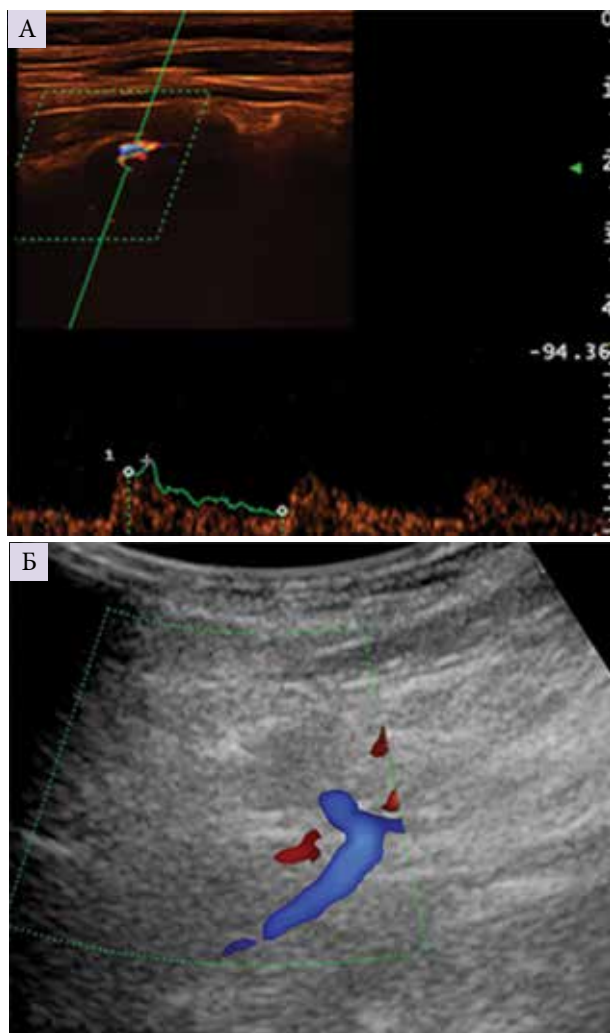


Рис. 1. Допплерография позвоночных артерий. Краниовертебральный отдел. А – визуализация с помощью линейного датчика; Б – визуализация с помощью полостного датчика

Общее состояние кровообращения при доплерографии оценивали по качественным и количественным параметрам. К качественной оценке относятся характер звукового доплеровского сигнала, форма доплерограммы, распределение частот в доплерограмме. Допплерограмма при выполнении транскраниальной доплерографии (ТКДГ) позволяет очень точно изучить динамику кровообращения, поскольку при изменениях кровообращения вид спектрограммы претерпевает выраженные изменения. Из качественных показателей были анализированы изначальный максимальный подъем кривой, который соответствовал пиковой систолической скорости (V_{max} , см/с), точка кривой, которая предшествовала последующему циклу и соответствовала конечной диастолической скорости (V_{min} , см/с). Вырезка, обратный поток на ранней диастоле и отсутствие кровотока в конечной диастоле являются качественными показателями доплеровской спектрограммы. Количественная оценка заключалась в определении максимальной (V_{max} , см/с), средней (V_{mean} , см/с) и минимальной (конечно-диастолической – V_{min} , см/с) скоростей кровотока. Конечная диастолическая скорость (V_{min}) определялась периферическим сосудистым сопротивлением. Оцениваемые критерии зависят от угла наклона датчика относительно траектории кровотока. Во время исследования наклон датчика устанавливали так, чтобы иметь выраженную насыщенность отображения спектрограммы, достигаемую при показателях угла приблизительно 45°. Далее это значение угла использовали при расчете указанных параметров.

Чтобы подсчитать количественные критерии кровотока, которые не зависят от угла наклона датчика, применяли конкретные индексы:

- ✓ индекс циркуляторного сопротивления $RI = (V_{max} - V_{min}) / V_{max}$ (Pourcelot Index, индекс Пурсело);
- ✓ индекс пульсации $PI = (V_{max} - V_{min}) / V_{mean}$ (Goesling Index, индекс Геслинга).

Показатели динамики кровообращения в вертебральных артериях изучали, когда пациент находился в горизонтальном положении (лежа на животе), вначале при положении головы лицом вниз, далее при максимальном повороте вправо и затем при максимальном повороте влево. Изменения параметров кровотока при пробах оценивали путем расчета коэффициента реактивности (КР, %) по формуле:

$$(ПРП/ДП - 1) \times 100,$$

где ПРП и ДП – данные показателя после ротационной пробы и при положении головы лицом вниз (до пробы).

Результаты

Пациентов с головокружением на основании ультразвукового доплерографического исследования (УЗДГ) в зависимости от состояния кровотока по позвоночной артерии разделили на три подгруппы (рис. 2):

- 1) показатели линейной скорости кровотока (ЛСК) в позвоночной артерии в пределах нормы;
- 2) асимметрия ЛСК по одной из позвоночных артерий;
- 3) двустороннее снижение кровотока по позвоночной артерии.



Первый вариант (кровоток в пределах нормы) отмечался у десяти больных, у 7 (70%) из них имелись клинически выраженные болевые проявления, которые врачи трактовали как мышечно-тонические и вероятно обусловленные локальными проявлениями шейного остеохондроза. У 3 (30%) пациентов доминировали симптомы, обусловленные гемодинамическими нарушениями в ВББ.

Второй вариант (асимметрия кровотока по одной из позвоночных артерий от 20 до 80%) выявлен у 25 больных выборки. При этом 20–50%-ная асимметрия зарегистрирована у 18 (72%) пациентов. В 90% зарегистрированы клинические симптомы, обусловленные гемодинамическими нарушениями в ВББ.

Третий вариант (дефицит кровотока по обеим позвоночным артериям от 20 до 40%) диагностирован у 15 пациентов выборки. При этом 20–30% дефицита кровотока зафиксировано у 10 (66,6%) больных. В 14 (93,4%) случаях имели место клинические симптомы, обусловленные гемодинамическими нарушениями в ВББ.

Проведенное исследование позволяет сделать вывод, что выраженность клинических проявлений, связанных с гемодинамическими нарушениями в ВББ, в значительной степени обусловлена нарушением кровотока в позвоночных артериях, выявленным при выполнении УЗДГ.

При УЗИ ПА учитывали уровень входа ее в костный канал поперечных отростков позвонков, наличие извитости, гипоплазии, тип отхождения от подключичных артерий, диаметр в области петли атланта. ПА располагаются позади сонных артерий. В большинстве случаев их диаметр у лиц контрольной группы колебался в пределах 2,5–4,0 мм, в отдельных случаях достигал 5–6 мм, что согласуется с результатами ряда исследований. По данным других авторов, диаметр ПА в разных отделах колеблется от 2,3 до 4,5 мм с левой стороны и от 3,83 до 7,4 мм – с правой.

Далее нами было проведено обследование магистральных артерий головного мозга больных с использованием ультразвуковой ТКДГ с лоцированием экстра- и интракраниальных сосудов (рис. 3).

Оценка ТКДГ-сигнала проводилась в два этапа. На первом этапе оценивали огибающие спектральной характеристики сигнала. На втором этапе на основании оценки этих огибающих подсчитывали разные критерии кровотока. Доплеровская спектрограмма кровотока в ПА имела монофазный характер. Четко визуализировали медленное снижение скорости кровотока от максимальной в систоле к минимальной в конце диастолы.

Главной особенностью доплерографического обследования является то, что амплитуда определяемого сигнала не всегда служит надежным критерием, поскольку зависит от множества параметров, не связанных со скоростью кровотока. Но выраженное видоизменение амплитуды получаемого сигнала, особенно при исследовании симметричных артерий, в общем информативно для диагностики. Именно поэтому при оценке доплеровского сигнала мы использовали критерии, взаимосвязанные с формой и амплитудой (рис. 4).

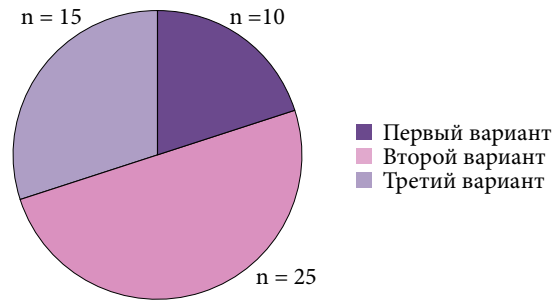


Рис. 2. Распределение пациентов с головокружением в зависимости от линейной скорости кровотока по данным УЗДГ в позвоночных артериях

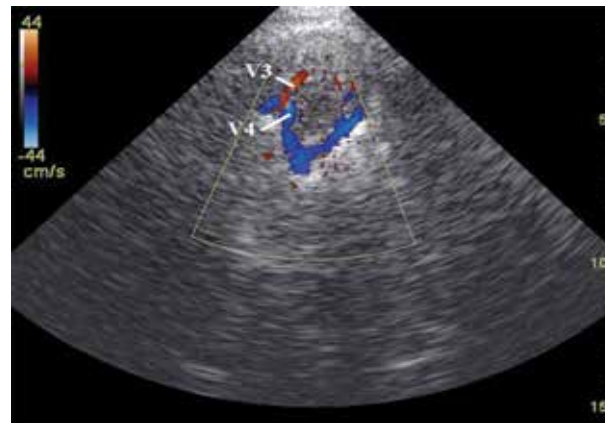


Рис. 3. Сканограмма V3- и V4-сегментов ПА

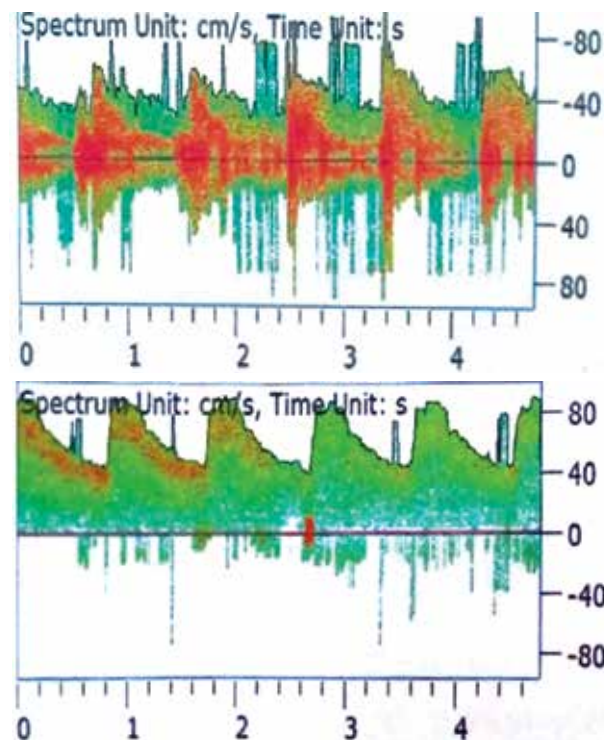


Рис. 4. Транскраниальная доплерография позвоночной артерии. Вертебробазилярный отдел



Таблица 1. Данные ТКДГ V4-сегмента позвоночных артерий в контрольной группе (n = 20)

Показатели кровотока, см/с	V _{max}		V _{mean}		V _{min}		RI		PI	
	Диагностируемая ПА									
	справа	слева	справа	слева	справа	слева	справа	слева	справа	слева
В покое	57,73 ± 1,70	59,92 ± 1,73	38,70 ± 1,39	39,19 ± 1,40	22,55 ± 1,06	22,32 ± 1,06	0,61 ± 0,17	0,63 ± 0,18	0,92 ± 0,21	0,96 ± 0,22
При проведении ротационной пробы	53,11 ± 1,63	55,12 ± 1,66	35,60 ± 1,33	32,76 ± 1,28	20,74 ± 1,02	19,19 ± 0,98	0,61 ± 0,17	0,65 ± 0,18	0,92 ± 0,21	1,12 ± 0,24

Таблица 2. Данные ТКДГ V4-сегмента позвоночных артерий у пациентов с головокружением (n = 50)

Показатели кровотока, см/с	V _{max}		V _{mean}		V _{min}		RI		PI	
	Диагностируемая ПА									
	справа	слева	справа	слева	справа	слева	справа	слева	справа	слева
В покое	55,14 ± 1,46	44,04 ± 1,3	37,0 ± 1,19	30,39 ± 1,08	30,34 ± 1,08	24,21 ± 0,96	0,46 ± 0,13	0,46 ± 0,13	0,70 ± 0,16	0,69 ± 0,16
При проведении ротационной пробы	51,24 ± 3,93	36,24 ± 3,71	34,50 ± 2,87	25,09 ± 2,66	28,37 ± 2,39	20,08 ± 2,29	0,46 ± 0,01	0,46 ± 0,13	0,70 ± 0,02	0,68 ± 0,03

Данные ТКДГ позвоночных артерий V4-сегмента в покое и при проведении ротационной пробы пациентов контрольной группы представлены в табл. 1. Как видим, скоростные показатели при проведении ротационной пробы относительно снижены как в правой, так и в левой ПА в выборке пациентов. В то же время при неизменных индексах RI и PI в правой ПА в левой отмечалось некоторое повышение этих показателей.

Данные описательной статистики общей выборки пациентов с головокружением при ТКДГ представлены в табл. 2. Для всех исследуемых параметров $p \leq 0,05$, что соответствует критерию достоверности $\geq 95\%$.

Изначально во всех группах показатели динамики скорости кровотока в позвоночных артериях справа и слева сравнивались и из-за отсутствия между ними достоверных различий впоследствии оценивались суммарно. При положении головы лицом вниз данные регистрации кровотока в субокципитальном сегменте позвоночных артерий почти не различались между группами.

Исходя из данных, V_{max} как справа, так и слева у обследованных пациентов с головокружением и дегенеративно-дистрофическими изменениями в шейном отделе позвоночника снижалась в систолической фазе (35,41 ± 1,63 и 30,74 ± 1,26 см/с). В то же время билатерально снижались диастолические показатели кровотока (V_{min}) в V3- и V4-сегментах ПА (18,29 ± 0,97 и 15,97 ± 0,77 см/с соответственно). В результате возникала значительная разность амплитуды скоростей кровотока, чего не наблюдалось

у лиц контрольной группы. При наличии сужения сосуда на доплерограмме контралатеральной стороны отмечались небольшое увеличение максимальной скорости, изменение формы волны потока крови. Это расценивалось как результат общей реакции обеих ПА при выраженном уровне компенсаторных, а также различных адаптирующих возможностей.

Сравнительный анализ результатов кровотока в обследуемых группах больных с головокружением и лиц контрольной группы показал незначительную, но отчетливую тенденцию к снижению скоростных показателей кровотока во всех сопоставляемых группах.

Обобщение результатов исследований V3- и V4-сегментов позвоночных артерий пациентов на ТКДГ (табл. 3) показало изменения кровотока: как в правой, так и в левой ПА преимущественно отмечалось замедление кровотока (64,5 и 90,9% соответственно). Ни в одном из наших наблюдений на патологической стороне ускорения кровотока не зафиксировано.

Основываясь на нормативных показателях кровотока в ПА по Цвибелю и данных контрольной группы, у обследуемых пациентов с головокружением определили снижение скорости кровотока различной степени выраженности (рис. 5). У пациентов с начальными проявлениями дегенеративно-дистрофических изменений в шейном отделе позвоночника гемодинамически значимых изменений скорости кровотока не выявлено: в V4-сегменте ПА средняя скорость кровотока составила 37,65 ± 3,07 см/с справа и 34,55 ± 2,94 см/с слева. У пациентов с диагностированными выраженными дегенеративно-дистрофическими изменениями в шейном отделе позвоночника и деформирующим спондилезом констатировали снижение кровотока в пределах нижней грани нормативных критериев: средняя скорость кровотока в V4-сегменте ПА составила 29,70 ± 3,15 см/с справа и 34,10 ± 3,37 см/с слева.

При невыраженных дегенеративно-дистрофических изменениях в шейном отделе позвоночника V_{mean} составила 37,0 ± 1,19 см/с справа и 30,39 ± 1,08 см/с слева,

Таблица 3. Изменения кровотока в V3- и V4-сегментах на ТКДГ

Кровоток V3, V4 ПА на ТКДГ	Не изменен, абс. (%)		Ускорен, абс. (%)		Замедлен, абс. (%)	
	справа	слева	справа	слева	справа	слева
Справа	39	35,5	–	–	71	64,5
Слева	10	9,1	–	–	100	90,9



что, вероятно, компенсировалось противоположной позвоночной артерией, где скорости кровотока находились в пределах нормы. Выраженные дегенеративно-дистрофические изменения приводили к замедлению кровотока (справа $15,34 \pm 0,62$ см/с и слева $15,56 \pm 0,62$ см/с).

На следующем этапе обследуемым больным с головокружением выполняли ротационную пробу, данные которой фиксировались методом ТКДГ. Данные описательной статистики общей выборки пациентов после ротационной пробы при ТКДГ представлены на рис. 5.

ТКДГ-исследование при поворотных пробах динамики кровотока в V3-, V4-сегментах ПА при спондилогенной вертебробазилярной недостаточности, обусловленной дегенеративно-дистрофическими изменениями в шейном отделе позвоночника, выявило уменьшение линейной скорости кровотока, идентичное при ипсилатеральном боковом вращении головы, особенно у пациентов с выраженными дегенеративно-дистрофическими изменениями.

Скоростные параметры кровообращения в вертебральных артериях при контралатеральном повороте значимо не отличались от соответствующих показателей при ипсилатеральной ротации головы, в результате чего во всех группах испытуемых они также были проанализированы суммарно.

Данные показателей гемодинамики в V3- и V4-отделах ПА в состоянии покоя соответствовали данным других авторов. Межгрупповые различия регистрировались по значению средней линейной скорости кровотока, но при этом динамика V_{mean} при ротации головы в сравниваемых группах имела тенденцию к снижению.

Просвет позвоночной артерии обычно не изменялся при атлантоаксиальной ротации, а сужение, как правило, индуцировалось экстравазальным воздействием или перегибом сосуда.

Использование магнитно-резонансно-томографической трактографии для диагностики и оптимизации выбора подходов при составлении персонализированной реабилитационной программы рассмотрим на примере.

Клинический случай

Пациентка Д., 67 лет, с признаками ишемической болезни сердца планово была госпитализирована для проведения аортокоронарного шунтирования. Операция выполнена 9 октября 2023 г. в течение 75 минут, из них 26 минут использовалось искусственное кровообращение. На вторые сутки после проведенного вмешательства у пациентки появились признаки сенсомоторной дисфазии, по поводу чего экстренно выполнена компьютерная томография головного мозга. Ее результаты рентгенолог трактовал как «последствия перенесенных лакунарных инфарктов с обеих сторон, хроническую цереброваскулярную недостаточность, признаки заместительной гидроцефалии, атрофические изменения коры головного мозга». Данные об ОНМК

по ишемическому типу на момент исследования отсутствовали.

При осмотре пациентка жаловалась на сложности с подбором слов. В неврологическом статусе ведущие синдромы – легкий центральный правосторонний гемипарез, сенсомоторная дисфазия умеренной степени, патологические рефлекс Бабинского с обеих сторон. Оценка по шкалам для мониторинга пациентов с инсультом согласно клиническим рекомендациям Минздрава России: NIHSS – 18; LAMS – 3; Рэнкин – 5; Ривермид – 1. Установлен клинический диагноз: ОНМК по типу ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии. Проведена магнитно-резонансная томография (МРТ), по результатам которой описаны зоны измененного сигнала в режимах DWI в левом полушарии головного мозга (ограничение диффузии) (рис. 6) и T2 (рис. 7).

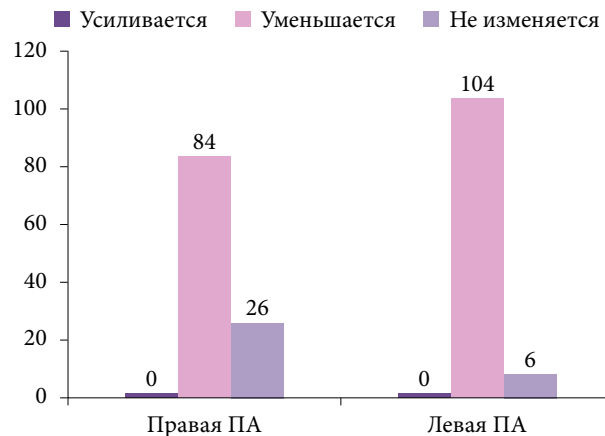


Рис. 5. Изменение кровотока при поворотной пробе в ПА при повороте ипсилатерально

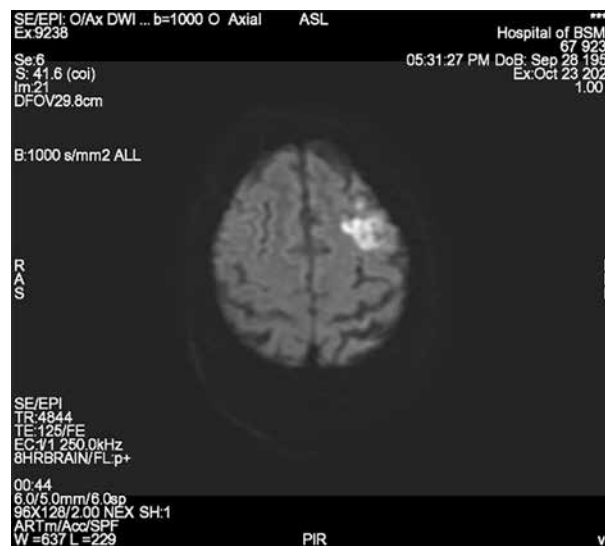


Рис. 6. Зоны измененного сигнала в режиме DWI в левом полушарии головного мозга (ограничение диффузии) у пациентки Д., 67 лет, с острым ишемическим инсультом, острый период

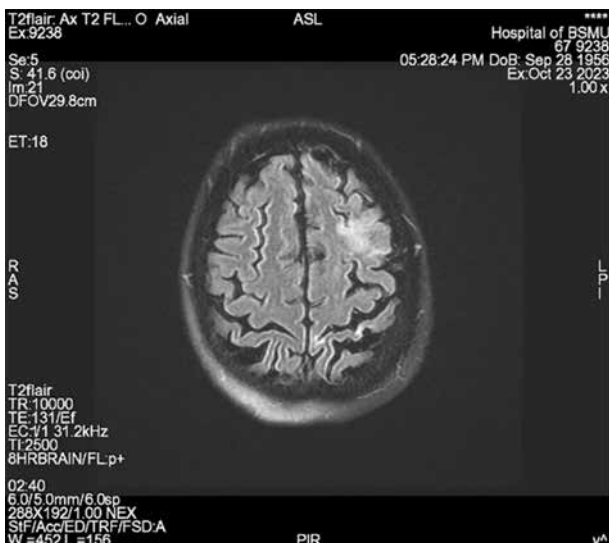


Рис. 7. Зоны измененного сигнала в режиме T2 МРТ головного мозга в левом полушарии головного мозга у пациентки Д., 67 лет, с острым ишемическим инсультом, острый период

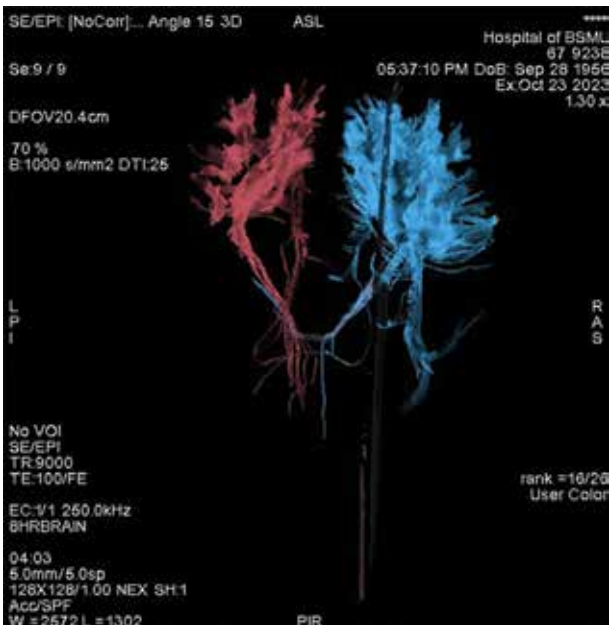


Рис. 8. Трехмерная модель кортикоспинального пути пациентки Д., 67 лет, с острым ишемическим инсультом в бассейне левой средней мозговой артерии

Далее нами была построена трехмерная модель кортикоспинального пути (трактография), результаты которой свидетельствовали о снижении количества проводящих путей кортикоспинального тракта слева, что полностью соответствовало описанной выше клинической картине в виде правостороннего легкого центрального гемипареза (рис. 8). В настоящее время нами продолжается работа по анализу данных магнитно-резонансно-томографических исследований пациентов, перенесших инсульт, с по-

строением трехмерных моделей кортикоспинальных путей и расчетом показателей фракционной анизотропии. Выполняется также анализ данных компьютерно-томографических исследований головного мозга с морфометрией стратегических зон из числа церебральных структур, вовлечение которых может оказаться значимым для прогнозирования различных (прежде всего моторных и когнитивных) исходов после инсульта для разработки персонализированных реабилитационных программ.

Обсуждение

Согласно данным УЗДГ, значимые изменения показателя гемодинамики при ротации головы у здоровых лиц контрольной группы не регистрировались. Вместе с тем у пациентов с вертебробазиллярной недостаточностью при дегенеративно-дистрофических изменениях в шейном отделе позвоночника полученные данные указывали на значимое экстравазальное воздействие в V3- и V4-сегментах ПА при ротации головы в зависимости от варианта костной перемычки. Значения максимальной пиковой скорости при нейтральном положении головы и при поворотах не отличались у здоровых лиц, но степень снижения V_{max} при поворотах головы у пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника была значительно больше. Кроме того, группы различались по количеству случаев снижения V_{max} более 20% ($p < 0,05$).

Диагностически весомым критерием положительной ротационной пробы при УЗДГ является снижение пиковой скорости кровотока $\geq 20\%$ по сравнению с кровотоком до ротации. Вероятность положительного теста относительно контрольной группы и встречаемость данных изменений в 7,5 раза больше у пациентов с вертебробазиллярной недостаточностью и головокружением. По данным ТКДГ, у 72 (65,5%) больных из общего числа пациентов с синдромом позвоночной артерии обнаружены патологические изменения кровотока по ПА в виде асимметрии более 30% (сравнивали ЛСК справа и слева), отмечаемой, по некоторым данным, в 95,5% случаев при компрессионно-ирритативном эффекте вертеброгенного синдрома ПА. При оценке результатов, выявленных при ТКДГ вертебральных артерий у всех больных со спондилогенной краниовертебральной недостаточностью, было подчеркнуто, что средние показатели величины критериев кровотока в V3-, V4-сегментах в целом существенно не отличались от референтных критериев в покое внутри групп. Выявленные достоверные изменения кровотока по ПА проявлялись прежде всего в снижении ЛСК, преимущественно в одной из ПА. У лиц контрольной группы величина пиковой скорости кровотока при поворотной пробе, по данным УЗИ, несколько снижалась (в пределах 2%), преимущественно в левой ПА. У пациентов с аномалией Киммерле пиковая скорость кровотока значительно уменьшалась на стороне с костной перемычкой независимо от стороны поворота. Диагностическим порогом для выявления экстравазального воздействия



на ПА является 20%-ное снижение пиковой скорости кровотока при поворотах головы.

Выраженность выявленных изменений зачастую зависела от продолжительности заболевания, когда отмечалось снижение показателей гемодинамики. По нашему мнению, это свидетельствовало об истощении компенсаторных механизмов регуляции гемодинамики в вертебробазиллярной системе по мере прогрессирования заболевания, что нашло отражение в ряде работ других авторов.

Выводы

Результаты нашего исследования показали, что прохождение ПА через арку или сводчатое отверстие потенциально является причиной периодических нарушений в артериальном кровотоке, а также оказывает давление на периадтеримальное симпатическое сплетение, особенно во время вращения головы.

Сосудистые формы головокружений, описываемые в современной зарубежной и отечественной [19] литературе, должны быть дифференцированы. В России реализуются высококачественные исследовательские проекты по комбинации нейровизуализационных и ультразвуковых методик при ведении пациентов с различными заболеваниями центральной нервной системы [20, 21].

Таким образом, данные литературы и результаты наших исследований подтверждают ценность УЗИ, в частности ТКДГ, в диагностике нарушений гемодинамики в пределах труднодоступного краниовертебрального сочленения. В данной работе представлены цифровые результаты указанных тестов. Это позволяет говорить о том, что современные ультразвуковые технологии, особенно в сочетании с нейровизуализационными методами, дают возможность качественно дополнить клинические методы дифференцирования причин нарушения функционирования структур головно-

Прохождение позвоночной артерии через арку или сводчатое отверстие потенциально является причиной периодических нарушений в артериальном кровотоке, а также оказывает давление на периадтеримальное симпатическое сплетение, особенно во время вращения головы. Данные литературы и результаты наших исследований подтверждают ценность ультразвукового исследования, в частности транскраниальной доплерографии, в диагностике нарушений гемодинамики в пределах труднодоступного краниовертебрального сочленения

го мозга, на ранних этапах выявлять патологические изменения в просветах сосудов, оценивать гемодинамические параметры кровотока, проводить нейроморфометрические измерения для оценки состояния системы кровотока головного мозга и подбора персонализированных методов помощи пациентам с различными цереброваскулярными заболеваниями. *

Авторы благодарят Башкирский государственный медицинский университет, на базе которого поддерживается межвузовское международное сотрудничество с Самаркандским государственным медицинским университетом в рамках реализации программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030». Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Верулашвили И., Берая М., Кортушвили М. Особенности церебральной венозной гемодинамики при хронических нарушениях мозгового кровообращения. Эффективная фармакотерапия. 2018; 24: 88–92.
2. Иваничев Г.А., Старосельцева Н.Г., Иваничев В.Г. Цервикальная атаксия (шейное головокружение). Казань, 2010.
3. Абрамов А.С., Терновой С.К., Серова Н.С. Возможности рентгеновских методов диагностики в оценке нестабильности позвоночно-двигательных сегментов шейных позвонков. Современные проблемы науки и образования. 2019; 3: 184–184.
4. Баевский Р.М. Прогноз критических состояний на грани нормы и патологии. М.: Медицина, 2019.
5. Джалкхи А.М. Спондилогенные нарушения кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне (клинические варианты, комплексное лечение): автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2015.
6. Алиев К.Т., Бондаренко Е.В., Волкова С.А. и др. К вопросу о клинике спондилогенных нарушений кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне. Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. 2012; 19 (1): 60–63.
7. Гаманович А.И. Анализ экономической эффективности метода диагностики висцеро-вертебрального болевого синдрома при поясничном остеохондрозе. БГМУ в авангарде медицинской науки и практики. Сборник рецензируемых научных работ. Минздрав Республики Беларусь. Минск, 2017.
8. Андреев В.В. Оценка величины костного канала на задней дуге при аномалии Киммерле в патогенезе дисциркуляторных нарушений в вертебрально-базиллярном бассейне. Актуальные вопросы нейрососудистой реабилитации: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. СПб., 2007; 30–31.



10. Гильвег А.С., Парфенов В.А., Евзиков Г.Ю. Вопросы диагностики и лечения синдрома запястного канала. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019; 11 (S1): 46–51.
11. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии. М.: Видар, 2007.
12. Белецкий А.В., Пустовойтенко В.Т., Смянович А.Ф. Рентгенометрия позвоночника. Минск, 2018.
13. Дементьев Е.З., Жарнов А.М., Жарнова В.В. Причины возникновения и диагностика патологических функциональных блоков в шейном отделе позвоночника. Кремлевская медицина. 2013; 3: 36–41.
14. Дружинин Д.С. Состояние мозгового кровообращения у больных с гипоплазией позвоночной артерии (клинико-доплерографическое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. НЦ неврологии РАМН, 2010.
15. Зозуля И.С., Бредихин А.В., Бредихин К.А. и др. К вопросу о краниовертебральной дисфункции и особенностях ее диагностики: научный обзор и личные наблюдения. Международный неврологический журнал. 2012; 2 (48): 29–42.
16. Еленская С.В., Сергеева И.И. Возможности лучевой диагностики в экспертной оценке вертебро-неврологической патологии. Актуальные вопросы лучевой диагностики (первый уровень визуализации). Сборник научных работ, посвященных 65-летию кафедры лучевой диагностики БелМАПО и 80-летию академика А.Н. Михайлова. Минск, 2016; 56–59.
17. Кошкарева З.В., Сороковиков В.А., Животенко А.П. и др. Лучевые и функциональные методы исследования в диагностике сегментарной нестабильности при остеохондрозе шейных позвонков и шейно-плечевого синдрома. Acta biomedica scientifica. 2019; 4 (6): 40–46.
18. Куташов В.А., Ульянова О.В., Хабарова Т.Ю. Остеохондроз. Современные методы диагностики и лечения. Медикаментозные блокады. Учебно-методические рекомендации для врачей неврологов, нейрохирургов, травматологов, терапевтов, врачей общей практики, клинических ординаторов и интернов. Воронеж, 2016.
19. Гизатуллин Р.Р., Ахмадеева Л.Р., Байков Д.Э. и др. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография для прогнозирования исходов после церебрального инсульта. Современные проблемы науки и образования. 2022; 6–1: 144.
20. Жизневский Д.В., Замерград М.В., Грачев С.П. Современные представления о сосудистом головокружении. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023; 15 (4): 4–11.
21. Москаленко А.Н., Четкин А.О., Филатов А.С. и др. Комбинированное клиничко-нейровизуализационное исследование пациентов с болезнью Паркинсона с помощью транскраниальной сонографии и нейромеланин-чувствительной магнитно-резонансной томографии. Российский неврологический журнал. 2022; 27 (6): 32–40.
22. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Шамтиева К.В. и др. Предикторы и интегративный показатель тяжести когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022; 122 (4): 52–60.

Functional and Imaging Diagnostic Methods for Planning Personalized Management for a Neurological Patient

N.Sh. Muzaffarova¹, S.Z. Khakimova, PhD, Prof.¹, L.R. Akhmadeeva, PhD, Prof.^{2,3}, D.E. Baikov, PhD, Prof.², R.R. Gizatullin², G.A. Bulyakova²

¹ Samarkand State Medical Institute

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

³ Academy of Sciences of Bashkortostan Republic

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

Modern ultrasound and neurovisualization techniques are widely used for early and high-quality diagnosis of disorders of nervous system, including cerebrovascular diseases.

Material and methods. The study included 50 patients with dizziness and vertigo with degenerative disorders of the cervical vertebrae confirmed by X-ray and/or Kimmerle anomaly, all of them underwent ultrasonic dopplerography; 120 ischemic stroke survivor after tomographic brain imaging, including MRI-tractography; and 40 healthy volunteers as controls. Age range was from 46 to 89 years (47% men).

Results. The results of blood flow parameters and fractional anisotropy that we present here could be used as reference numbers; hemodynamic difference between patients and controls was significant. The results of rotation test in patients with degenerative vertebral disorders in the cervical spine and Kimmerle anomaly were evaluated following V_{max} blood flow dynamics. A clinical observation with neuromorphometric MRI data is presented.

Conclusion. The discussed additional methods of cerebral ultrasound and neuroimaging diagnosis could be applied in every-day clinical practice by physicians working with patients suffering from cerebrovascular conditions for planning personalized management using the data from our study.

Keywords: Doppler ultrasound, dizziness, stroke, MRI, tractography



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>

Реклама



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

Российский
геронтологический
научно-клинический
центр,
Москва

Депрессия у пациентов пожилого и старческого возраста: от своевременной диагностики к эффективному лечению

Н.Г. Дудченко, к.м.н., Э.А. Мхитарян, к.м.н.

Адрес для переписки: Элен Араиковна Мхитарян, melen99@mail.ru

Для цитирования: Дудченко Н.Г., Мхитарян Э.А. Депрессия у пациентов пожилого и старческого возраста: от своевременной диагностики к эффективному лечению. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (45): 24–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-45-24-28

В статье представлены современные данные об эпидемиологии и клинических особенностях депрессии у пациентов пожилого и старческого возраста. Рассмотрены коморбидность депрессии у пожилых, принципы диагностики и методы скрининговой оценки депрессивных симптомов, а также современные подходы к ведению таких пациентов.

Ключевые слова: депрессия у пожилых, депрессии позднего возраста, гериатрическая депрессия

Актуальность

Старение населения является общемировой тенденцией. По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, с 2015 по 2050 г. доля лиц старше 60 лет в мире почти удвоится – с 12 до 22% [1]. Депрессия наряду с деменцией – один из самых распространенных нейropsychиатрических синдромов в позднем возрасте. Депрессия у пожилых усугубляет физические симптомы, в частности боль, снижает когнитивные функции, увеличивает риск ранней медицинской смертности и суицидов, а также затраты на здравоохранение. Своевременная диагностика и адекватная терапия депрессии способны улучшить качество жизни пожилых пациентов.

Эпидемиология

В систематическом обзоре и метаанализе N. Abdoli и соавт. проанализированы данные 20 исследований с общим количеством участников 18 953. Показано, что распространенность большого депрессивного расстройства у пожилых составляет 13,3%. При этом анализ по подгруппам продемонстрировал, что депрессией страдают примерно 11,9% пожилых женщин и 9,7% пожилых мужчин. Наиболее высокая частота встречаемости депрессии у пожилых отмечается в Австралии – 20,1% и странах Европы – 12,9%. С возрастом распространенность депрессии увеличивается [2]. Крупных эпидемиологических исследований депрессии в российской популяции пожилых людей не проводилось, но в ряде работ показана высокая встречаемость де-

прессии в отечественной медицинской практике в целом (от 24 до 64%) [3–5]. Согласно данным российского исследования КОМПАС, риск возникновения депрессии возрастает в 1,4 раза каждые десять лет жизни [5].

Клинические симптомы и диагностика

Пожилые пациенты с депрессией представляют неоднородную группу с точки зрения клинического анамнеза и сопутствующих заболеваний. Принято выделять так называемую депрессию позднего возраста – состояние, при котором симптомы депрессии возникают у пациентов в возрасте 60 лет и старше. По сравнению с пожилыми людьми, перенесшими первый депрессивный эпизод в раннем возрасте, у пациентов с депрессией позднего возраста выше вероятность развития деменции.

К факторам риска депрессии позднего возраста относят женский пол, хронические соматические заболевания, когнитивные и функциональные нарушения, отсутствие тесных социальных контактов, стрессовые жизненные события [6].

Диагностика депрессии у пожилых осуществляется с помощью тех же инструментов, что и у пациентов молодого и среднего возраста. Согласно критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра, для диагностики депрессии у пожилого пациента необходимо выявить не менее двух основных и двух дополнительных симптомов, которые должны сохраняться большую часть времени на протяжении не менее двух недель. Если у пациента отмечается три



основных и пять и более дополнительных симптомов, речь идет о тяжелой депрессии. При легкой и умеренно выраженной депрессии должны присутствовать два основных и не менее трех-четырех дополнительных симптомов (табл. 1) [7]. Следует отметить, что в гериатрической популяции наиболее распространены легкие и умеренно тяжелые депрессии.

В Диагностико-статистическом руководстве по психическим расстройствам, 5-е издание (DSM-5) термин «депрессия» применяется в отношении целого ряда депрессивных расстройств – большое депрессивное расстройство, хроническое депрессивное расстройство, предменструальное дисфорическое расстройство, депрессивное расстройство, вызванное другими нарушениями в состоянии здоровья (например, гипотиреозом), депрессивное расстройство, вызванное употреблением лекарственных средств или психоактивных веществ, другие депрессивные расстройства.

Для диагностики большого депрессивного расстройства, согласно критериям DSM-5, необходимо, чтобы пять или более из следующих признаков отмечались у пациента практически ежедневно в течение одного и того же двухнедельного периода, одним из этих признаков должно быть подавленное настроение либо потеря интереса или удовольствия (табл. 2) [8]. Несмотря на наличие четких диагностических критериев, депрессия у пожилых плохо диагностируется и неадекватно лечится [9]. Сложности диагностики заболевания в гериатрической практике связаны, с одной стороны, с тем, что пожилые пациенты зачастую не предъявляют характерных для аффективных расстройств жалоб, рассматривая симптомы депрессии в качестве нормального проявления процесса старения, признака декомпенсации соматических и/или неврологических заболеваний или нормальной реакции на различные утраты (смерть близких, выход на пенсию). С другой стороны, для пожилых характерна значительная распространенность так называемых атипичных, соматизированных или маскированных депрессий, при которых соматические симптомы преобладают над психическими. Пациенты с соматизированной депрессией обращаются к врачам различных специальностей, предъявляя множество разнообразных жалоб, проходят ряд обследований (синдром «большой истории болезни»), после чего им нередко устанавливают некорректный диагноз какого-либо соматического заболевания [10]. Однако без воздействия на эмоциональную сферу и грамотного лечения депрессии оказать эффективную помощь данной категории пациентов невозможно.

Для выявления соматизированных депрессий у пожилых следует обращать внимание на такие признаки, как многочисленность и противоречивость предъявляемых жалоб, данные о цикличности симптомов в настоящем состоянии и в анамнезе, несоответствие между жалобами и объективным соматическим статусом, несоответствие динамики расстройств течению и исходу соматического заболевания, плохой ответ на стандартное медицинское лечение, слабая мотивация пациента участвовать в процессе лечения.

Таблица 1. Диагностические критерии депрессивного расстройства (Международная классификация 10-го пересмотра)

Симптомы	Критерий
А. Основные	Стойкое снижение настроения почти ежедневно и большую часть дня, которое не зависит от ситуации Утрата способности радоваться, интересоваться чем-либо, испытывать удовольствие (ангедония) Снижение энергии и повышенная утомляемость
Б. Дополнительные	Снижение уверенности в себе и самооценки Чрезмерное и неадекватное самоосуждение и самообвинение Повторяющиеся мысли о смерти, нежелании жить, суицидальные мысли и намерения Снижение концентрации внимания, памяти, чрезмерная нерешительность Объективные признаки психомоторной заторможенности или тревожного возбуждения (ажитация) Нарушения сна Нарушения аппетита

Таблица 2. Критерии диагностики большого депрессивного эпизода (DSM-5)

Симптомы	Критерий
Основные (обязателен один основной симптом или более)	Подавленное настроение в течение большей части дня Заметное снижение интереса или удовольствия от всех или почти всех видов деятельности в течение большей части дня
Дополнительные	Значительная (> 5%) потеря/увеличение веса или снижение/повышение аппетита Бессонница (часто связанная с невозможностью поддержания сна) или гиперсомния Психомоторное возбуждение или заторможенность, наблюдаемые другими (не самооценка) Усталость или потеря энергии Чувство бесполезности или чрезмерной или необоснованной вины Снижение способности мыслить, концентрации внимания Повторяющиеся мысли о смерти или самоубийстве, попытки самоубийства или конкретный план совершения самоубийства

Важным вспомогательным инструментом для выявления симптомов депрессии являются формализованные шкалы и опросники. Однако широко используемые в клинической практике шкалы депрессии Бека, Гамильтона, госпитальная шкала тревоги и депрессии не учитывают особенности депрессии у пожилых. С целью скрининга депрессии в гериатрии рекомендуется использовать специально разработанные для пожилых пациентов гериатрическую шкалу депрессии (табл. 3) [11] и шкалу оценки здоровья. Для выявления депрессивных симптомов у пациентов с деменцией следует использовать Корнельскую шкалу депрессии при деменции.

Всем пожилым пациентам с симптомами депрессии показано лабораторное обследование с оценкой клинического анализа крови, уровня глюкозы, определением уровня гормонов щитовидной железы (для исключения гипотиреоза), натрия крови (для исключения гипонатриемии), печеночных трансаминаз,



Таблица 3. *Гериатрическая шкала депрессии*

1. В целом удовлетворены ли Вы своей жизнью?	Нет
2. Вы забросили большую часть своих занятий и интересов?	Да
3. Вы чувствуете, что Ваша жизнь пуста?	Да
4. Вам часто становится скучно?	Да
5. У вас хорошее настроение большую часть времени?	Нет
6. Вы опасаетесь, что с Вами случится что-то плохое?	Да
7. Вы чувствуете себя счастливым большую часть времени?	Нет
8. Вы чувствуете себя беспомощным?	Да
9. Вы предпочитаете остаться дома, нежели выйти на улицу и заняться чем-нибудь новым?	Да
10. Считаете ли Вы, что Ваша память хуже, чем у других?	Да
11. Считаете ли Вы, что жить – это прекрасно?	Нет
12. Чувствуете ли Вы себя сейчас бесполезным?	Да
13. Чувствуете ли Вы себя полным энергии и жизненной силы?	Нет
14. Считаете ли Вы, что окружающие Вас люди живут более полноценной жизнью по сравнению с Вами?	Да
Общий балл	

Ключ: 1 балл зачисляется за ответ «нет» на вопросы 1, 5, 7, 11, 13 и за ответ «да» на вопросы 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14.

Ключ (интерпретация): 0–4 балла – отсутствие депрессии, 5 и более баллов – вероятная депрессия.

креатинина, альбумина (для оценки мальнутриции), уровня витамина D [12].

Дифференциальная диагностика депрессии у пациентов пожилого возраста проводится с другими психическими расстройствами (биполярное аффективное расстройство, апатия, тревожное расстройство и др.), неврологическими (прежде всего деменция) и соматическими (гипотиреоз, гипонатриемия) заболеваниями, а также действием некоторых лекарственных препаратов или психоактивных веществ [12].

Коморбидность

Депрессия у пожилых нередко сочетается с другими заболеваниями. В литературе часто обсуждается коморбидность депрессии и хронической боли, инсомнии, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), тревожных расстройств и когнитивных нарушений. При этом отмечается, что связь между депрессией и сопутствующими заболеваниями может быть двунаправленной. Так, эпидемиологические исследования продемонстрировали, что хроническая боль у пожилых увеличивает риск депрессии в 2,5–4,1 раза [13]. Аналогично пациенты с большим депрессивным расстройством в три раза чаще страдают ненейропатической болью и в шесть раз чаще – нейропатической болью [14].

Примечательно, что ряд специалистов считают боль самой частой маской депрессии [15]. Боль, связанная с депрессией, имеет характерные клинические особенности. Как правило, это трудно локализуемая боль («болит все тело, вся нога»), которая описывается пациентами как неприятное ощущение жжения, покалывания, мурашек, носит постоянный характер и не реагирует на прием анальгетиков [10].

В обзоре Y. Zhang и соавт. проанализирована связь депрессии и ССЗ. Показано, что наличие депрессии у пожилого человека увеличивает риск развития

артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. В то же время, поскольку ССЗ имеют длительное течение и требуют постоянного приема лекарственных средств, нередко отмечаются развитие осложнений и снижение физических возможностей. Наличие у пожилого человека ССЗ, а также сахарного диабета увеличивает риск развития депрессивных симптомов. Сочетание ССЗ и депрессии приводит к росту смертности от инфаркта миокарда, инсульта, внезапной смерти и других тяжелых сердечно-сосудистых событий [16].

Учитывая приведенные данные, крайне важно выявлять и эффективно лечить депрессию у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Особый интерес представляет связь когнитивных нарушений и депрессии в пожилом возрасте. С одной стороны, когнитивные нарушения могут быть одним из проявлений депрессии, с другой – депрессия позднего возраста рассматривается как фактор риска деменции, может являться продромой или проявлением клинически манифестированной деменции.

Как уже отмечалось, нарушение мыслительной деятельности и снижение концентрации внимания могут быть проявлениями депрессии, что отражено в критериях диагностики данного заболевания. Пожилые пациенты с депрессией нередко предъявляют жалобы на забывчивость, рассеянность, невозможность сконцентрироваться. Тем не менее при нейрокогнитивном тестировании у большинства из них не удается выявить каких-либо существенных отклонений от нормы. Вместе с тем часть пациентов при выполнении скрининговых когнитивных тестов могут получать крайне низкую оценку, иногда даже соответствующую деменции. Это обусловлено отсутствием усилий при выполнении тестов («не знаю», «не смогу это запомнить»), нарушением концентрации внимания, сниженной самооценкой. Для правильной интерпретации результатов шкал в такой ситуации важно оценивать соответствие объективных данных тестирования и степени социальной дезадаптации, обусловленной когнитивным дефектом. Необходимо также обращать внимание на вариабельность выполнения тестов: нередко пациенты с депрессией не могут справиться с простыми, но требующими усилий задачами (например, повтором слов), при этом легко выполнят сложные задачи, если они кажутся более интересными и решения не требуют усилий. Характерно, что при повторном тестировании результаты могут спонтанно значительно улучшаться или ухудшаться [17].

Лечение

В систематическом обзоре и метаанализе 12 обсервационных исследований с участием пожилых пациентов с депрессией продемонстрировано, что только 4–37% больных получают какое-либо лечение по поводу депрессии. Большинство пожилых пациентов с депрессией либо вообще не получают терапию, либо им назначают антидепрессанты в дозах ниже рекомендуемых или слишком коротким курсом, недостаточным для достижения ремиссии и клинического выздоровления. В указанной работе продемонстрировано,



что депрессия негативно влияет на качество и продолжительность жизни пожилых людей [18].

В то же время в исследовании J. Gallo и соавт. установлено, что лечение депрессии у пожилых приводит к снижению риска смерти на 24% [19].

В схеме терапии депрессии у пожилых особое место отводится как медикаментозным, так и немедикаментозным методам. Среди нелекарственных методов доказанной эффективностью обладает психотерапия (когнитивно-поведенческая терапия). В ряде работ продемонстрированы ее преимущества перед медикаментозной терапией при легкой, а также умеренной депрессии [20]. В последнее время появляется все больше работ, подтверждающих положительное влияние физической активности на депрессивные симптомы у пожилых [21].

Медикаментозное лечение депрессии у пожилых должно проводиться с использованием антидепрессантов с возможным добавлением к терапии препаратов других фармакологических групп по показаниям. Однако гериатрические пациенты нередко имеют несколько сопутствующих заболеваний, по поводу которых получают соответствующую терапию, что приводит к увеличению риска нежелательных межлекарственных взаимодействий и побочных эффектов на фоне применения антидепрессантов [22].

Важнейшими классами антидепрессантов для лечения депрессии у пожилых признаны селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (эсциталопрам, сертралин, флувоксамин, флуоксетин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) (дулоксетин, венлафаксин), тетрациклические антидепрессанты (миртазапин) и антагонисты/ингибиторы обратного захвата серотонина (тразодон). Назначение трициклических антидепрессантов, в частности амитриптилина, пожилым не рекомендовано из-за кардиотоксичности, холинолитического эффекта, седации и увеличения риска падений [22].

СИОЗС считаются препаратами первой линии для лечения депрессии у пожилых из-за достаточно хорошей переносимости, простоты применения и низкой вероятности побочных эффектов и передозировки. Инициировать терапию следует с минимальных доз препаратов (начальная доза в два раза меньше, чем для более молодых пациентов) с постепенным наращиванием дозы до терапевтической. Более низкие начальные дозы и медленная титрация компенсируют снижение клиренса препаратов у пожилых, минимизируют первоначальные побочные эффекты и способствуют соблюдению режима лечения. Нередко для достижения терапевтического эффекта антидепрессантов у пожилых требуется больше времени, чем у более молодых пациентов, поэтому эффективность препаратов рекомендуется оценивать не ранее чем через 4–6 недель.

СИОЗСН (венлафаксин и дулоксетин) в настоящее время используются в качестве препаратов второй линии при неэффективности лечения СИОЗС. Однако на фоне хронической боли эти препараты могут рассматриваться в качестве стартовых в силу достаточных доказательств их эффективности в терапии хронической боли.

Препарат Велаксин (венлафаксин) представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров, являющихся мощными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина и слабыми ингибиторами обратного захвата дофамина. Таким образом, препарат воздействует сразу на три нейротрансмиттерные системы, с чем связана полимодальность его клинического эффекта. Влияние на серотонинергическую систему ответственно за основной терапевтический эффект препарата – антидепрессивный, а активация норадренергической системы обуславливает эффективность препарата при хронической боли и соматических симптомах депрессии позднего возраста. В экспериментальных условиях показано, что при использовании высоких терапевтических доз Велаксина отмечается также активация дофаминергической системы, что способствует дополнительной активизации познавательной деятельности, устранению двигательных и поведенческих симптомов депрессии, таких как психомоторная заторможенность и апатия [10]. Примечательно, что препарат не обладает сродством с холинергическими (мускариновыми), гистаминовыми (H_1), альфа-1-адренергическими, опиоидными и бензодиазепиновыми рецепторами, что определяет отсутствие у Велаксина побочных эффектов, связанных с влиянием на данные нейротрансмиттерные системы (сонливость, снижение памяти, ортостатическая гипотензия) [23]. Преимуществом Велаксина является также отсутствие влияния на метаболизм других препаратов [24]. Велаксин выпускается в таблетках 37,5 и 75 мг, а также в капсулах 75 и 150 мг. Суточную дозу можно обеспечить приемом таблеток двукратно или капсул однократно. Например, чтобы пациент получил суточную дозу 75 мг, можно назначить по одной таблетке 37,5 мг два раза в день или одну капсулу 75 мг в сутки. Капсулы пролонгированного действия содержат пеллеты, из которых в пищеварительный тракт медленно высвобождается активное вещество. Пеллетная технология, используемая в капсулах, позволяет избежать пиковых концентраций препарата, что в свою очередь способствует снижению нежелательных явлений. Удобный однократный режим дозирования капсул позволяет повысить приверженность пациентов терапии.

Заключение

Из-за высокой распространенности депрессии в гериатрической популяции эмоциональное состояние следует оценивать у всех пожилых пациентов. Для выявления депрессивных симптомов у них могут использоваться специализированные шкалы. Наличие депрессии у таких пациентов требует обязательного назначения соответствующей терапии. Для лечения депрессии у гериатрических пациентов следует использовать антидепрессанты, характеризующиеся оптимальной эффективностью, хорошей переносимостью и минимальным количеством межлекарственных взаимодействий. Кроме того, целесообразно рекомендовать пациенту нелекарственные методы лечения депрессии. *

Исследование выполнено без финансовой поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Литература

1. www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-of-older-adults.
2. Abdoli N., Salari N., Darvishi N., et al. The global prevalence of major depressive disorder (MDD) among the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2022; 132: 1067–1073.
3. Оганов Р.Г., Деев А.Д., Погосова Г.В., Шальнова С.А. Депрессивные расстройства в общей медицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога. *Кардиология.* 2005; 8 (45): 38–44.
4. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Бурлаков А.В. и др. Депрессии и возможности их лечения в общей медицинской практике (предварительные результаты программы ПАРУС). *Психические расстройства в общей медицине.* 2007; 2: 25–30.
5. Воробьева О.В. Клинические особенности депрессии в общей медицинской практике (по результатам программы «КОМПАС»). *Consilium Medicum.* 2004; 6 (2): 154–158.
6. Kok R.M., Reynolds C.F. Management of depression in older adults: a review. *JAMA.* 2017; 317 (20): 2114–2122.
7. International Statistical Classification of Diseases and related health problems: Alphabetical index. World Health Organization, 2004.
8. Asken M.J., Grossman D., Christensen L.W. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
9. Unützer J. Late-life depression. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (22): 2269–2276.
10. Захаров В.В. Депрессия в позднем возрасте. *Фармагека.* 2016; 7: 6–13.
11. Rinaldi P., Mecocci P., Benedetti C., et al. Validation of the five-item geriatric depression scale in elderly subjects in three different settings. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2003; 51 (5): 694–698.
12. Reynolds C.F. 3rd, Lenze E., Mulsant B.H. Assessment and treatment of major depression in older adults. *Handb. Clin. Neurol.* 2019; 167: 429–435.
13. Dellaroza M.S.G., Pimenta C.A., Duarte Y.A., Lebrão M.L. Chronic pain among elderly residents in São Paulo, Brazil: prevalence, characteristics, and association with functional capacity and mobility (SABE Study). *Cad. Saude Publica.* 2013; 29 (2): 325–334.
14. Ohayon M.M., Stingsl J.C. Prevalence and comorbidity of chronic pain in the German general population. *J. Psychiatr. Res.* 2012; 46 (4): 444–450.
15. Смулевич А.Б. Подходы к терапии депрессий в общей медицинской практике. *РМЖ.* 2003; 11 (21): 1192–1196.
16. Zhang Y., Chen Y., Ma L. Depression and cardiovascular disease in elderly: current understanding. *J. Clin. Neurosci.* 2018; 47: 1–5.
17. Levin O.S., Vasenina E.E. Depression and cognitive decline in elderly: causes and consequences. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova.* 2019; 119 (7): 87–94.
18. Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B.W. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J. Gener. Int. Med.* 2001; 16 (9): 606–613.
19. Gallo J.J., Morales K.H., Bogner H.R., et al. Long-term effect of depression care management on mortality in older adults: follow-up of cluster randomized clinical trial in primary care. *BMJ.* 2013; 346: f2570.
20. Pinquart M., Duberstein P.R., Lyness J.M. Treatments for later-life depressive conditions: a meta-analytic comparison of pharmacotherapy and psychotherapy. *Am. J. Psychiatry.* 2006; 163 (9): 1493–1501.
21. Sjösten N., Kivelä S.L. The effects of physical exercise on depressive symptoms among the aged: a systematic review. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2006; 21 (5): 410–418.
22. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины.* 2020; 1: 11–46.
23. Furukawa T.A., Cipriani A., Cowen P.J., et al. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2019; 6 (7): 601–609.
24. Shelton R.C. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2019; 250: 145–180.

Depression in Elderly and Senile Patients: from Timely Diagnosis To Effective Treatment

N.G. Dudchenko, PhD, E.A. Mkhitarian, PhD

*N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
Russian Gerontological Research and Clinical Center, Moscow*

Contact person: Elen A. Mkhitarian, melen99@mail.ru

The article presents current data on the epidemiology and clinical features of depression in elderly and senile patients. The comorbidity of depression in the elderly, the principles of diagnosis and methods of screening assessment of depressive symptoms, as well as modern approaches to the management of such patients are considered.

Keywords: *depression in the elderly, late-life depression, geriatric depression*



ВОЛЯ
ЖИЗНЕЛЮБИЕ
САМООБЛАДАНИЕ
РАДОСТЬ
БЕЗМЯТЕЖНОСТЬ
СМЕХ
ЛЮБОВЬ
ЦВЕТ
АКТИВНОСТЬ
БОДРОСТЬ
УВЕРЕННОСТЬ
СМЕХ
ВКУС
УЛЫБКА
ЭМОЦИИ
ЖЕЛАНИЕ
ОПТИМИЗМ
ЗАПАХ ЧУВСТВА
ЭНТУЗИАЗМ
ИНТЕРЕС
ВЕЛАКСИН
РАДОСТЬ АРОМАТ
АППЕТИТ



Велаксин®
ЭВОЛЮЦИЯ НАСТРОЕНИЯ



КАПСУЛЫ

СОДЕРЖАТ ПЕЛЛЕТЫ
из которых
в пищеварительный тракт
медленно высвобождается
активное вещество

Инструкция ЛП Велаксин® капсулы



Лечение депрессии,
профилактика рецидивов¹



Выпускается в капсулах
продолжительного действия¹



Удобный приём: 1 раз в любое
время суток во время еды¹



¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Велаксин®. Рег. номер: ЛП-№(002093)-(PFRU) от 03.04.2023.

ООО «ЭГИС-РУС»
Россия, 121552, г. Москва, ул. Ярецкая, д. 19, блок В, этаж 13
Телефон: +7 (495) 363-39-66; факс: +7 (495) 789-66-31
E-mail: moscow@egis.ru, www.ru.egis.health

Материал предназначен исключительно для медицинских и фармацевтических работников.



Биомаркеры крови в ранней диагностике болезни Альцгеймера

Е.А. Коваленко, к.м.н.^{1,2}, Е.В. Махнович, к.м.н.^{1,2}, А.В. Первунина¹, К.А. Акимов¹, Е.А. Мараховская¹, А.Н. Боголепова, д.м.н., проф.^{1,2}

Адрес для переписки: Екатерина Андреевна Коваленко, ekaterinakov90@mail.ru

Для цитирования: Коваленко Е.А., Махнович Е.В., Первунина А.В. и др. Биомаркеры крови в ранней диагностике болезни Альцгеймера. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (45): 30–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-45-30-36

Болезнь Альцгеймера (БА) является одной из важнейших проблем современной неврологии, поскольку приводит к развитию деменции, которая оказывает огромное влияние на жизнь пациентов, нарушая социальное и профессиональное функционирование. Преимуществами ранней диагностики БА являются своевременное назначение медикаментозной терапии на ранних стадиях заболевания, уменьшение выраженности инвалидизации и повышение качества жизни пациентов. К эталонным методам ранней диагностики БА относятся магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой, амилоидная ПЭТ, тау-ПЭТ, а также исследование спинномозговой жидкости. Однако их применение ограничено из-за высокой стоимости, сложности выполнения и инвазивности. Поэтому поиск других доступных в клинической практике информативных биомаркеров – первостепенная задача современных исследований БА. Доступность и малоинвазивность лабораторных методов исследования крови для определения биомаркеров отвечают требованиям ранней диагностики БА и широкомасштабного прескрининга или скрининга БА в совокупности с другими методами исследования. В данной статье описаны биомаркеры плазмы крови как потенциальные маркеры ранней диагностики БА.

Ключевые слова: деменция, когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера, биомаркеры крови, бета-амилоид, тау-протеин, нейрофиламент, нейрогранин, глиальный фибриллярный кислый белок

С каждым годом увеличивается число пациентов с болезнью Альцгеймера (БА), и это одна из важнейших проблем современной неврологии. БА считается лидирующей причиной деменции и оказывает огромное влияние на жизнь пациентов, нарушая социальное и профессиональное функционирование.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире деменция диагностирована примерно у 55 млн человек. Ожидается, что к 2050 г. этот показатель возрастет до 152 млн. С экономической точки зрения БА – серьезная проблема общественного здравоохранения. Так, к 2030 г. глобальные затраты на лечение пациентов с БА достигнут 2 трлн долларов США [1].

В основе развития БА лежит накопление бета-амилоида (Аβ) в веществе головного мозга (ГМ) в виде внеклеточных Аβ-бляшек. Аβ образуется под действием бета- и гамма-секретазы из белка – предшественника Аβ с формированием нерастворимых патогенных соединений. Вследствие этого возникают воспаление и усиленный апоптоз [2].

Возрастает также интерес к теории развития БА, связанной с нарушением синаптической передачи. У пациентов со средней степенью тяжести заболевания снижается уровень пресинаптического белка. С увеличением степени развития заболевания наблюдается преобладание потери синапсов над потерей нейронов, что обусловлено прогрессирующим деменции [3].

Важное место в патогенезе БА занимает теория накопления тау-протеина, согласно которой нарушение его фосфорилирования приводит к образованию нейрофибриллярных клубков и последующей гибели нейронов. Следует отметить, что накопление Аβ и тау-протеина начинается более чем за десять лет до появления первых клинических симптомов заболевания. Поэтому патологические изменения, характерные для БА, можно выявить с помощью лабораторных и инструментальных методов диагностики уже на ранних стадиях заболевания. Однако из-за отсутствия клинической симптоматики БА пациенты не обращаются за медицинской помощью в этот период [3].

На данный момент диагностика БА включает магнитно-резонансную томографию (МРТ) для визуализа-

ции участков атрофии ГМ, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) для оценки снижения метаболизма в ГМ, ПЭТ для обнаружения повышения накопления Аβ и тау-протеина в тканях мозга, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, которая позволяет оценить состояние регионарного кровотока в различных областях мозга за счет аккумуляции радионуклидов, а также исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) со снижением соотношения Аβ42/Аβ40 и повышением уровня фосфорилированного тау-протеина (p-тау) [4].

Большинство лабораторных биомаркеров для прижизненной диагностики или мониторинга БА изучаются именно в СМЖ, поскольку она связана с интерстициальной жидкостью ГМ и напрямую отражает биохимические изменения в нем. Диагностическая точность исследования биомаркеров в СМЖ составляет 85–90% [5]. Следует отметить, что применение методов диагностики БА ограничено из-за сложности выполнения и высокой стоимости, что приводит к острой потребности в новых, недорогих и малоинвазивных методах. В связи с этим проводятся исследования по поиску потенциальных биомаркеров БА в других биологических жидкостях, в том числе в крови [5, 6]. Большое значение исследований в этом направлении обусловлено тем, что для разработки новых лекарственных препаратов необходимо включение в исследования пациентов на ранних стадиях БА, но обоснование проведения дорогостоящих методов диагностики больным без клинических симптомов БА затруднительно. В то же время забор крови имеет преимущество в силу простоты выполнения, отсутствия необходимости дорогого оснащения и подготовки персонала, возможности осуществления в учреждении первичной медико-санитарной помощи. Поэтому оценку биомаркеров БА в крови можно рассматривать как метод широкомасштабного скрининга, после которого пациентов будут направлять на дообследование посредством эталонных методов диагностики БА (МРТ ГМ, исследование СМЖ, ПЭТ). Скорее всего это позволит диагностировать заболевание у бессимптомных пациентов и сыграет значимую роль в проведении клинических исследований, направленных на поиск эффективной терапии БА [6].

К сожалению, сегодня в клинической практике нет лекарственных средств, способных окончательно остановить прогрессирование БА. Результаты использования антиамилоидной терапии можно назвать скорее спорными из-за относительно минимальной эффективности при наличии выраженных побочных эффектов: инфузионные реакции, отек ГМ. Необходимо подчеркнуть, что в исследованиях принимали участие только пациенты с симптоматической БА: с умеренными когнитивными нарушениями (УКН) и легкой деменцией. Поэтому отсутствие значимой эффективности антиамилоидной терапии может быть связано со слишком поздним вмешательством в течение болезни, что повышает значимость рассмотрения вопроса применения биомаркеров крови в диагностике БА [7].

Так, в ходе клинических исследований, направленных на разработку антиамилоидных лекарственных средств, отмечалось, что биомаркеры плазмы крови (соотношение Аβ42/Аβ40 в сочетании с определенным аполипопротеина Е (АПОЕ)) могут быть использованы для прескрининга пациентов с БА. Это приводит к сокращению общего количества необходимых скрининговых амилоидных ПЭТ-сканирований и общих затрат на отбор пациентов с бессимптомной или минимально симптоматической БА, а следовательно, может ускорить разработку патогенетически обоснованной эффективной терапии с возможностью применения на ранних стадиях заболевания [8]. Кроме того, биомаркеры крови можно рассматривать в качестве лабораторного метода скрининга БА. Маловероятно, что они превзойдут биомаркеры СМЖ и будут использоваться в качестве основного диагностического инструмента при БА. Тем не менее они могут иметь большой потенциал при использовании в комбинации с нейропсихологическими тестами и рутинной МРТ-диагностикой на этапе скрининга. Результаты исследований по данной теме противоречивы. В связи с этим изучение проблемы вызывает большой научный интерес, что обусловлено социальной значимостью БА в современном обществе и актуальностью поиска новых диагностических инструментов и терапевтических возможностей при БА.

Цель обзора – проанализировать данные литературы о биомаркерах плазмы крови при БА, перспективных для исследования на ранней стадии заболевания.

Биомаркеры плазмы крови при БА

Биомаркер представляет собой индикатор нормальных биологических и патологических процессов [9]. Биомаркеры БА подразделяются на две категории – связанные с амилоидозом (накопление Аβ в ГМ) и отображающие нейродегенерацию (повышение уровня тау-протеина и p-тау) [10]. Между тем уже создаются биомаркеры, которые свидетельствуют о наличии других патогенетических механизмов БА – нейровоспалении, апоптозе, окислительном стрессе, синаптической дисфункции [11].

Бета-амилоид. Аβ является главным белковым компонентом диффузных и сенильных бляшек. Выделяют две формы Аβ – Аβ40 в ядре зрелых бляшек и патогенный Аβ42 в диффузных амилоидных агрегатах [12]. Предполагают, что определение Аβ в крови является доступной потенциальной альтернативой диагностики БА [13].

Появление гиперчувствительных методов, таких как анализ одной молекулярной массы (SIMOA) и иммунопреципитация – масс-спектрометрия (IP-MS), позволило обнаружить незначительные изменения уровня Аβ в плазме крови [14]. В результате усовершенствования метода твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) выявлен оптимальный диагностический биомаркер – соотношение Аβ42/Аβ40 в плазме крови у пациентов с БА. С одной стороны, в литературе представлены данные о том, что чувствительность этого метода составляет 96,7%, специфичность – 81,0%, точность –

90,2% при выявлении БА. Показано, что соотношение $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ в плазме крови коррелирует с соотношением $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ в СМЖ ($r = 0,785$; $p < 0,0001$) [15]. С другой стороны, получены данные о том, что снижение соотношения $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ чаще регистрируется в СМЖ, чем в крови [16]. Вероятно, это связано с тем, что на уровень $A\beta$ в плазме крови влияет метаболизм $A\beta$ вне ГМ [17]. Так, на результаты соотношения $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ могут влиять отклонения в измерениях на преаналитическом (например, тип трубки и время от сбора крови до центрифугирования и пипетирования) и аналитическом этапах [18]. Таким образом, соотношение $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ в СМЖ в целом имеет более высокую диагностическую точность и меньшую восприимчивость к изменениям, чем соотношение $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ в плазме крови [16]. В связи с этим требуется поиск новых методов и возможных диагностических алгоритмов для повышения устойчивости плазмы крови, особенно на преаналитическом этапе. Еще одним вариантом повышения диагностической точности может быть сочетание показателя соотношения $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ с другими биомаркерами плазмы крови, такими как тау-протеин или глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP).

Тау-протеин. Другим классическим биомаркером БА признан повышенный уровень p -тау. Основная физиологическая роль тау-протеина заключается в стабилизации микротрубочек в нейронных аксонах [19]. При БА нейроаксиальная дегенерация приводит к увеличению высвобождения тау-протеина из нейронов. Кроме того, тау-протеин подвергается укорочению и гиперфосфорилированию с последующим образованием нейрофибриллярных клубков [20].

Согласно данным литературы, существуют различные варианты p -тау (p -тау 181, p -тау 217, p -тау 231), которые описаны как биомаркеры БА, позволяющие диагностировать заболевание [21, 22]. Поскольку фосфорилирование аминокислотных остатков в тау-протеине в основном происходит по треонину 181, исследуется чаще именно этот вариант p -тау 181 [23]. Повышение в СМЖ p -тау 181 отражает степень повреждения нейронов при БА и является более специфичным для БА, чем повышение общего тау-протеина (t -тау), хотя последнее также учитывается при диагностике БА и расценивается как ее классический биомаркер [21].

В ретроспективном исследовании 2021 г. E.H. Thijssen и соавт. [24] анализировали биомаркеры плазмы, а именно p -тау 181 и p -тау 217, полученные от 593 пациентов, у которых были диагностированы БА, лобно-височная деменция (ЛВД) и легкие КН. Это позволило подтвердить отличительные диагностические характеристики для дифференциации пациентов с БА от пациентов с другими нейродегенеративными расстройствами. Концентрации p -тау 217 и p -тау 181 были увеличены у пациентов с БА по сравнению с пациентами с другими нейродегенеративными расстройствами. Имеются также данные, что p -тау в плазме крови недостаточно специфичен для диагностики БА. Так, K. Blennow [25] отмечает, что высокий уровень p -тау является общим биомаркером нейродегенерации, а не специфичным для БА.

В то же время получены интересные данные о том, что использование нескольких биомаркеров, включая p -тау, может иметь высокую диагностическую значимость. В исследовании 2022 г. S. Janelidze и S. Palmqvist [26], в котором участвовал 591 пациент без КН и 304 пациента с УКН из двух независимых когорт (BioFINDER-1, BioFINDER-2), была предложена прогностическая модель риска БА. На основании данных о когнитивном статусе пациента, носительстве гена APOE4, p -тау 217 и соотношения $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ в плазме крови рассчитывалась индивидуальная вероятность развития БА (вероятность снижения $A\beta$ в СМЖ). Сопоставление данных плазмы крови с данными оценки СМЖ позволило подтвердить, что наиболее точным прогностическим биомаркером при доклинической и продромальной стадии БА служит комбинация соотношения $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ и p -тау 217 в плазме крови [26].

Нейрофиламент. Легкая цепь нейрофиламента (NfL) представляет собой специфичный для нейрона промежуточный филаментный белок, выявленный недавно и используемый в качестве биомаркера повреждения нейронов. NfL является биомаркером подкорковой аксональной дегенерации [27]. Важно отметить, что более высокие уровни NfL связаны с более быстрым прогрессированием заболевания и более высокими показателями атрофии ГМ при большинстве нейродегенеративных расстройств [28]. Таким образом, NfL можно рассматривать как показатель интенсивности продолжающейся нейродегенерации.

Предполагается, что NfL плазмы крови, как недорогой и менее инвазивный параметр, может заменить NfL в СМЖ при оценке нейродегенеративных процессов из-за наличия статистически значимой корреляции между этими показателями [28]. Длительное время в плазме крови измеряли с использованием ИФА и технологии автоматической электрохемилюминесценции (ECL). Однако чувствительность ИФА для количественного определения NfL в плазме крови и ECL для определения самых низких концентраций NfL оказалась недостаточной. Поэтому в настоящее время в исследованиях используется сверхчувствительная платформа SIMOA.

Перекрестные исследования показали, что у пожилых людей с УКН уровень NfL в плазме крови выше, чем у лиц без КН, а более высокий уровень NfL связан с ухудшением когнитивных функций с течением времени. В исследовании Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) у пациентов с УКН и БА в отличие от контрольной группы обнаружен высокий уровень NfL в плазме крови. Достоверность данной диагностики аналогична обнаружению $A\beta_{42}$ в СМЖ [29].

Вместе с тем ряд авторов указывают на то, что NfL плазмы крови неспецифичен для БА и повышен при всех нейродегенеративных заболеваниях, в частности при ЛВД [30, 31] и атипичных паркинсонических расстройствах, а также после инсульта, черепно-мозговой травмы или острой сердечной патологии. NfL также может обнаруживаться в СМЖ и плазме крови у лиц без КН в зависимости от возраста (существует сильная линейная зависимость между концентрациями

в биологических жидкостях и возрастом). В плазме крови концентрация NfL колеблется от 5 пг/мл в возрасте около 30 лет до 35 пг/мл в возрасте около 80 лет. Аналогичные тенденции наблюдаются при измерении NfL в сыворотке крови [32].

Несмотря на упомянутые ограничения в использовании, оценка концентрации NfL может отражать динамику изменений КН. Так, в одном из исследований установлена корреляция между повышением t-тау и p-тау со снижением соотношения Aβ42/Aβ40 в плазме крови и увеличением уровня NfL в СМЖ одновременно с возрастанием когнитивного дефицита. Высокие концентрации NfL в плазме крови впоследствии подтвердились у бессимптомных носителей мутации гена PSEN1 с риском аутосомно-доминантной формы БА. Еще одним интересным аспектом оценки концентрации NfL в плазме крови является его динамическое изменение в процессе лечения,

что позволяет рассматривать его как маркер ответа на проводимое лечение [33].

Нейрогранин. В качестве специфического биомаркера БА был обнаружен нейрогранин – кальмодулин-связывающий белок, который экспрессируется в наиболее пораженных областях мозга при БА. Повышение уровня данного биомаркера в СМЖ отражает синаптическую дисфункцию с последующим нарушением трофики в гиппокампе и дальнейшим развитием нейродегенерации. Нейрогранин наряду с другими биомаркерами позволяет дифференцировать БА от остальных нейродегенеративных заболеваний [34].

Между тем существует мнение, что уровень нейрогранина в плазме крови не имеет значимых различий у пациентов с БА и пациентов контрольной группы. Тем не менее обнаружение у пациентов с деменцией высокого уровня нейрогранина методами масс-спектрометрии оставляет возможность открытия специ-

Биомаркеры крови при БА [40–42]

Биомаркер	Звенья патогенеза	Структура, функция	Клиническая значимость	Ограничения
Aβ42/Aβ40	Агрегация Aβ	Образуется в результате метаболизма белка – предшественника Aβ в ГМ. Выводится глимфатической системой и другими механизмами. Aβ42 секвестрируется в амилоидных бляшках	Снижение уровня Aβ42 отражает амилоидоз ГМ. Снижение соотношения Aβ42/Aβ40 коррелирует с данными ПЭТ. Соотношение Aβ42/Aβ40 в крови коррелирует с результатами определения Aβ42/Aβ40 в СМЖ	Менее значимая диагностическая точность и большая восприимчивость к изменениям соотношения Aβ42/Aβ40 в крови по сравнению с СМЖ
t-тау	Агрегация патологического тау-протеина в нейронах	Секретируется нейронами в ответ на воздействие Aβ или высвобождается поврежденными нейронами	Отражает таупатию и образование нейрофибриллярных клубков. Косвенный маркер амилоидоза	Недостаточно коррелирует с уровнем тау-протеина в СМЖ. Неадекватно отражает патологию тау-протеина при таупатиях, не связанных с БА. Повышен при инсульте и болезни Крейтцфельда – Якоба
p-тау	Фосфорилированные агрегаты патологического тау-протеина в нейронах	Из существующих 85 потенциальных фосфорилированных форм выделено несколько форм, которые могут быть использованы как биомаркеры БА	Повышение p-тау при БА до появления клинических симптомов. Отражает таупатию и образование нейрофибриллярных клубков. Непрямой маркер амилоидоза. Коррелирует с другими маркерами: Aβ и тау-ПЭТ. p-тау крови и СМЖ коррелируют между собой	Может расцениваться как неспецифический биомаркер, поскольку повышенный уровень p-тау является общим показателем нейродегенерации, а не только БА
NfL	Повреждение нейронов и нейродегенерация	Промежуточный структурный белок диаметром примерно 10 нм, который обеспечивает опорную функцию, поддержание формы нейрона, определяет калибр миелинизированных аксонов и участвует в формировании клеточных контактов	Прогностический биомаркер, биомаркер прогрессирования заболевания и эффективности лечения. Маркер подкорковой аксональной дегенерации. Коррелирует с амилоидной ПЭТ, тау-ПЭТ и атрофией ГМ на МРТ, также сопоставим с определением Aβ42 в СМЖ	Неспецифический биомаркер, повышен при всех нейродегенеративных заболеваниях. Может быть обнаружен в СМЖ и крови у лиц без КН в зависимости от возраста и при других патологиях
Нейрогранин	Синаптическая дисфункция	Кальмодулин-связывающий белок, экспрессируемый в областях мозга, которые наиболее поражены при БА. Нейрогранин играет решающую роль в изменении синаптической пластичности и длительном усилении передачи между нейронами	Увеличение уровня как полноценного нейрогранина (определенного через метод вестерн-блота), так и его С-пептида (обнаруживаемого с помощью масс-спектрометрии) может указывать на возможность использования нового надежного маркера для ранней диагностики БА	Неспецифический биомаркер
GFAP	Нейровоспаление и активация клеток глии	Белок промежуточных филаментов в астроцитах, которые принимают реактивный фенотип при острой травме ЦНС, ишемии и нейродегенеративных заболеваниях	При использовании технологии SIMOA у пациентов с БА наблюдаются значительно повышенные уровни GFAP в сыворотке крови по сравнению с пациентами с ЛВД	Неспецифический биомаркер, повышается и при других нейродегенеративных заболеваниях

фического биомаркера ранней и дифференциальной диагностики БА, в связи с чем требуется его дальнейшее изучение в плазме крови [33].

GFAP. Важную роль в развитии БА играет GFAP – белок промежуточных филаментов в астроцитах, который активно участвует в процессах нейровоспаления и активации клеток глии [35]. Уровни GFAP в СМЖ пациентов с БА значительно выше, чем у здоровых людей [36, 37]. Отмечается повышение уровней GFAP в СМЖ по мере прогрессирования БА, хотя сильной корреляции между уровнями GFAP и показателями Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) не наблюдается [37, 38].

С более высокими уровнями GFAP в СМЖ связаны и другие нейродегенеративные расстройства, такие как деменция с тельцами Леви и ЛВД. На фоне данных заболеваний при ЛВД зарегистрированы самые высокие уровни GFAP, что может свидетельствовать о ее более высокой скорости прогрессирования по сравнению с БА [38].

Напротив, в другом исследовании с использованием технологии SIMOA при БА наблюдали значительно более высокие уровни GFAP в сыворотке крови по сравнению с пациентами с ЛВД [39].

Таким образом, белок GFAP является важным звеном в патогенезе БА, но уровень данного биомаркера повышается и при других нейродегенеративных заболеваниях, что демонстрирует его неспецифичность в отношении ранней диагностики БА, но указывает на его специфичность к процессу нейродегенерации. Данные литературы противоречивы, что требует дальнейшего проведения исследований.

Биомаркеры крови для диагностики БА перечислены в таблице [40–42].

Факторы, не связанные с БА, влияющие на концентрации биомаркеров

Низкий индекс массы тела, сердечно-сосудистые заболевания и нарушение функции почек могут влиять на концентрацию биомаркеров в плазме крови [27, 43–49]. Кроме того, важным фактором, который только начинает изучаться, является этническая принадлежность [48]. В исследованиях сообщается о противоречивых результатах относительно более низких уровней тау-протеина в плазме крови латиноамериканского населения. Вероятно, это зависит от наличия сопутствующих заболеваний и социально-экономических факторов. В настоящее время неизвестно их воздействие на каждой стадии заболевания [50–51]. Таким образом, рассмотрение данных факторов актуально для более комплексного изучения биомаркеров БА.

Литература

1. Gauthier S., Webster C., Servaes S., et al. World Alzheimer Report 2022: Life after diagnosis: Navigating treatment, care and support. Alzheimer's Disease International. 2022: 24–41.
2. Breijyeh Z., Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. Molecules. 2020; 25 (24): 5789.
3. Коберская Н.Н. Болезнь Альцгеймера: новые критерии диагностики и терапевтические аспекты в зависимости от стадии болезни. Медицинский совет. 2017; 10: 18–24.

Возможные мероприятия

С точки зрения клинической практики биомаркеры крови могут быть использованы для скрининга пациентов с БА. Однако для постановки диагноза БА необходимы дополнительные методы диагностики, такие как исследование СМЖ, МРТ ГМ, ПЭТ и нейропсихологическое обследование. Требуется также дальнейшая разработка новых прогностических алгоритмов вероятности развития и прогрессирования БА с включением дополнительных биомаркеров, что особенно важно для ранней диагностики БА и своевременного назначения лечения.

Ключевыми требованиями для использования биомаркеров плазмы крови являются разработка высокоточных, полностью автоматизированных методов, которые могут быть использованы в клинической лабораторной практике, подготовка стандартных процедур сбора и обработки образцов крови перед проведением лабораторных анализов, а также формирование принципов для обеспечения воспроизводимости исследования и соответствующих критериев клинического использования, как это сделано для биомаркеров СМЖ БА [52] и амилоидной ПЭТ [53].

Заключение

Данные литературы демонстрируют статистически значимые изменения Аβ и тау-протеина в плазме крови у пациентов с БА. Наиболее специфичными являются р-тау 217 и соотношение Аβ42/Аβ40 в плазме крови. Белок GFAP, участвующий в процессе нейровоспаления и активации клеток глии, и нейроглин, который играет ключевую роль в синаптической пластичности, – важные звенья патогенеза, но уровни данных биомаркеров повышаются как при БА, так и при других нейродегенеративных заболеваниях, что говорит об их неспецифичности. На прогрессирование заболевания и эффективность лечения указывает другой белок – NfL, который можно считать прогностическим биомаркером.

Следует подчеркнуть, что совершенствование методов лабораторного анализа позволило с высокой точностью определять биомаркеры в плазме крови, но из-за небольшого количества исследований и противоречивых данных введение их в клиническую практику пока невозможно. Лабораторные биомаркеры могут кардинально изменить подход к диагностике БА, но в настоящий момент проблемы, связанные с чувствительностью и валидацией данных методов, решены лишь частично. *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

4. Dejakaisaya H., Harutyunyan A., Kwan P., Jones N.C. Altered metabolic pathways in a transgenic mouse model suggest mechanistic role of amyloid precursor protein overexpression in Alzheimer's disease. *Metabolomics*. 2021; 17 (5): 42.
5. Филиппов В.М., Петрачков Д.В., Будзинская М.В., Матющенко А.Г. Роль биомаркеров нейродегенерации при диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 2021; 137 (5–2): 314–322.
6. Klyucherev T.O., Olszewski P., Shalimova A.A., et al. Advances in the development of new biomarkers for Alzheimer's disease. *Transl. Neurodegener.* 2022; 11 (1): 25.
7. Van Dyck C.H., Swanson C.J., Aisen P., et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388 (1): 9–21.
8. Angioni D., Delrieu J., Hansson O., et al. Blood biomarkers from research use to clinical practice: what must be done? A report from the EU/US CTAD task force. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2022; 9 (4): 569–579.
9. Раевская А.И., Шевченко П.П. Болезнь Альцгеймера: клиника, современные методы диагностики и терапии. *Международный студенческий научный вестник*. 2018; 6: 30–30.
10. Jack C.R.Jr., Albert M.S., Knopman D.S., et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7 (3): 257–262.
11. Полякова Т.А., Араблинский А.В. Нейровизуализационные и молекулярные биомаркеры деменции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117 (6–2): 16–22.
12. Yang Y., Arseni D., Zhang W., et al. Cryo-EM structures of amyloid- β 42 filaments from human brains. *Science*. 2022; 375 (6577): 167–172.
13. Адлейба Б.Г., Гаврилов Г.В., Станишевский А.В. и др. Биомаркеры цереброспинальной жидкости при идиопатической нормотензивной гидроцефалии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 11 (1): 53–58.
14. Лобзин В.Ю., Ализаде М.Р., Лапина А.В. и др. Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия и болезнь Альцгеймера в клинической практике: коморбидность и дифференциация. *Медицинский алфавит*. 2020; 22: 36–43.
15. Ovod V., Ramsey K.N., Mawuenyega K.G., et al. Amyloid β concentrations and stable isotope labeling kinetics of human plasma specific to central nervous system amyloidosis. *Alzheimers Dement.* 2017; 13 (8): 841–849.
16. Lin Y., Sahoo B.R., Ozawa D., et al. Diverse structural conversion and aggregation pathways of Alzheimer's amyloid- β (1–40). *ACS Nano*. 2019; 13 (8): 8766–8783.
17. Миночкин А.К., Лобзин В.Ю., Сушенцева Н.Н. и др. Новые потенциальные биомаркеры болезни Альцгеймера: маркеры эндотелиальной дисфункции и нейровоспаления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022; 14 (2): 35–42.
18. Боголепова А.Н., Махнович Е.В., Коваленко Е.А., Осинская Н.А. Потенциальные биомаркеры ранней диагностики болезни Альцгеймера и первичной открытоугольной глаукомы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022; 122 (9): 7–14.
19. Hobday A.L., Parmar M.S. The link between diabetes mellitus and tau hyperphosphorylation: implications for risk of Alzheimer's disease. *Cureus*. 2021; 13 (9): e18362.
20. Васенина Е.Е., Левин О.С. Современные подходы к клинической диагностике и лечению мультисистемных дегенераций, связанных с накоплением тау-протеина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120 (10–2): 22–30.
21. Ashton N.J., Moseby-Knappe M., Benedet A.L., et al. Alzheimer disease blood biomarkers in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA Neurol.* 2023; 80 (4): 388–396.
22. Zhang L., Cao K., Su Y., et al. Colorimetric and surface-enhanced Raman scattering dual-mode magnetic immunosensor for ultrasensitive detection of blood phosphorylated tau in Alzheimer's disease. *Biosens. Bioelectron.* 2023; 222: 114935.
23. Mosconi L., Glodzik L., Mistur R., et al. Oxidative stress and amyloid-beta pathology in normal individuals with a maternal history of Alzheimer's. *Biol. Psychiatry*. 2010; 68 (10): 913–921.
24. Thijssen E.H., La Joie R., Strom A., et al. Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: a retrospective diagnostic performance study. *Lancet Neurol.* 2021; 20 (9): 739–752.
25. Blennow K. A review of fluid biomarkers for Alzheimer's disease: moving from CSF to blood. *Neurol. Ther.* 2017; 6 (Suppl 1): 15–24.
26. Janelidze S., Palmqvist S., Leuzy A., et al. Detecting amyloid positivity in early Alzheimer's disease using combinations of plasma A β 42/A β 40 and p-tau. *Alzheimers Dement.* 2022; 18 (2): 283–293.
27. Swanson C.J., Zhang Y., Dhadda S., et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alzheimers Res. Ther.* 2021; 13 (1): 80.
28. Barro C., Chitnis T., Weiner H.L. Blood neurofilament light: a critical review of its application to neurologic disease. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2020; 7 (12): 2508–2523.
29. Mattsson N., Andreasson U., Zetterberg H., Blennow K. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Association of plasma neurofilament light with neurodegeneration in patients with Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* 2017; 74 (5): 557–566.
30. Rohrer J.D., Woollacott I.O., Dick K.M., et al. Serum neurofilament light chain protein is a measure of disease intensity in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2016; 87 (13): 1329–1336.
31. Verde F., Steinacker P., Weishaupt J.H., et al. Neurofilament light chain in serum for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2019; 90 (2): 157–164.
32. Воробьева А.А., Фоминых В.В., Онуфриев М.В. и др. Использование тяжелых цепей фосфорилированных нейрофиламентов в качестве маркера нейродегенерации при демиелизирующих заболеваниях ЦНС. *Нейрохимия*. 2014; 31 (3): 254–259.
33. Olsson B., Lautner R., Andreasson U., et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2016; 15 (7): 673–684.
34. Менделевич Е.Г. Болезнь Альцгеймера: фармакологические и нефармакологические подходы к коррекции психоневрологических расстройств. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10 (3): 129–134.

35. Андросова Л.В., Михайлова Н.М., Федорова Я.Б. и др. Маркеры воспаления в крови пациентов с лобно-височной деменцией. Психиатрия. 2019; 17 (2): 45–53.
36. Ishiki A., Kamada M., Kawamura Y., et al. Glial fibrillar acidic protein in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and frontotemporal lobar degeneration. J. Neurochem. 2016; 136 (2): 258–261.
37. Noppe M., Crols R., Andries D., Lowenthal A. Determination in human cerebrospinal fluid of glial fibrillary acidic protein, S-100 and myelin basic protein as indices of non-specific or specific central nervous tissue pathology. Clin. Chim. Acta. 1986; 155 (2): 143–150.
38. Кушнирѐва Л.А., Коркотян Э.А., Семьянов А.В. Незаслуженно забытые: место глиальных клеток в гипотезах возникновения болезни Альцгеймера. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2019; 105 (9): 1067–1095.
39. Василенко С.А., Говоруха Д.А., Кауров М.М., Ермола Ю.А. Нейрон-астроцитарные взаимодействия в норме и при болезни Альцгеймера. Научное обозрение. Медицинские науки. 2022; 4: 84.
40. Zetterberg H., Burnham S.C. Blood-based molecular biomarkers for Alzheimer's disease. Mol. Brain. 2019; 12 (1): 26.
41. Leuzy A., Mattsson-Carlgen N., Palmqvist S., et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. EMBO Mol. Med. 2022; 14 (1): e14408.
42. Hansson O., Edelmayer R.M., Boxer A.L., et al. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2022; 18 (12): 2669–2686.
43. Teunissen C.E., Verberk I.M.W., Thijssen E.H., et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. Lancet Neurol. 2022; 21 (1): 66–77.
44. Syrjanen J.A., Campbell M.R., Algeciras-Schimmich A., et al. Associations of amyloid and neurodegeneration plasma biomarkers with comorbidities. Alzheimers Dement. 2022; 18 (6): 1128–1140.
45. Зимницкая О.В., Можейко Е.Ю., Петрова М.М. Биомаркеры сосудистой когнитивной дисфункции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (3): 2677.
46. Ladang A., Kovacs S., Lengel L., et al. Neurofilament light chain concentration in an aging population. Aging Clin. Exp. Res. 2022; 34 (2): 331–339.
47. Beydoun M.A., Noren Hooten N., Maldonado A.I., et al. BMI and allostatic load are directly associated with longitudinal increase in plasma neurofilament light among urban middle-aged adults. J. Nutr. 2022; 152 (2): 535–549.
48. Mielke M.M., Dage J.L., Frank R.D., et al. Performance of plasma phosphorylated tau 181 and 217 in the community. Nat. Med. 2022; 28 (7): 1398–1405.
49. Thanapornsanguth P., Ongphichetmetha T., Luechaipanit W., et al. Elevation of plasma phosphorylated tau181 during neurological illnesses affecting consciousness and kidney dysfunction. Alzheimers Dement. (Amst.). 2022; 14 (1): e12358.
50. Windon C., Iaccarino L., Mundada N., et al. Comparison of plasma and CSF biomarkers across ethn racial groups in the ADNI. Alzheimers Dement. (Amst.). 2022; 14 (1): e12315.
51. Schindler S.E., Karikari T.K., Ashton N.J., et al. Effect of race on prediction of brain amyloidosis by plasma A β 42/A β 40, phosphorylated tau, and neurofilament light. Neurology. 2022; 99 (3): e245–e257.
52. Shaw L.M., Arias J., Blennow K., et al. Appropriate use criteria for lumbar puncture and cerebrospinal fluid testing in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2018; 14 (11): 1505–1521.
53. Jack C.R.Jr., Barrio J.R., Kepe V. Cerebral amyloid PET imaging in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol. 2013; 126 (5): 643–657.

Biomarkers of Blood in the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease

Ye.A. Kovalenko, PhD^{1,2}, Ye.V. Makhnovich, PhD^{1,2}, A.V. Pervunina¹, K.A. Akimov¹, Ye.A. Marahovskaya¹, A.N. Bogolepova, PhD, Prof.^{1,2}

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

² Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the Federal Medical Biological Agency

Contact person: Yekaterina A. Kovalenko, ekaterinakov90@mail.ru

Alzheimer's disease (AD) is one of the most important problems of current neurology, as this disease leads to the development of dementia, which has a huge impact on the lives of patients, disrupting social and professional functioning. The benefit of early detection of AD are: well-timed medication prescription early in the course of disease, decreased severity of disability and an improvement in patient's wellbeing. There are reference methods for early detection of AD, such as: magnetic resonance imaging, positron emission tomography (PET) with fluorodeoxyglucose, amyloid-PET, tau-PET and examination of the cerebrospinal fluid. However, their use is limited due to high cost, complexity and invasiveness. Therefore, the search for other informative biomarkers available in clinical practice is the primary task of modern AD research. Availability and minimally invasiveness of laboratory blood tests to determine biomarkers meet the necessary requirements for early detection of AD and large-scale pre-screening or screening of AD in combination with other research methods. This review article describes blood biomarkers as potential markers for early detection of AD.

Keywords: dementia, cognitive impairment, Alzheimer's disease, blood biomarkers, beta-amyloid, tau protein, neurofilament, neurogranin, glial fibrillary acidic protein

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



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



Преимущества



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



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



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



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



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



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

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников



Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



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

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





¹ Видновский
перинатальный
центр

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

Провоспалительные аспекты патогенеза фульминантных постгипоксических изменений головного мозга у доношенных новорожденных, перенесших острую асфиксию в родах

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

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

Для цитирования: Белоусова Т.Н., Голосная Г.С., Холичев Д.А. и др. Провоспалительные аспекты патогенеза фульминантных постгипоксических изменений головного мозга у доношенных новорожденных, перенесших острую асфиксию в родах. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (45): 38–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-45-38-42

Цель работы – изучить концентрацию маркеров поражения центральной нервной системы (ЦНС) в сыворотке крови при различной степени тяжести асфиксии в родах. Обследовано 120 новорожденных. Дети были разделены на две группы – основную (тяжелая асфиксия) и контрольную. В ходе исследования выявлено, что у новорожденных с тяжелой асфиксией и внутриутробным инфицированием (ВУИ) в первые сутки жизни уровни DR5 и ALCAM – деструктивных факторов в сыворотке крови были достоверно выше, чем у детей с асфиксией без ВУИ. Тяжелая асфиксия приводит к статистически достоверному увеличению концентрации интерферонов альфа и гамма, интерлейкина (ИЛ) 8 ($p < 0,01$). При тяжелой асфиксии концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-4 возрастает. Полученные данные свидетельствуют о том, что тяжесть асфиксии в родах – индуктор нарушения баланса в процессе реализации защитных и репаративных механизмов при гипоксии мозга. У новорожденных с острой тяжелой асфиксией высока вероятность повреждения ЦНС, но при наличии ВУИ риск развития деструктивных изменений головного мозга значительно возрастает. Это необходимо учитывать как при ведении беременных групп высокого риска, так и при оценке психомоторного развития детей, перенесших асфиксию.

Ключевые слова: новорожденные, фульминантная деструкция, асфиксия, DR5, ALCAM, интерлейкин 8, интерлейкин 4, фактор некроза опухоли альфа, интерферон альфа, интерферон гамма

Одним из самых грозных моментов при развитии острой асфиксии у доношенных новорожденных является формирование стромального мозга – фульминантной деструкции (ФД) мозгового вещества вследствие гипоксически-ишемического поражения, когда структура паренхимы представлена диффузным и обширным кистозным повреждением и выраженными атрофическими изменениями [1, 2]. Известно, что у доношенных этот процесс затрагивает поражение коры головного мозга и подкорковых структур [3–5]. В остром периоде оценить объем поражения при стандартном ультразвуковом исследовании не всегда возможно. Кроме того, есть ряд нерешенных вопросов, касающихся влияния инфекционных механизмов патогене-

за при острой гипоксии у доношенных [6]. В связи с актуальностью данной проблемы возникла необходимость проанализировать условия возникновения подобных состояний.

За последние десять лет стандарты оказания помощи новорожденным в родильном зале и отделении реанимации значительно изменились, появились новые методы лечения, направленные на предотвращение патогенетических возможностей возникновения острых тяжелых поражений мозга [7]. Однако по-прежнему фиксируются неоднократные случаи возникновения ФД. Как правило, сопутствующий диагноз – инфекционная патология новорожденного, чаще внутриутробная пневмония, и неблагоприятный в инфекционном плане анамнез матери (хорио-



амнионит, кольпит и др.). Возникает закономерный вопрос, существует ли связь между острой тяжелой асфиксией при рождении и внутриутробным инфицированием? Как эти факторы взаимно влияют на формирование постгипоксических деструктивных процессов в головном мозге в неонатальном периоде? Одними из актуальных проблем в перинатальной неврологии являются ранняя диагностика и определение прогноза состояния у детей группы риска по развитию тяжелых гипоксических поражений центральной нервной системы (ЦНС) [8, 9]. Симптомы тяжелого повреждения нервной ткани могут проявляться не сразу, а спустя несколько часов и дней после рождения. При этом клиническая картина не всегда коррелирует со степенью тяжести заболевания. В связи с этим прижизненная оценка изменений нервной системы приобретает особую актуальность. *Цель* – изучить концентрацию в сыворотке крови молекулы клеточной адгезии ALCAM, уровня маркера апоптоза, DR5, определить концентрацию цитокинов (интерлейкина (ИЛ) 8, ИЛ-4), фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, интерферона (ИФН) альфа, ИФН-гамма и выявить их диагностическую значимость у доношенных детей с тяжелой асфиксией при рождении. Исходя из современных представлений, данные цитокины являются одними из основных звеньев патогенеза ишемического поражения головного мозга [10].

Материал и методы

Уровни в сыворотке крови исследуемых цитокинов: DR5, ALCAM, ИЛ-8, ИЛ-4, ФНО-альфа, ИФН-альфа, ИФН-гамма – определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Объектами обследования были пуповинная и периферическая кровь новорожденных в возрасте 24–72 часа жизни. Для определения уровня молекулы клеточной адгезии ALCAM применяли реактивы фирмы R&D (Англия). Пробы крови выполнялись трижды: до 48 часов жизни, на 5–7-е и 12–14-е сутки жизни. Анализ проводился по стандартному протоколу, в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Статистический анализ результатов исследования выполнен в программе Statistica 10 (StatSoft, США). Количественные показатели оценивались на соответствие нормальному распределению, для чего использовался критерий Шапиро – Уилка. Данные в двух несвязанных группах сравнивали с помощью U-критерия Манна – Уитни. Внутри группы сравнение переменных проводилось знаково-ранговым методом Вилкоксона. Корреляционную зависимость вычисляли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R).

Всем детям выполняли нейросонографию (НСГ) в динамике с рождения и магнитно-резонансную томографию головного мозга до момента выписки из стационара в период от четырех до шести недель после рождения.

Контрольная группа (n = 60) была представлена здоровыми доношенными новорожденными. Пробы

крови у детей контрольной группы забирали при проведении необходимых анализов в стационаре по показаниям (биохимические анализы, общий анализ крови). У новорожденных контрольной группы без поражения ЦНС не выявлено достоверных различий исследуемых антигенов в зависимости от гестационного возраста, а также времени определения. В основную группу вошли 60 новорожденных (39 мальчиков, 21 девочка) со сроком гестации 38–41 неделя и средним весом при рождении 2732 ± 350 г (M \pm SD) (интервал от 2890 до 4630 г). Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни составила в среднем $2,2 \pm 0,7$ балла (M \pm SD) (интервал колебаний от 1 до 3 баллов), на пятой минуте – $5,14 \pm 0,6$ балла (M \pm SD) (интервал от 4 до 7 баллов). Новорожденные основной группы были разделены на подгруппы с учетом внутриутробного инфицирования и его реализации. Первую подгруппу (I) составили 32 ребенка с тяжелой асфиксией при рождении без признаков инфекции, вторую (II) – 28 детей с тяжелой асфиксией и признаками инфекционного заболевания (внутриутробная пневмония, хориоамнионит у матери). В каждой подгруппе выявлялись новорожденные:

- ✓ без деструкции вещества головного мозга (А);
- ✓ с деструкцией вещества головного мозга (Б).

Дети первой и второй подгрупп были сравнимы по состоянию при рождении, изменениям на НСГ, сопутствующей соматической патологии и нарушениям в неврологическом статусе.

Состояние всех 60 (100%) детей основной группы при первичном осмотре в родильном доме расценивалось как тяжелое. Тяжесть состояния при рождении была обусловлена неврологической симптоматикой, выраженными расстройствами дыхания и гемодинамики на фоне интранатальной гипоксии, морфофункциональной незрелости, внутриутробной гипотрофии 1–2-й степени – 24 (40%) ребенка и 3-й степени – 6 (10%).

Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС 3-й степени выявлено у 23 (38,3%) новорожденных, 2-й степени – у 37 (61,7%). На этапе родильного дома у детей этой группы синдром угнетения ЦНС имел место в 59 (98,3%) случаях. 6 (10%) новорожденных находились в коматозном состоянии (кома II и III – по три ребенка). Судорожный синдром диагностирован в 21 (35%) случае. Признаки внутричерепной гипертензии выявлены у 34 (56,6%) детей, двум (3,3%) из них впоследствии из-за острой окклюзии ликворных путей проводили шунтирующие операции. Изменения на НСГ в этой группе характеризовались сочетанными поражениями (внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ)) – 13 (21,6%) новорожденных, ВЖК 2-й степени – 10 (3,3%), 3-й степени – 8 (16,7%), 4-й степени – 4 (6,7%). ПВЛ диагностирована у 11 (18,3%) новорожденных и без изменений на НСГ – у 14 (23,3%) детей. Смертность детей в данной группе составила 6,7% (четверо новорожденных).



В результате катамнестического исследования в подгруппе детей с тяжелой асфиксией при рождении без признаков инфекционной деструкции вещества головного мозга выявлена у 9 (28%). В 72% случаев деструктивных изменений не обнаружено.

В подгруппе новорожденных с тяжелой асфиксией и признаками инфекционного заболевания (внутриутробная пневмония) деструкция вещества головного мозга выявлена в 14 (50%) случаях. У 50% пациентов деструктивных изменений не зарегистрировано.

Результаты и обсуждение

Проводилось сравнение уровня концентрации ALCAM в зависимости от состояния детей при рождении, наличия внутриутробного инфицирования, в соответствии с оценкой по шкале Апгар на первой минуте жизни.

Максимальные показатели концентрации антигена отмечались в первые 48 часов жизни у всех обследованных новорожденных. Однако у детей с тяжелой острой асфиксией и внутриутробным инфицированием концентрация в первой пробе была выше у новорожденных с деструкцией вещества головного мозга – $5,8 \pm 3,0$ мкг/л, чем у новорожденных той же группы, но без деструктивных изменений вещества головного мозга (подгруппа А) – $2,6 \pm 1,8$ мкг/л. В подгруппе I эти показатели были практически в два раза ниже в соответствующие сроки сравнения. К 5–7-му дню жизни концентрация ALCAM снизилась до $1,22 \pm 0,58$ мкг/л в подгруппе IIА и $2,53 \pm 1,32$ мкг/л в подгруппе IIБ. В подгруппе I, без внутриутробного инфицирования, эти показатели составили $1,68 \pm 0,6$ и $1,46 \pm 0,42$ мкг/л

соответственно. Необходимо отметить, что концентрация ALCAM оставалась повышенной и к концу второй недели наблюдения у всех новорожденных с острой асфиксией при рождении, максимальные значения отмечались у новорожденных подгруппы IIБ. Все данные достоверно отличались от контрольных значений при сравнении методом Манна – Уитни (табл. 1).

При изучении динамики уровня ALCAM в сыворотке крови у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС выявлено, что пик уровня исследуемого антигена имел место в первые 48 часов жизни, когда на клеточном уровне отмечались активное формирование цитотоксического отека, максимальная активность микроглии и миграция полиморфноядерных лейкоцитов. Эти изменения происходят на фоне нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера и изменений реологических свойств крови. Длительное сохранение воспалительных маркеров, влияющих на микроциркуляцию, у доношенных с острой тяжелой гипоксией при рождении, несомненно, воздействует на обмен в паренхиме мозга и является значимым фактором формирования необратимых структурных изменений.

При исследовании сывороточной концентрации маркера апоптоза DR5 у обследованных отмечалась прямая зависимость показателей проапоптотического фактора от наличия внутриутробного инфицирования (ВУИ), то есть DR5. Максимальные значения маркера апоптоза выявлены у новорожденных с деструктивными изменениями вещества головного мозга подгруппы IIБ (табл. 1). Значения достоверно отличались от контрольных ($p < 0,001$).

Таблица 1. Изменение средних значений сывороточной концентрации ALCAM у доношенных с асфиксией

Время забора крови	Статистические показатели	Тяжелая асфиксия (n = 32)		Тяжелая асфиксия + ВУИ (n = 28)	
		подгруппа I		подгруппа II	
		без деструкции (IA)	с деструкцией (IB)	без деструкции (IIA)	с деструкцией (IIB)
0–48 часов	M ± SD	$1,61 \pm 0,68^{1,2,3}$	$2,56 \pm 1,08^{1,2,3}$	$2,6 \pm 1,8^{2,3}$	$5,8 \pm 3,0^{1,2,3}$
	Min–max	1,15–2,66	1,3–4,3	0,92–4,0	5,2–9,0
5–7-е сутки	M ± SD	$1,46 \pm 0,42^{1,2}$	$1,68 \pm 0,6^{1,2,3}$	$1,22 \pm 0,58^{1,2}$	$2,53 \pm 1,32^{1,2,3}$
	Min–max	1,12–1,99	1,5–2,9	0,76–2,02	1,9–4,8
12–14-е сутки	M ± SD	$0,81 \pm 0,32^{1,3}$	$0,84 \pm 0,36^{1,2,3}$	$0,49 \pm 0,38^{1,3}$	$1,45 \pm 0,31^{1,2,3}$
	Min–max	0,74–1,6	0,64–1,93	0,31–1,3	0,95–1,93
Контроль		$0,036 \pm 0,015 (0,0018 \pm 0,06)$			

¹ Достоверность различий средних показателей сывороточной концентрации ALCAM между группой доношенных с асфиксией и контролем ($p < 0,01$).

² Достоверность различий средних показателей сывороточной концентрации ALCAM между подгруппами А и Б каждой группы.

³ Достоверность различий средних показателей сывороточной концентрации ALCAM между подгруппами А и Б подгрупп I и II.

Таблица 2. Сывороточная концентрация DR5 у новорожденных с острой тяжелой асфиксией

Статистические показатели	Тяжелая асфиксия (n = 32)		Тяжелая асфиксия + ВУИ (n = 28)		Контрольная группа (n = 60)
	подгруппа I		подгруппа II		
	без деструкции (IA)	с деструкцией (IB)	без деструкции (IIA)	с деструкцией (IIB)	
M ± SD	$20,31 \pm 21,62^{1,2,3}$	$78,02 \pm 52,19^{1,2,3}$	$34,37 \pm 28,1^{1,2,3}$	$102,98 \pm 32,75^{1,2,3}$	$4,1 \pm 0,9$
Min–max	2,47–73,048 ^{1,2,3}	57,8–93,7 ^{1,2,3}	4,952–44,58 ^{1,2,3}	68,095–146,66 ^{1,2,3}	1,24–8,67

¹ Достоверность различий средних показателей сывороточной концентрации DR5 между группой доношенных с асфиксией и контролем ($p < 0,01$).

² Достоверность различий средних показателей сывороточной концентрации DR5 между подгруппами А и Б каждой группы.

³ Достоверность различий средних показателей сывороточной концентрации DR5 между подгруппами А и Б подгрупп I и II.



Таблица 3. Показатели цитокинов в сыворотке крови новорожденных с тяжелой асфиксией

Цитокины	Контрольная группа (n = 60)	Основная группа (n = 60)			
		Тяжелая асфиксия (n = 32)		Тяжелая асфиксия + ВУИ (n = 28)	
		без деструкции (n = 23)	с деструкцией головного мозга (n = 9)	без деструкции (n = 14)	с деструкцией (n = 14)
ИЛ-4	0,86 ± 0,11	5,09 ± 0,662 ^{1, 2}	5,46 ± 1,762 ^{1, 2}	10,18 ± 3,262 ^{1, 2}	8,94 ± 2,962 ^{1, 2}
ИЛ-8	10,41 ± 2,96	12,13 ± 1,662 ^{1, 2, 3}	14,22 ± 1,862 ^{1, 2, 3}	18,1 ± 2,062 ^{1, 2}	18,74 ± 2,162 ^{1, 2}
ФНО-альфа	7,18 ± 1,97	9,9 ± 1,1622	12,4 ± 0,962 ^{1, 2, 3}	18,9 ± 1,962 ^{1, 2, 3}	25,7 ± 1,762 ^{1, 2, 3}
ИФН-гамма	1,78 ± 0,37	22,5 ± 4,162 ^{1, 2, 3}	29,95 ± 4,8162 ^{1, 2, 3}	39,15 ± 5,362 ^{1, 2, 3}	44,9 ± 6,762 ^{1, 2, 3}
ИФН-альфа	4,92 ± 3,24	10,92 ± 3,2462 ^{1, 2, 3}	12,21 ± 4,462 ^{1, 2, 3}	19,9 ± 3,462 ^{1, 2, 3}	22,74 ± 5,2462 ^{1, 2, 3}

¹ Достоверность различий средних показателей сывороточной концентрации цитокинов между группой доношенных новорожденных с асфиксией и контролем ($p < 0,01$).

² Достоверность различий средних показателей сывороточной концентрации цитокинов между подгруппами А и Б в подгруппах I и II ($p < 0,01$).

³ Достоверность различий средних показателей сывороточной концентрации цитокинов между подгруппами А и Б внутри подгруппы ($p < 0,01$).

Исследование уровня маркера апоптоза DR5 в сыворотке крови у новорожденных с острой асфиксией подтвердило значимость процессов запрограммированной клеточной смерти в патогенезе постгипоксических изменений в тканях мозга. Зафиксировано повышение исследуемого антигена у всех новорожденных. Максимальные значения при сравнении наблюдались у новорожденных с деструктивными изменениями вещества головного мозга. Эти значения превышали контрольные более чем в 20 раз у новорожденных с ВУИ (табл. 2).

Концентрация ИФН-гамма в контрольной группе составила $1,78 \pm 0,37$ пг/мл. Выявлено статистически достоверное увеличение концентрации ИФН-гамма при асфиксии (при $p < 0,001$). В основной группе у новорожденных без признаков инфицирования и деструкции вещества головного мозга (IA) концентрация ИФН-гамма составила $22,5 \pm 4,1$ пг/мл, у новорожденных без признаков инфицирования с деструкцией вещества головного мозга (IB) – $29,95 \pm 4,81$ пг/мл. У новорожденных с признаками инфекционного заболевания без деструкции вещества головного мозга (IIA) и детей с деструкцией вещества головного мозга (IIB) этот показатель составил $39,15 \pm 5,3$ и $44,9 \pm 6,7$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$).

Динамика значений концентрации ИЛ-8 аналогична. Концентрация ИЛ-8 в контрольной группе составила $10,41 \pm 2,96$ пг/мл. Показатели возрастали при наличии у новорожденных тяжелой асфиксии. У новорожденных без признаков инфицирования и деструкции (IA) концентрация ИЛ-8 достигла $12,13 \pm 1,6$ пг/мл, у новорожденных без признаков инфицирования с деструкцией вещества головного мозга (IB) – $14,22 \pm 1,8$ пг/мл. У новорожденных с тяжелой асфиксией без деструкции вещества головного мозга (IIA) и детей с признаками инфекционного заболевания и деструкцией вещества головного мозга (IIB) концентрация ИЛ-8 составила $18,1 \pm 2,0$ и $18,74 \pm 2,1$ пг/мл соответственно.

Концентрация ИЛ-4 в контрольной группе составила $0,86 \pm 0,11$ пг/мл. У новорожденных основной группы без признаков инфицирования и деструкции вещества головного мозга (IA) данный показатель соста-

вил $5,09 \pm 0,6$ пг/мл, у новорожденных без признаков инфицирования с деструкцией вещества головного мозга (IB) – $5,46 \pm 1,7$ пг/мл. У новорожденных с тяжелой асфиксией и признаками инфекционного заболевания без деструкции вещества головного мозга (IIA) концентрация ИЛ-4 достигла $10,18 \pm 3,2$ пг/мл, у детей с деструкцией вещества головного мозга (IIB) – $8,94 \pm 2,9$ пг/мл.

Концентрация ФНО-альфа в контрольной группе составила $7,18 \pm 1,97$ пг/мл, у большинства новорожденных основной группы этот показатель был существенно выше. У новорожденных без признаков инфицирования и деструкции вещества головного мозга (IA) концентрация ФНО-альфа достигла $9,9 \pm 1,1$ пг/мл, у детей без признаков инфицирования с деструкцией вещества головного мозга (IB) – $12,4 \pm 0,9$ пг/мл, у новорожденных без деструкции вещества головного мозга (IIA) – $18,9 \pm 1,9$ пг/мл. У детей с тяжелой асфиксией и признаками инфекционного заболевания с деструкцией вещества головного мозга (IIB) концентрация ФНО-альфа составила $25,7 \pm 1,7$ пг/мл. Полученные значения достоверно отличались от контрольных ($p < 0,001$).

Концентрация ИФН-альфа в контрольной группе составила $4,92 \pm 3,24$ пг/мл. В основной группе у новорожденных без признаков инфицирования и деструкции вещества головного мозга (IA) этот показатель достиг $10,92 \pm 3,24$ пг/мл, у новорожденных без признаков инфицирования с деструкцией вещества головного мозга (IB) – $12,21 \pm 4,4$ пг/мл, у новорожденных с тяжелой асфиксией и признаками инфекционного заболевания без деструкции вещества головного мозга (IIA) – $19,9 \pm 3,4$ пг/мл, у детей с деструкцией вещества головного мозга (IIB) – $22,74 \pm 5,24$ пг/мл (табл. 3). Выявленные значения достоверно отличались от контрольных ($p < 0,01$).

Заключение

При выявлении зависимости концентрации исследуемых факторов от состояния при рождении (оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни) установлено, что у новорожденных с тяжелой асфиксией и ВУИ в первые сутки жизни уровни DR5 и ALCAM – деструктивных факторов в сыворотке крови достовер-



но выше, чем у детей с асфиксией без ВУИ. Тяжелая асфиксия приводит к статистически достоверному увеличению концентрации ИФН-альфа, ИФН-гамма и ИЛ-8 ($p < 0,01$). При тяжелой асфиксии концентрация противовоспалительного цитокина ВК-4 возрастает.

Полученные данные свидетельствуют о том, что тяжесть асфиксии в родах – индуктор нарушения баланса в процессе реализации защитных и репаративных механизмов при гипоксии мозга. В условиях изменения целостности гематоэнцефалического барьера нарушения в системе исследуемых факторов

присутствуют с первых часов жизни, но наиболее выражены они становятся уже к 48 часам.

Полученные данные указывают на высокую вероятность повреждения ЦНС у новорожденных с острой асфиксией, но при наличии ВУИ вероятность деструктивных изменений головного мозга значительно возрастает. Это необходимо учитывать как при ведении беременных групп высокого риска, так и при оценке психомоторного развития детей, перенесших асфиксию. *

Источник финансирования отсутствует.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. 2-е изд., доп. М.: Триада-Х, 2011.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
3. Быкова Ю.К., Филиппова Е.А., Ватолин К.В. и др. Структурные изменения головного мозга при гипоксически-ишемическом поражении центральной нервной системы новорожденных разного гестационного возраста. Сопоставление эхографической картины с данными морфологических исследований. Неонатология. 2016; 3: 28–38.
4. Volpe J.J. Neurology of the newborn. Philadelphia, PA: Saunders, 1995.
5. Mallard C., Tremblay M.E., Vexler Z.S. Microglia and neonatal brain injury. Neuroscience. 2019; 405: 68–76.
6. Голосная Г.С., Трепилец С.В., Трепилец В.М., Кукушкин Е.И. Гипоксически-геморрагические поражения мозга у новорожденных: значение определения нейробиохимических маркеров, маркеров воспаления и апоптоза в неонатальном периоде и результаты катамнестического наблюдения. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018; 97 (1): 31–37.
7. Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале / под ред. Е.Н. Байбарина. Методическое письмо. 2020.
8. Анурьев А.М., Горбачев В.И. Гипоксически-ишемические поражения головного мозга у недоношенных новорожденных. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119 (8–2): 63–69.
9. Zhu C., Kang W., Xu F., et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics. 2009; 124 (2): 218–226.
10. Панова М.С., Панченко А.С. Роль цитокинов и их генетического полиморфизма в развитии гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных детей. Педиатр. 2017; 8 (6): 99–104.

Proinflammatory Aspects of the Pathogenesis of Fulminant Posthypoxic Brain Changes in Full-Term Newborns Who Underwent Acute Asphyxia in Childbirth

T.N. Belousova, PhD¹, G.S. Golosnaya, PhD, Prof.², D.A. Holichev, PhD¹, N.A. Ermolenko, PhD, Prof.², O.N. Krasnorutskaya, PhD, Prof.²

¹ Vidnovsky Perinatal Center

² N.N. Burdenko Voronezh State Medical University

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

The aim of the work was to study the concentration in blood serum at various degrees of severity of asphyxia in childbirth of markers of CNS lesion. 120 newborns were examined. The children were divided into main (newborns with severe asphyxia) and control groups. As a result of the study, it was revealed that in newborns with severe asphyxia and IUI on the first day of life, the levels of DR5 and ALCAM – destructive factors in the blood serum were significantly higher than in children with asphyxia without intrauterine infection. Severe asphyxia leads to a statistically significant increase in the concentration of IFN- α , IFN- γ and IL-8 ($p < 0.01$). In severe asphyxia, the concentration of the anti-inflammatory cytokine IL-4 increases. The data obtained indicate that the severity of asphyxia in childbirth is an inducer of imbalance in the process of implementing protective and reparative mechanisms in brain hypoxia. In newborns with acute severe asphyxia, there is a high probability of damage to the central nervous system, but in the presence of IUI, the risk of developing destructive changes in the brain increases significantly. This should be taken into account both when managing pregnant women of high-risk groups, and when assessing the psychomotor development of children who have suffered asphyxia.

Keywords: newborns, fulminant destruction, asphyxia, DR5, ALCAM, IL-8, IL-4, TNF- α , IFN- α , IFN- γ

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

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

uMEDp

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

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

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



¹ Международный университет восстановительной медицины

² Сеть медицинских центров «МД-Клиник»

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

Преимущественный ингибитор циклооксигеназы 2 в терапии болевого синдрома

О.А. Шавловская¹, И.Д. Романов², И.А. Бокова³

Адрес для переписки: Ольга Александровна Шавловская, shavlovskaya@1msmu.ru

Для цитирования: Шавловская О.А., Романов И.Д., Бокова И.А. Преимущественный ингибитор циклооксигеназы 2 в терапии болевого синдрома. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (45): 44–48.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-45-44-48

Боль в нижней части спины (БНЧС) относится к наиболее частым причинам обращения к врачу и временной нетрудоспособности, что делает проблему рациональной терапии особенно актуальной. Терапия острой неспецифической БНЧС предполагает использование преимущественно нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и миорелаксантов. Несомненный интерес вызывают НПВП с более высоким профилем безопасности в отношении желудочно-кишечного тракта. Одним из часто используемых НПВП, преимущественных ингибиторов циклооксигеназы 2, является Нимесил (нимесулид). Нимесил эффективен и безопасен при остром болевом синдроме в силу быстрого наступления обезболивающего эффекта при оптимальном соотношении «польза – риск». В ряде исследований продемонстрированы противовоспалительный и обезболивающий эффекты Нимесила при острой БНЧС. Нимесил рекомендован как в комплексном лечении, так и в монорежиме. Схема назначения перорального Нимесила – 100 мг два раза в сутки, курс – 15 дней.

Ключевые слова: болевой синдром, боль в нижней части спины, НПВП, нимесулид, Нимесил

Введение

Основные функциональные нарушения при заболеваниях опорно-двигательного аппарата (ОДА) проявляются прежде всего болевым синдромом в области суставов конечностей и позвоночника. Заболевания периферических суставов и позвоночника считаются самыми распространенными среди других хронических патологических состояний. В мире по обращаемости за медицинской помощью лидируют пациенты с заболеваниями ОДА, приводящими к инвалидизации вследствие ограничения движений из-за болевого синдрома. Свыше 90% людей страдают болевым синдромом, 15–25% взрослого населения – хронической болью [1].

Боль в спине – самая распространенная жалоба на приеме невролога. Ежегодно в США боль в нижней части спины (БНЧС) регистрируется у 10–30% взрослых пациентов, ее распространенность достигает 65–80% [1], в Германии данный показатель в разных возрастных группах составляет около 85,5% [2].

С 1990 по 2015 г. в мире количество «лет, прожитых с инвалидностью» (years lived with disability, YLD) вследствие БНЧС возросло на 54%, главным образом за счет увеличения численности и возраста населения (постарения) [3]. В одном из последних исследований глобального бремени болезней (Lancet-Global Burden of Disease Study) БНЧС обозначена как самая частая причина «лет,

прожитых с инвалидностью» [4]. Хроническая БНЧС рассматривается как частая причина инвалидности, которая несет в себе не только медицинское, но также социальное и экономическое бремя [5].

Систематический анализ изучения глобального бремени болезней за 2019 г. (Global Burden of Disease Study – 2019) показал, что наибольший вклад в распространенность заболеваний вносят заболевания ОДА (1,71 млрд человек), из них наиболее распространена БНЧС – 134 из 204 проанализированных стран [6].

Основная цель терапии любого болевого синдрома – не допустить хронизации боли. Воздействуя на патогенетические факторы, способствующие формированию порочного круга боли, используют как немедикаментозные (коррекция и контроль веса, выбор оптимального режима двигательной активности, физиотерапия, выполнение лечебно-физкультурного комплекса упражнений, когнитивно-поведенческая терапия), так и медикаментозные методы (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), миорелаксанты, антидепрессанты) [7].

Место селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 в терапии боли

Несомненный интерес вызывают НПВП с более высоким профилем безопасности. НПВП характеризуются



Распределение НПВП по степени селективности к ЦОГ [9]

Степень селективности к ЦОГ-1/ЦОГ-2	Международное непатентованное наименование
Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-1	Ацетилсалициловая кислота в низких дозах (75–150 мг/сут)
Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Ацетилсалициловая кислота, индометацин, кетопрофен, пироксикам, напроксен
Неселективные ингибиторы ЦОГ	Ацетилсалициловая кислота в высоких дозах ($\geq 1-3$ г/сут), диклофенак, ибупрофен, лорноксикам, теноксикам, декскетопрофен
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Нимесулид, мелоксикам
Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2	Целекоксиб, эторикоксиб
Селективные ингибиторы ЦОГ-3	Парацетамол, метамизол натрия

хорошим обезболивающим эффектом благодаря модуляции метаболизма простагландинов вследствие ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ) 2.

Все классические НПВП (неселективные ингибиторы ЦОГ) способны повышать артериальное давление (АД) [8]. Ингибиторы ЦОГ-2 не влияют на АД и эффективность гипотензивных лекарственных препаратов. Классификация НПВП по степени селективности в отношении ЦОГ должна служить ориентиром для врача при назначении НПВП (таблица) [9].

Одновременное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2, свойственное многим НПВП, существенно сужает спектр их применения из-за развития нежелательных явлений (НЯ) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Подавляющее большинство эпизодов серьезных осложнений со стороны ЖКТ на фоне приема НПВП отмечают у пациентов с факторами риска. Важнейшими из них являются пожилой возраст (лица старше 65 лет) [10], язвенный анамнез, применение в анамнезе высоких доз НПВП, одновременное использование НПВП и ангиагрегантов и/или антикоагулянтов, тяжелые сопутствующие заболевания и т.д. [11].

Экспертная группа Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) с 2019 г. рекомендует назначать пациентам с низким/нормальным гастроинтестинальным риском либо неселективные НПВП с/без ингибиторов протонной помпы, либо селективные ингибиторы ЦОГ-2. Применение умеренно селективных ингибиторов ЦОГ-2 позволяет повысить переносимость терапии НПВП и снизить частоту прерывания лечения из-за развития НЯ [12].

Превосходство преимущественного ингибитора циклооксигеназы 2 нимесулида

В отечественной медицинской практике одним из наиболее используемых НПВП, преимущественных ингибиторов ЦОГ-2, является Нимесил (нимесулид). Фармакологический профиль нимесулида специфичен, отличается от такового других ингибиторов ЦОГ-2 в силу менее выраженного угнетающего действия на ЦОГ-1. Продолжительность действия при пероральном приеме Нимесила в разовой дозе 100–200 мг (суточная доза 200 мг) – 12 часов [13]. В общей терапевтической практике нимесулид рекомендуется взрослым в дозе 100–200 мг/сут в течение 5–7 дней, длительность курса – не более 15 дней. Нимесулид оказывает противовоспалительное, обезбо-

ливающее и жаропонижающее действие за счет ингибирования ЦОГ-2 [14].

Уникальным свойством, выделяющим нимесулид из всех НПВП, является его ингибирующее влияние на цитокины, что чрезвычайно важно при купировании воспалительных реакций. Нимесулиду свойственны эффекты, не связанные с класс-специфическим влиянием на синтез простагландинов, определяющие его терапевтическое своеобразие, – подавление синтеза провоспалительных цитокинов (интерлейкин 6, фактор некроза опухоли альфа, металлопротеиназы, фосфодиэстераза 4) [14]. Члены Международной консенсусной группы (International Consensus Group) по итогам совещания 4 ноября 2014 г. в Вене пришли к выводу, что нимесулид при надлежащем применении эффективен и безопасен при остром болевом синдроме вследствие быстрого наступления обезболивающего эффекта при оптимальном соотношении «польза – риск» [15].

Нимесулид прочно закрепился в арсенале неврологов, ревматологов, терапевтов, семейных врачей и врачей других специальностей и по праву считается «золотой серединой» в классе НПВП [16]. Важным преимуществом нимесулида является его некислотное происхождение (в молекуле нимесулида карбоксильная группа заменена сульфонанилидом), что обеспечивает дополнительное протективное воздействие на слизистую оболочку ЖКТ. Пероральный прием нимесулида ассоциируется с лучшей, чем у других НПВП, переносимостью. На фоне применения нимесулида значительно реже развиваются НЯ со стороны ЖКТ [17].

В одном из исследований представлены данные относительного риска (ОР) развития поражения ЖКТ при использовании НПВП. В среднем этот показатель составил 3,28, у рофекоксиба, целекоксиба, нимесулида $ОР < 2$, ибупрофена, диклофенака, эторикоксиба и мелоксикама $5 > ОР > 2$, кетопрофена, пироксикама $ОР \geq 5$ [17]. Авторы исследования сделали вывод, что у нимесулида низкий или средний интервал значений ОР.

Существенным фактором безопасности нимесулида является также наличие антибрадикининного и антигистаминного действия. Нимесулид не обладает значимой сердечно-сосудистой токсичностью, его применение сопровождается минимальным риском развития тромботических событий [18]. Прием нимесулида пациентами с БНЧС продемонстрировал низкий уровень кардиотоксичности [19]. G.M.C. Masclee и соавт. сравнивали переносимость нимесулида и напроксена у 100 пациентов с ишемической болезнью сердца. НЯ на



фоне применения нимесулида (100 мг два раза в сутки) не зарегистрированы [20].

Нимесулид существенно подавляет иммунную стимуляцию тромбоксана В2 в легочной ткани. К преимуществам нимесулида относится его способность ингибировать иммунную и неиммунную секрецию гистамина, что позволяет рекомендовать его пациентам со склонностью к астматическим приступам [21]. Нимесулид и его метаболиты проявляют прямую антиоксидантную активность в отношении различных свободных радикалов. Период полураспада нимесулида колеблется в диапазоне 3,2–6 часов [14].

D.S. Nosivets оценивал степень влияния НПВП на дегенеративно-дистрофические процессы в костной ткани по уровню маркера С-телопептид коллагена I и II типа (С-telopeptide of collagen type I–II, СТХ I–II) в сыворотке крови крыс. Выявлена следующая закономерность: диклофенак натрия > ибупрофен > нимесулид = мелоксикам > целекоксиб > парацетамол [22]. Определение уровней СТХ-I и СТХ-II позволяет оценить состояние костей и хрящей при экспериментальном остеоартрите (ОА).

Нимесулид в лечении острого болевого синдрома

Острый болевой синдром, в основе которого лежит воспаление, сопровождается гипералгезией. В экспериментальном исследовании на крысах сравнивали антигипералгезирующую активность нимесулида (2,9 мг/кг) и диклофенака (3,0 мг/кг) с таковой целекоксиба (12,7 мг/кг) и рофекоксиба (3,0 мг/кг) [23]. Показано, что нимесулид и диклофенак значительно эффективнее, чем целекоксиб и рофекоксиб, в снижении механической гипералгезии.

В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании у 30 пациентов с ОА коленного сустава и болевым синдромом сравнивали степень выраженности обезболивающего эффекта перорального приема нимесулида (100 мг) с эквивалентными дозами целекоксиба (200 мг) и рофекоксиба (25 мг) (продолжительность – семь дней) [24]. У пациентов, получавших нимесулид, обезболивающий эффект проявлялся уже через 15 минут после приема.

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах с участием 44 пациентов с умеренной послеоперационной болью сравнивали эффективность внутривенного введения нимесулида (100 мг), напроксена (500 мг) и плацебо в облегчении послеоперационной боли (трехдневное наблюдение). Нимесулид продемонстрировал более выраженный эффект по сравнению с напроксеном и плацебо в лечении послеоперационной боли, что выразилось в снижении интенсивности боли в течение шести часов после операции (артроскопия, менискэктомия) [25]. В группе нимесулида НЯ не зафиксированы.

При ретроспективном изучении данных 54 пациентов (средний возраст – 46,2 ± 9,1 года) с острой БНЧС оценивали эффективность нимесулида (200 мг/сут), назначавшегося в амбулаторно-поликлинических условиях [26]. Динамику состояния оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (интенсивность боли в покое и при движении), выраженности симптома Ласега, степени ограничений движения в поясничном отделе позвоноч-

ника. На пятый день лечения отмечались купирование болевого синдрома, увеличение подвижности в поясничном отделе позвоночника, что свидетельствовало о прогнатовоспалительной активности нимесулида. На фоне его применения НЯ не зафиксированы.

Согласно результатам проспективного открытого многоцентрового исследования с участием 464 пациентов с острым болевым синдромом, фиксированная комбинация нимесулида и парацетамола высокоэффективна и хорошо переносится при всех острых болезненных состояниях. Исходя из динамики уровня печеночных ферментов, авторы исследования сделали важное заключение: данная комбинация лекарственных средств безопасна для функции печени [27].

Высокая эффективность и безопасность Нимесила продемонстрированы в 12-месячном открытом контролируемом исследовании ДИНАМО (Длительное Использование Нимесулида при Артрозе Многофакторная Оценка) [28]. 40 пациентов с ОА (средний возраст – 66,8 ± 5,1 года) были рандомизированы на две группы. 20 пациентов первой группы получали Нимесил (200 мг/сут), 20 пациентов второй – парацетамол (до 3 г/сут). Результаты показали статистически значимое ($p = 0,0004$) преимущество Нимесила перед парацетамолом в отношении индекса WOMAC (снижение на 41 и 9,2% соответственно). Серьезной сердечно-сосудистой патологии и отрицательной динамики уровня трансаминаз не выявлено.

Разработанная экспертами программа АЛИСА (Анальгетическое Лечение с Использованием Системного Алгоритма), в которой участвовали врачи ($n = 262$), назначавшие терапию больным с ревматическими заболеваниями, и пациенты ($n = 3304$, средний возраст – 48,6 ± 14,3 года) с ОА, БНЧС и ревматической патологией околосуставных мягких тканей, испытывавшие скелетно-мышечную боль, позволяет оценивать динамику пациента по ряду параметров. В качестве предикторов эффективности терапии (полное купирование боли через 28 дней) рассматриваются:

- диагноз БНЧС;
- возраст ≥ 65 лет;
- умеренно выраженная боль (≤ 7 баллов по численно-рейтинговой шкале (ЧРШ)) в начале исследования;
- слабая/умеренно выраженная боль (< 4 баллов по ЧРШ) через семь дней терапии;
- использование миорелаксантов [29].

Рассмотрим клинический случай пациента с диагнозом скелетно-мышечной боли, которому были назначены НПВП.

Клинический случай

Пациент С. 46 лет обратился с жалобами на БНЧС, которые периодически возникали в течение последних трех лет и которые пациент связывал с увеличением веса и малоподвижным образом жизни. Ранее он имел опыт самолечения различными лекарственными средствами с неэффективным результатом. Настоящий эпизод боли в спине возник 8–10 дней назад после физической нагрузки (подъем тяжести по лестнице). Из анамнеза известно, что хронических заболеваний нет, патологии ЖКТ, со слов пациента, не выявлено. К врачам не обращался, лечился



самостоятельно – принимал миорелаксанты, витаминные комплексы, выполнял гимнастику. При осмотре: несколько избыточная масса тела – индекс массы тела – 27 кг/м². Локализация боли в спине – по средней линии поясницы (аксиальная боль), усиление в положении сидя (при работе за компьютером, вождении автомобиля) и подъеме по лестнице на третий этаж. Напряжение паравerteбральных мышц, уменьшающаяся боль в положении лежа. Результаты компьютерной томографии: субхондральные изменения тел позвонков L5–S1. Выраженность болевого синдрома оценивали с помощью ЧРШ и индекса Освестри (Oswestry Disability Index, ODI). В момент осмотра интенсивность боли в спине по ЧРШ (за последние 24 часа) – 6 баллов, боль в ноге при ходьбе (за последние 24 часа) – 2 балла, выраженность болевого синдрома при пальпации – 3 балла; ODI – 34%. В связи с интенсивностью болевого синдрома были назначены внутримышечные инъекции декскетопрофена (Дексалгин) 2 мл (50 мг) в течение двух дней с последующим переходом на нимесулид (Нимесил) 100 мг два раза в день в течение семи дней в комбинации с омепразолом (20 мг/сут). Больному также рекомендовали щадящий двигательный режим, соблюдение диеты. Оценка состояния на 14-й день терапии показала положительную динамику по исследуемым показателям: ЧРШ – 2 балла, ODI – 18%. Оценка состояния через 30 дней – отрицательной динамики нет: ЧШР – 1–2 балла, ODI – 0%. Пациент оценил эффективность проводимой терапии по субъективной пятибалльной шкале на 5 баллов. НЯ со стороны ЖКТ не зарегистрированы. На фоне терапии интенсивность боли снизилась на 67% (1–2 балл по ВАШ, что соответствует уровню мягкого болевого синдрома) от первоначального уровня.

Комментарий

У клиницистов накоплен большой опыт ступенчатой комбинированной терапии боли в спине с использованием пре-

паратов Дексалгин и Нимесил. Через две недели терапии интенсивность боли снизилась на 50%. Для подострой рецидивирующей боли редукция на 50% рассматривается как хороший ответ на терапию. В данном клиническом случае показанием к назначению инъекционной формы декскетопрофена стала выраженность болевого синдрома ≥ 4 баллов по ЧРШ. Отсутствие «красных флажков» и противопоказаний к назначению НПВП сделало возможным переход на растворимую форму НПВП (Нимесил), что не ограничило мобильность больного. Зафиксирована положительная динамика. На данный момент лечение прекращено. Представленный клинический случай демонстрирует успешное консервативное ведение пациента с эпизодом острой БНЧС в условиях поликлинического звена.

Заключение

Основной задачей лечения пациентов с острой неспецифической болью в пояснично-крестцовом отделе позвоночника является прежде всего ее купирование. Решить данную задачу помогают НПВП с максимально эффективным соотношением «риск – польза». Особого внимания заслуживает последовательное применение декскетопрофена и нимесулида.

При выборе препарата из группы НПВП, особенно для пожилых пациентов с коморбидными состояниями, необходимо оценить анальгетический и противовоспалительный потенциалы препарата, его безопасность, в том числе в отношении сердечно-сосудистой системы. При острой БНЧС большое значение имеет комплексное терапевтическое воздействие – купирование боли и воспалительного процесса, предупреждение хронизации заболевания. Одной из общепризнанных схем комплексной терапии при острой БНЧС признана комбинация лекарственных средств: инъекции декскетопрофена в первые два дня с последующим переходом на пероральный прием Нимесила (100 мг два раза в сутки), курс – 15 дней. *

Литература

1. Urits I., Burshtein A., Sharma M., et al. Low back pain, a comprehensive review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Curr. Pain Headache Rep.* 2019; 23 (3): 23.
2. Kern K.U. Low back pain management in routine clinical practice: what is important for the individual patient? *Pain Manag.* 2023; 13 (4): 243–252.
3. Hartvigsen J., Hancock M.J., Kongsted A., et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet.* 2018; 391 (10137): 2356–2367.
4. Corp N., Mansell G., Stynes S., et al. Evidence-based treatment recommendations for neck and low back pain across Europe: a systematic review of guidelines. *Eur. J. Pain.* 2021; 25 (2): 275–295.
5. Farra F.D., Risio R.G., Vismara L., Bergna A. Effectiveness of osteopathic interventions in chronic non-specific low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Complement. Ther. Med.* 2021; 56: 102616.
6. Cieza A., Causey K., Kamenov K., et al. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020; 396 (10267): 2006–2017.
7. Зиновьева О.Е., Баринов А.Н. Патогенетическое лечение неспецифической боли в спине. *Медицинский совет.* 2018; 9: 25–28.
8. Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н. и др. Регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов позволяет эффективно контролировать боль и общее самочувствие у пациентов с умеренной активностью ревматоидного артрита. *Современная ревматология.* 2021; 15 (2): 57–63.
9. Шавловская О.А. Эффективность и безопасность синтетического селективного ингибитора циклооксигеназы-2 в лечении острой и хронической боли. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019; 11 (1): 19–23.
10. Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С. и др. Факторы, влияющие на результаты анальгетической терапии. Результаты российского многоцентрового исследования НОТА (НПВП для Обезболивания: Терапевтический Анализ). *Терапевтический архив.* 2018; 90 (6): 65–73.



11. Цурко В.В., Шавловская О.А., Фокина Н.М. НПВП – что изменилось за последние 10 лет? РМЖ. Медицинское обозрение. 2014; 22 (27): 1980–1985.
12. Bruyere O., Honvo G., Veronese N., et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin. Arthritis Rheum.* 2019; 49 (3): 337–350.
13. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56: 1–29.
14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нимесил, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь. П N 011439/01-08042022 // grls.minzdrav.gov.ru.
15. Kress H.G., Baltov A., Basinski A., et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. *Curr. Med. Res. Opin.* 2016; 32 (1): 23–36.
16. Вёрткин А.Л., Каратеев А.Е., Кукушкин М.Л. и др. Ведение пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики (Клинические рекомендации). *Терапия.* 2018; 2 (20): 8–17.
17. Castellsague J., Pisa F., Rosolen V., 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. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2013; 22 (4): 365–375.
18. Fanelli A., Ghisi D., Aprile P.L., Lapi F. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications. *Ther. Adv. Drug Saf.* 2017; 8 (6): 173–182.
19. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Кабанов А.А., Казаков А.Ю. Безопасность лечения пациента со скелетно-мышечным болевым синдромом. *Эффективная фармакотерапия.* 2021; 17 (38): 32–38.
20. Masclee G.M.C., Straatman H., Arfe A., et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: a nested case-control study from the SOS project. *PLoS One.* 2018; 13 (11): e0204746.
21. Brockow K., Wurpts G., Trautmann A., et al. Guideline for allergological diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Allergol. Select.* 2023; 7: 122–139.
22. Nosivets D.S. Bone and cartilage condition in experimental osteoarthritis and hypothyroidism. *Med. Glas. (Zenica).* 2022; 19 (1).
23. Bianchi M., Broggin M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2002; 128: 11–19.
24. Bianchi M., Broggin M. A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee. *Drugs.* 2003; 63 (Suppl 1): 37–46.
25. Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery. *Clin. J. Pain.* 2007; 23: 565–570.
26. Шихкеримов Р.К. Применение нимесулида в терапии острой боли в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016; 116 (5): 28–32.
27. Tiwaskar M., Muruganathan A., Gondane A., Pawar D. An open-label, prospective, multicentric, cohort study of nimesulide/paracetamol fixed drug combination for acute pain management: sub-group analysis. *J. Assoc. Physicians India.* 2023; 71 (4): 11–12.
28. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Попкова Т.В. и др. Эффективность и безопасность длительного применения нимесулида у больных остеоартрозом: результаты 12-месячного открытого контролируемого исследования ДИНАМО (Длительное Использование Нимесулида при Артрозе Многофакторная Оценка). *Научно-практическая ревматология.* 2009; 47 (4): 64–72.
29. 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 Использованием Системного Алгоритма). *Терапевтический архив.* 2017; 12 (2): 175–184.

Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor in Pain Syndrome Therapy

O.A. Shavlovskaya¹, I.D. Romanov², I.A. Bokova³

¹ International University of Restorative Medicine

² Medical Network 'MD-Clinic' Centers

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Olga A. Shavlovskaya, shavlovskaya@1msmu.ru

Lower back pain (LBP) is one of the most common reasons for going to the doctor and temporary disability, which makes the problem of rational therapy especially relevant. Acute nonspecific pain therapy in the LBP includes mainly nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and muscle relaxants. Undoubted interest is NSAIDs choice with a safer profile in relation to the gastrointestinal tract. One of the most commonly used selective COX-2 inhibitors is Nimesil (nimesulide). A number of studies have demonstrated the anti-inflammatory and analgesic effect of Nimesil in the treatment of acute LBP. Nimesil is recommended for use both in complex treatment and in monotherapy. The scheme of prescribing oral administration of Nimesil 100 mg, 2 times a day, course 15 days.

Keywords: pain syndrome, lower back pain, NSAIDs, nimesulide, nimesil

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ТЕРАПИЯ

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармако-терапия» 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 Воронежский
государственный
медицинский
университет
им. Н.Н. Бурденко

² Видновский
перинатальный
центр

³ Детская городская
клиническая
больница № 9
им. Г.Н. Сперанского

⁴ Московский
областной
перинатальный
центр

Врожденный листериоз у ребенка с острой тяжелой асфиксией при рождении

Г.С. Голосная, д.м.н., проф.¹, Т.Н. Белоусова, к.м.н.², Н.Ю. Князева²,
Е.Г. Трифонова², Д.А. Холичев, к.м.н.², М.Ю. Новиков, к.м.н.²,
Д.Ю. Подкопаев², А.И. Макулова, к.м.н.³, А.А. Скобельцын⁴

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

Для цитирования: Голосная Г.С., Белоусова Т.Н., Князева Н.Ю. и др. Врожденный листериоз у ребенка с острой тяжелой асфиксией при рождении. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (45): 50–55.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-45-50-55

Представлен редкий клинический случай врожденной листериозной генерализованной внутриутробной инфекции у недоношенного с острой тяжелой асфиксией. Течение неонатального периода было крайне неблагоприятное вследствие развития полиорганной недостаточности на фоне имевшегося септического процесса и перенесенного гипоксического поражения в родах. Ведение такого пациента возможно только в условиях специализированного перинатального центра. Ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии.

Ключевые слова: листериоз, новорожденный, асфиксия, судороги, полиорганная недостаточность, недоношенность, центральная нервная система

Введение

Острая асфиксия при рождении ассоциируется с высоким риском поражения мозга новорожденного. Если острая асфиксия развивается на фоне сопутствующего внутриутробного инфицирования бактериальным возбудителем *Listeria monocytogenes*, обуславливающего септическое течение инфекции, вероятность благоприятного исхода для жизни и здоровья новорожденного существенно снижается. На положительный результат можно рассчитывать только в условиях современного перинатального центра.

Врожденный листериоз – внутриутробная инфекция, вызываемая *L. monocytogenes*. Внутриутробное инфицирование листериями нередко приводит к выкидышам, мертворождению, развитию пороков плода, а также серьезным инфекционно-воспалительным поражениям различных органов и систем. Возбудитель листериоза *L. monocytogenes* – грамположительная неспорообразующая палочка правильной формы, являющаяся факультативным анаэробом. Листерии высокоустойчивы во внешней среде, развиваются в условиях широкого диапазона температур (от +1 до +45 °С) и высокой концентрации соли. Иными словами, листерии сохраняют жизнеспособность как в продуктах, хранящихся в холодильнике, так и в рассоле. При нагревании до 70 °С они погибают через 29–30 минут, а при достижении температуры 100 °С – через 3–5 минут. Рост листерий подавляют ампициллин, гентамицин, левомицетин и эритромицин. В то же время устойчивость возбудителя к цефалоспорином, сульфаниламидам и полимиксину В различна [1–6].

Если раньше листериоз считали типичным зоонозом, сегодня его относят к сапронозам. Главным источником и резервуаром возбудителя инфекции служат объекты внешней среды и природные субстраты, в которых листерии способны размножаться [6]. Основным путем инфицирования человека листерией пищевой. Помимо алиментарного возможны иные пути заражения, среди которых наиболее значимы контактный (от инфицированных животных) и аэрогенный (при работе с контаминированными шкурами, шерстью) [7–14].

У детей с листериозом в неонатальном периоде отмечаются тяжело протекающие менингит, пневмония, сепсис, характеризующиеся высоким уровнем летальности. Для интранатального инфицирования типично развитие заболевания в более позднем периоде после рождения. Так, в большинстве случаев клини-

ческие проявления листериоза у новорожденных могут быть неспецифичными, что затрудняет диагностику. В большинстве случаев заболевание протекает тяжело, с высоким уровнем летальности. Для интранатального инфицирования типично развитие заболевания в более позднем периоде после рождения. Так, в большинстве случаев клини-



ческие симптомы манифестируют на 10–12-е сутки жизни и протекают, как правило, в виде менингита. Реже дебют заболевания сопровождается симптомами пневмонии. В целом листериоз, обусловленный интранатальным инфицированием, как и при трансплацентарной передаче инфекции, характеризуется тяжелым течением и высокой летальностью (20–25%). Вместе с тем при интранатальном инфицировании *L. monocytogenes* возможна и транзитная колонизация, не приводящая к развитию заболевания. Листериоз, развившийся во втором и третьем триместрах беременности, в 40–50% случаев приводит к антенатальной гибели плода. Инфицирование на поздних сроках гестации ассоциируется с развитием у плода септицемии с полиорганным поражением или антенатальной гибелью. Постнатальная смертность составляет 3–50%. Перинатальный листериоз в течение первых семи дней жизни нередко связан с преждевременными родами и фульминантным течением болезни. При ранней манифестации листериоза (первый-второй день жизни) у ребенка обычно присутствуют признаки генерализованной инфекции.

Врожденный листериоз – тяжелое заболевание с серьезным прогнозом, определяющим существенные перинатальные потери [15, 16].

Трансплацентарное заражение плода листериями возможно на любом сроке гестации. При инфицировании на ранних сроках имеют место самопроизвольные аборт или формируются пороки развития. При заражении во второй половине беременности обычно внутриутробно развивается специфический инфекционно-воспалительный процесс. Ребенок рождается с клиническими проявлениями врожденного листериоза, либо манифестация заболевания происходит в течение первых-вторых суток жизни [17–21]. Кроме трансплацентарной, возможна интранатальная передача инфекции. Заражение происходит при контакте ребенка с контаминированными *L. monocytogenes* слизистыми оболочками родовых путей матери. Не исключено заражение в результате аспирации инфицированных околоплодных вод [22–25].

Достоверная информация о распространении листериоза в нашей стране, несмотря на регистрируемую с 2002 г. обязательную регистрацию случаев заболеваемости данной инфекцией, отсутствует. При обследовании женщин в родовспомогательных учреждениях частота обнаружения листерий в последах составляет 1:235. Согласно данным литературы, на долю врожденного листериоза в структуре перинатальной смертности приходится 0,7–25%. По данным отечественных авторов, этот показатель колеблется в пределах 0,59–2,8%. Частота внутриутробного инфицирования и заболевания детей составляет 86 на 100 тыс. живорожденных. Спрогнозировать развитие листериозной инфекции у плода очень сложно, поскольку маркером служит состояние здоровья беременной. Заболевание матери листериозом часто протекает бессимптом-

но, гриппоподобное состояние отмечается редко. Во всех случаях риск трансплацентарной передачи инфекции высок, однако в литературных источниках отсутствуют данные о частоте передачи листерий от матери плоду. Наибольшую опасность листериозная инфекция представляет для беременных и новорожденных. Листериоз при раннем начале в результате внутриутробной инфекции проявляется на первые-вторые сутки после рождения в форме сепсиса. Если в целом листериоз для организма матери не опасен, листериозный сепсис новорожденных представляет собой крайне тяжелое, нередко фатальное заболевание. Впоследствии в организме плода происходит гематогенное и лимфогенное распространение *L. monocytogenes* с поражением внутренних органов и центральной нервной системы (ЦНС).

При врожденном листериозе гранулематозный процесс носит генерализованный характер и рассматривается как гранулематозный сепсис. При аутопсии пациентов с врожденным листериозом все органы на поверхности или в разрезе «посыпаны пшеном» из-за обилия гранулем. При этом беловато-сероватые, желтовато-сероватые гранулемы обнаруживаются под плеврой, в легких, под капсулой печени, в почках, под мягкой мозговой оболочкой, в веществе головного мозга, селезенке, лимфатических узлах, кишках, желудке, надпочечниках, тимусе. Микроскопически в коже наблюдаются продуктивные васкулиты, в печени – множественные субмилиарные очаги некроза гепатоцитов с выраженной гиперплазией и пролиферацией звездчатых эндотелиоцитов, на месте которых формируются гранулемы – листериомы [26–29].

Дети, у которых листериоз развивается постнатально, обычно рождаются преждевременно, имеют низкую массу тела. Заболевание у них протекает крайне неблагоприятно, летальность достигает 50%.

Установить диагноз врожденного листериоза на основании клинико-анамнестических данных сложно. Решающее значение имеют лабораторные методы исследования. При этом золотым стандартом диагностики врожденного листериоза традиционно считается бактериологическое исследование. При рутинном бактериологическом обследовании листерии не обнаруживаются, поскольку для этого необходимы специальные среды. Кроме того, для полноценного бактериологического обследования требуется 3–7 дней. Это существенно ограничивает возможности клиницистов оперативно установить диагноз и своевременно назначить этиотропную терапию.

Для экстренной верификации генеза заболевания целесообразно использовать метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), которая отличается высоким уровнем диагностической специфичности и чувствительности и позволяет быстро (в течение нескольких часов) получить окончательный результат.

Лечение детей с врожденным листериозом следует начинать как можно раньше. Ухудшение состояния ребенка в первые-вторые сутки жизни, сопро-



вождающееся появлением лихорадки, экзантемы в виде папулезных или розеолезных высыпаний, беспокойства, одышки, цианоза, гепатомегалии, судорог, требует экстренного проведения дифференциального диагноза и уточнения генеза заболевания. Этиологическое значение *L. monocytogenes* в генезе TORCH-синдрома обсуждается редко, даже при наличии типичных признаков врожденного листериоза (экзантема, лихорадка, менингит).

Клинический случай

Ребенок от женщины 27 лет, без соматических и гинекологических заболеваний. Дата родов – 3 сентября 2023 г. Течение беременности: первый триместр – токсикоз, второй триместр – токсикоз до 16 недель, 18 недель – острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), 28 недель – введен антирезусный иммуноглобулин, третий триместр – с 28-й недели отеки. Анамнез: хориоамнионит, ОРВИ.

Роды первые преждевременные, оперативные на сроке гестации 35 недель. Предлежание плаценты. Первый период родов – 6 часов 30 минут, второй – 0 часов 6 минут. Безводный период – 0 часов 6 минут. Вес новорожденного – 2440 г, рост – 47 см, окружность головы – 33 см, окружность грудной клетки – 28 см. Оценка по шкале Апгар – 3/5 баллов.

В родильном зале ребенку оказана реанимационная помощь, согласно протоколу реанимации и стабилизации новорожденного в родильном зале. После стабилизации состояния с помощью искусственной вентиляции легких в условиях транспортного модуля ребенок доставлен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). В результате проведенных мероприятий состояние ребенка стабилизировалось, сохранялись дыхательная недостаточность, мышечная гипотония, гипорефлексия. Состояние при поступлении тяжелое из-за дыхательной недостаточности.

Таблица 1. Респираторная поддержка

Вид	Дата/время		Продолжительность
	начало	окончание	
ИВЛ	11.09.2023/12.00	15.09.2023/09.10	93 часа
Высокочастотная ИВЛ	03.09.2023/10.06	11.09.2023/12.00	170 часов
НСРАР	15.09.2023/09.10	22.09.2023/09.20	168 часов
O ₂ -маска	22.09.2023/09.20	26.09.2023/07.00	Скорость потока – 2 л/мин

Таблица 2. Антибактериальная терапия

Препарат	Период
Ампициллин (150 мг/кг/сут)	03–05.09.2023
Гентамицин (4 мг/кг/сут)	03–05.09.2023
Линезолид (10 мг/кг/8 ч)	05–07.09.2023
Ванкомицин (10 мг/кг/8 ч)	09–17.09.2023
Меронем (40 мг/кг/8 ч)	17–19.09.2023
Амикацин (10 мг/кг/сут)	18–26.09.2023
Цефоперазон/сульбактам (160 мг/кг/сут)	05–16.09.2023
Имипенем/циластатин	20–26.09.2023

Респираторная терапия проводилась с учетом респираторного статуса ребенка, данных газового состава крови, кислотно-щелочного состояния, клинической картины и динамики заболевания (табл. 1).

По данным рентгенографии органов грудной клетки – выраженное снижение прозрачности легочных полей, инфильтративные тени с двух сторон легких, в динамике с разрешением.

На 20-м часу жизни зафиксирован эпизод тонических судорог, проведен мониторинг амплитудной интегрированной электроэнцефалограммы (аЭЭГ).

аЭЭГ в ОРИТН: прерывистый паттерн, в возрасте шести часов жизни зарегистрирована судорожная активность.

Данные аЭЭГ: патологический паттерн по типу «выскачка/подавление». Отменена инфузия Сибазона. Назначена и начата противосудорожная терапия леветирацетамом 40 мг/кг/сут в два приема, внутривенно. В возрасте 23 часов жизни (20 часов проведения терапевтической гипотермии) с учетом нестабильности гемодинамики на фоне массивной кардиотонической терапии было принято решение о прекращении терапевтической гипотермии. Согревание ребенка перенес удовлетворительно. Гемодинамика с развитием гипотензии на первом часу жизни, начата кардиотоническая терапия допамином, добутамином, норадреналином с коррекцией доз под контролем показателей гемодинамики. В возрасте восьми часов жизни назначили вазопрессорную поддержку норадреналином. С целью повышения тропности к кардиотоникам применяли гормонотерапию дексаметазоном до шести суток жизни.

На фоне проводимого лечения гемодинамика стабилизировалась, кардиотоническую и гормональную терапию отменили. С седьмых суток жизни – без кардиотонической поддержки.

В неврологическом статусе с рождения – синдром угнетения. В динамике нарастала двигательная активность, восстанавливались и становились более стойкими рефлексы, появился плач средней силы. С 20-х суток начал самостоятельно вяло сосать соску. На третьи сутки жизни выявлено острое почечное повреждение, стадия острой почечной недостаточности (KDIGO 3).

Учитывая неэффективность консервативной терапии, наличие олигурии, азотемии, невозможность проведения терапии в полном объеме из-за высокого риска фатальной гипергидратации, принято решение о старте заместительной почечной терапии. Метод выбора – перитонеальный диализ в классической модификации.

Антибактериальная терапия (табл. 2) ампициллином и гентамицином, назначенная с первого часа жизни, корригировалась исходя из клинико-лабораторных данных, данных бактериологических посевов крови. Принимая во внимание развитие анемии тяжелой степени, 22 сентября 2023 г. было принято решение о проведении заместительной гемотрансфузии в составе отмытых эритроцитов с целью восполнения объема циркулирующих эритроцитов.



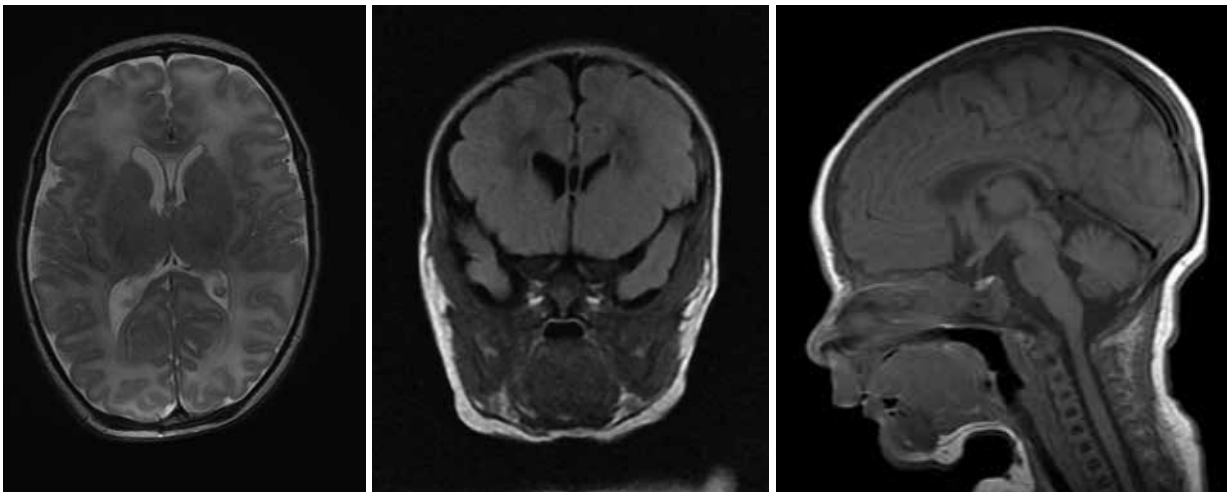
Ребенку проведены обследования. Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости: УЗ-признаки реактивных изменений печени, желчного пузыря. Следовое количество гомогенного выпота в брюшной полости. УЗИ почек: УЗ-признаки повышения эхогенности почечной паренхимы. Пиелоектазия с двух сторон. Эходоплерокардиография от 4 сентября 2023 г.: сократительная способность миокарда – норма, камеры сердца не увеличены, открытое овальное окно – 3 мм, открытый артериальный проток – 2,5–3,0 мм. Данных о врожденном пороке сердца нет.

Нейросонография: УЗ-признаки внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) 1-й степени, повышения эхогенности перивентрикулярных тканей. Незрелость. Нарушение мозгового кровотока по типу гиперперфузии.

Бактериальный посев: 3 сентября 2023 г. – рост *L. monocytogenes*, посев крови на стерильность 6 сентября – роста нет, посев крови на стерильность 9 сентября – роста нет, посев пунктата 15 сентября – роста нет, посев мокроты 15 сентября – роста нет. По данным посевов крови и мокроты в динамике – роста нет. На 23-и сутки жизни ребенок переведен в отделение патологии новорожденных для дальнейшего наблюдения и лечения. Состояние при поступлении в отделение средней тяжести вследствие перинатального поражения ЦНС, недоношенности, инфекционного процесса, дыхательных расстройств. Телосложение правильное, стигмы дизэмбриогенеза и видимые пороки развития отсутствовали. По данным центильной таблицы при рождении – нормосомия, по шкале зрелости – признаки миофункциональных нарушений; на момент этапного эпикриза – признаки постнатальной гипотрофии. При поступлении в отделение консилиумом врачей принято решение о прекращении антибактериальной терапии под контролем лабораторных показателей через 72 часа, продолжена противогрибковая терапия в лечебной дозе. У ребенка на фоне отмены антибактериальной терапии при продолжавшейся

противогрибковой терапии после динамического снижения зафиксировано повторное незначительное повышение уровня С-реактивного белка до 16,5 мг/л без выраженных изменений в клиническом состоянии. Прокальцитонинный тест отрицательный. Ребенок в динамике активнее, вес прибавлял стабильно, не срыгивал, кожные покровы бледно-розовые, снижения SpO₂ не отмечалось, температура тела стабильна в пределах референсных значений. Результаты посева крови 18 сентября – роста микроорганизмов нет. Рентгенограмма грудной клетки – без очаговых и инфильтративных изменений. Результаты исследования крови методом ПЦР на цитомегаловирус, вирус простого герпеса свидетельствовали об отсутствии у ребенка инфекционного процесса. Учитывая тяжелую гипоксию при рождении и перенесенную в ОРИТН полиорганную недостаточность, периодические скачки уровня С-реактивного белка можно рассматривать как неспецифическую реакцию на происходящие в организме деструктивные процессы. Продолжен мониторинг жизненных функций и клинического состояния ребенка. Весовая кривая стабильно возрастающая. В ходе инструментальных исследований выявлены УЗ-признаки ВЖК 1-й степени слева в стадии начала лизиса, повышения эхогенности перивентрикулярных тканей, дилатация правого бокового желудочка на фоне незрелости. УЗИ почек: УЗ-признаки дилатации верхних мочевыводящих путей с двух сторон (без отрицательной динамики). Неврологический статус: реакция на осмотр снижена, спонтанная двигательная активность снижена с тенденцией к нарастанию, умеренная гипотония, рефлекс спинального и орального автоматизма живые с истощением.

Поскольку ребенок при рождении перенес тяжелую асфиксию, находился на противосудорожной терапии, с диагностической целью невролог рекомендовал проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга (рисунок). Обследование показало диффузные гипоксически-ишемические



Магнитно-резонансная томография головного мозга от 10 октября 2023 г.



изменения вещества головного мозга, кровоизлияние в области задней черепной ямки, умеренную вентрикулодилатацию справа, остаточную полость прозрачной перегородки, гипоплазию мозолистого тела (?).

Заключение невролога: острая тяжелая асфиксия в родах. Ишемия мозга 2-й степени, судороги новорожденного (купированы), синдром угнетения ЦНС, мышечной гипотонии, вегетативно-висцеральных нарушений.

Проведены сбалансированная инфузионная терапия по физической потребности с контролем основных показателей газообмена и метаболизма, с расширением жидкостного объема, парентеральное питание, дотация электролитов.

Противогрибковая терапия предусматривала применение:

- ✓ флуконазола 12 мг/кг/сут с 5 по 21 сентября 2023 г. внутривенно капельно ежедневно;
- ✓ Микамина 4 мг/кг ежедневно один раз в сутки с 22 по 24 сентября, 10 мг/кг/сут один раз в сутки внутривенно капельно с 24 сентября по 4 октября.

Кроме того, применялись:

- ✓ противосудорожная терапия: левитирацетам 40 мг/кг/сут с 4 сентября по настоящее время;
- ✓ перитонеальный диализ (с 5 по 13 сентября);
- ✓ лечебная гипотермия (20 часов; до 23 часов жизни);
- ✓ гемотрансфузия ЭМОЛТ (22 сентября);
- ✓ метаболическая терапия;
- ✓ иммунокорректирующая терапия Вифероном (с 27 сентября по 7 октября);
- ✓ профилактика рахита и остеопении: витамин D 500 ЕД/сут один раз в сутки;
- ✓ пробиотик Бифидумбактерин;
- ✓ профилактика и лечение анемии недоношенных: эритропоэтины 250 ЕД один раз в сутки три раза в неделю;
- ✓ симптоматическая терапия.

Ребенок выписан из стационара на 42-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии.

Диагнозы при выписке:

- основной: P61.2. Анемия недоношенных смешанного генеза. Состояние после гемотрансфузии ЭМОЛТ от 22 сентября 2023 г.;
- конкурирующий: P07.3. Другие случаи недоношенности. Гестационный возраст – 35 недель, постконцептуальный возраст – 40 недель;
- осложнения: E44.1. Легкая белково-энергетическая недостаточность;

Литература

1. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд. М.: Медицина, 2000.
2. Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Корнева М.Ю., Чебуркин А.В. Внутритрубные инфекции: диагностика, лечение, профилактика. Лечащий врач. 2005; 8: 54–62.
3. Ивановская Т.Е., Леонова Л.В. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. М.: Медицина, 1989.
4. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутритрубных инфекций у новорожденных детей Российской ассоциации перинатологов (методические рекомендации). М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001.

- сопутствующие: P23.8. Врожденная пневмония, вызванная *L. monocetogenes* (реконвалесцент). P28.5. Дыхательная недостаточность у новорожденного (купирована). P29.8. Другие сердечно-сосудистые нарушения, возникшие в перинатальном периоде (купированы). N17.8. Острое почечное повреждение (перитонеальный диализ с 5 по 13 сентября 2023 г.). P91.0. Ишемия мозга 2-й степени, синдром угнетения ЦНС, мышечной гипотонии, вегето-висцеральных нарушений (состояние после проведения лечебной управляемой гипотермии, 20 часов). P52.0. Внутривентрикулярное (нетравматическое) кровоизлияние 1-й степени в стадии лизиса у плода и новорожденного. P90. Судороги новорожденного (медикаментозная ремиссия). P21.0. Тяжелая асфиксия при рождении. P61.0. Преходящая неонатальная тромбоцитопения (реконвалесцент). P24.0. Неонатальная аспирация мекония. N35.0. Фоновая ретинопатия и ретинальные сосудистые изменения, ретинопатия недоношенных 2-й степени.

Заключение

Дети с острой тяжелой асфиксией в родах составляют группу высокого риска по реализации поражения ЦНС. Как правило, в условиях внутритрубного инфицирования негативные последствия усугубляются. Если возбудитель инфекции вызывает генерализованный воспалительный процесс в организме ребенка, вероятность выживания и нормального сохранения функционирования органов и систем крайне низка.

Представленный клинический случай демонстрирует сложность диагностики, ведения и терапии пациента с высоким риском летальности и развития необратимых процессов изменения головного мозга. В условиях перинатального центра проведены все необходимые мероприятия по диагностике и лечению, обеспечившие выздоровление ребенка. С учетом сложного анамнеза ребенку показано наблюдение невролога, окулиста, нефролога, иммунолога в отделении катамнеза. *

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.

Родители ребенка не возражают против публикации данных из истории развития ребенка и его фотографии.



5. Тартаковский И.С., Малеев В.В., Ермолаева С.А. Листерии: роль в инфекционной патологии человека и лабораторная диагностика. М., 2002.
6. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Руководство по инфекционным болезням у детей. М., 2007.
7. Царегородцев А.Д., Рюмина И.И. Заболеваемость новорожденных внутриутробными инфекциями и задачи по ее снижению в Российской Федерации. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2001; 2: 4–7.
8. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений. Руководство для врачей. СПб.: Элби-СПб, 2002.
9. Шабалов Н.П. Неонатология. СПб., 2006.
10. Шипулина О.Ю., Пиксаева О.В., Садова Н.В. и др. Значение молекулярно-биологических методов в диагностике листериоза беременных и новорожденных. М., 2008.
11. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006; 992.
12. Roitt I., Brostoff J., Male D. Immunology. 5th ed. Mosby International Ltd., 1998.
13. Wing E.J., Gregory S.H. Listeria monocytogenes: clinical and experimental update. J. Infect. Dis. 2002; 185 Suppl 1: S18–S24.
14. Садова Н.В., Заплатников А.Л. Врожденный листериоз. РМЖ. 2008; 16 (18): 1162–1165.
15. Schlech W.F. Epidemiology and clinical manifestations of Listeria monocytogenes infection. Microbiol. Spectr. 2019; 7 (3).
16. Snapir Y.M., Vaisbein E., Nassar F. Low virulence but potentially fatal outcome – Listeria ivanovii. Eur. J. Intern. Med. 2006; 17 (4): 286–287.
17. Воронина О.Л., Тартаковский И.С., Ющук Н.Д. и др. Анализ спорадических случаев инвазивного листериоза в мегаполисе. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2020; 97 (6): 548–555.
18. Громыко Н.Л., Захаренкова Т.Н., Желобкова Т.И. и др. Акушерские аспекты листериоза. Проблемы здоровья и экологии. 2013; 3 (37): 132–136.
19. Нафеев А.А., Модникова В.И., Попов В.В., Жданова В.Ю. Случай врожденного листериоза. Педиатрия. 2009; 1 (87): 145–147.
20. Jiao Y., Zhang W., Ma J., et al. Early onset of neonatal listeriosis. Pediatr. Int. 2011; 53 (6): 1034–1037.
21. Tortajada C., Porta R., Riba M., et al. Nosocomial outbreak due to Listeria monocytogenes in a neonatal unit. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2012; 30 (3): 143–146.
22. Charlier C., Disson O., Lecuit M. Maternal-neonatal listeriosis. Virulence. 2020; 11 (1): 391–397.
23. Koopmans M.M., Brouwer M.C., Vázquez-Boland J.A., van de Beek D. Human listeriosis. Clin. Microbiol. Rev. 2023; 36 (1): e0006019.
24. Khsim I.E.F., Mohanaraj-Anton A., Horte I.B., et al. Listeriosis in pregnancy: an umbrella review of maternal exposure, treatment and neonatal complications. BJOG. 2022; 129 (9): 1427–1433.
25. Gomez G., Islam S. Neonatal listeriosis: a rare but not-to-be forgotten infection. BMJ Case Rep. 2022; 15 (5): e243033.
26. Rovas L., Razbadauskas A., Slauzgalvyte G. Listeriosis during pregnancy: maternal and neonatal consequences – a case report. Int. J. Womens Health. 2023; 15: 695–699.
27. McLauchlin J., Amar C.F.L., Grant K.A. Neonatal cross-infection due to Listeria monocytogenes. Epidemiol. Infect. 2022; 150: 1–31.
28. Wang Z., Tao X., Liu S., et al. An update review on Listeria infection in pregnancy. Infect. Drug Resist. 2021; 14: 1967–1978.
29. Wu F., Nizar S., Zhang L., et al. Clinical features and antibiotic treatment of early-onset neonatal listeriosis. J. Int. Med. Res. 2022; 50 (8): 3000605221117207.

Congenital Listeriosis in a Child with Acute Severe Asphyxia at Birth

G.S. Golosnaya, PhD, Prof.¹, T.N. Belousova, PhD², N.Yu. Knyazeva², Ye.G. Trifonova², D.A. Holichev, PhD², M.Yu. Novikov, PhD², D.Yu. Podkopaev², A.I. Makulova, PhD³, A.A. Skobeltsyn⁴

¹ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University

² Vidnovsky Perinatal Center

³ G.N. Speransky Children's City Clinical Hospital No. 9

⁴ Moscow Regional Perinatal Center

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

A rare clinical case of congenital listeriosis generalized intrauterine infection in a premature infant with acute severe asphyxia is presented. The course of the neonatal period was extremely unfavorable due to the development of multiple organ failure against the background of the existing septic process and hypoxic damage suffered during childbirth. The management of such a patient is possible only in a specialized perinatal center. The child was discharged home in a satisfactory condition.

Keywords: listeriosis, neonates, asphyxia, seizures, multiple organ failure, prematurity, central nervous system



Цервикокраниалгии – вертеброгенные и не только: вопросы диагностики и лечения

В неврологической практике встречаются пациенты с симптомами, требующими дифференциальной диагностики и персонализированного лечения. В рамках симпозиума «Проблемные вопросы неврологического пациента» прозвучал доклад д.м.н., доцента кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Игоря Николаевича САМАРЦЕВА, посвященный практическим аспектам диагностики и ведения пациентов с шейной радикулопатией.

В клинической неврологической практике боль в области верхнего плечевого пояса встречается у 14% пациентов. Дифференциальная диагностика и ведение пациентов с болью в области шеи и пациентов с болью других локализаций существенно отличаются. В общей структуре неврологических заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом, шейная радикулопатия занимает особое место.

В 2020 г. были опубликованы результаты исследования ШЕРПА, посвященного рациональной оптимизации дифференциальной диагностики и терапии вертеброгенной шейной радикулопатии¹. На предварительном этапе исследования на основании данных анамнеза, жалоб пациентов, клинических симптомов и результатов дополнительных методов обследования (магнитно-резонансная томография (МРТ), электронейромиография (ЭНМГ) и электромиография (ЭМГ)) диагноз шейной радикулопатии верифицирован у 42 (25,5%) из 165 пациентов с болью в области шеи. Чаще ошибочно диагностировали шейную радикулопатию у больных с ортопедической патологией (синдромами сдавления ротаторов плеча и карпального канала), туннельными синдромами. Пациенты с подтвержденным

диагнозом шейной радикулопатии в дальнейшем включались в исследование.

Показано, что наиболее эффективным способом диагностики шейной радикулопатии остается использование в ходе неврологического обследования специализированных тестов. Инструментальные методы не всегда подходят для дифференциальной диагностики вертеброгенной шейной радикулопатии. Данные реальной практики свидетельствуют о высоком риске получения ложноположительных результатов при использовании нейровизуализационных методов у пациентов с болью в области верхнего плечевого пояса. Так, при выполнении МРТ шейного отдела у 57% пациентов старше 64 лет без клинических проявлений шейной радикулопатии обнаруживают экструзии межпозвонковых дисков с признаками компрессии шейных спинномозговых корешков². В свою очередь ЭНМГ и ЭМГ также имеют ограничения. Например, специфичность ЭМГ составляет 74–93%, чувствительность – не более 30–50% для подтверждения диагноза радикулопатии¹. Таким образом, методы клинической диагностики наиболее эффективны при выявлении шейной радикулопатии.

Докладчик представил ряд клинических случаев пациентов с болью в области верхнего плечевого пояса.

Пациент, 37 лет, предъявляет жалобы на боль в области правого плеча, лопатки (5–9 баллов по визуальной аналоговой шкале). Боль усиливается в ночное время и нарушает сон. Болевой синдром беспокоит в течение двух недель. Неврологический статус без особенностей, движения в плечевом суставе без существенных ограничений, незначительная болезненность в области плеча при заведении руки за спину. По данным МРТ шейного отдела, значимых изменений не выявлено. Пациенту проведено обследование в соответствии с диагностическим комплексом СПАСИБО (тест Спурлинга, Парез мышц верхней конечности, тест натяжения Спинномозговых корешков для верхней конечности (Upper limb tension test, ULTT), паттерн зоны Боли, тест Отведения плеча).

По словам И.Н. Самарцева, одним из информативных диагностических тестов является ULTT (аналог теста Ласега) для шейных спинномозговых корешков. При выполнении теста для диагностики острой шейной радикулопатии плечо сидящего пациента отводится до угла 90°, предплечье находится в положе-

¹ Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Воробьева М.Н. и др. Рациональная оптимизация дифференциальной диагностики и терапии вертеброгенной шейной радикулопатии (исследование ШЕРПА). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120 (9): 37–46.

² Teresi L.M., Lufkin R.B., Reicher M.A., et al. Asymptomatic degenerative disk disease and spondylosis of the cervical spine: MR imaging. Radiology. 1987; 164 (1): 83–88.



II Всероссийский открытый неврологический дискуссионный форум PATIENT CASES (Санкт-Петербург)

нии пронации, сгибание также до угла 90°. Далее плечо пассивно ротируется наружу до угла 90°. В этом положении проводится разгибание кисти в лучезапястном суставе до угла 90°. Предплечье полностью пассивно разгибается. Для максимального растяжения спинномозгового корешка пациент наклоняет голову в противоположную от исследуемой верхней конечности сторону. Положительным результатом считается возникновение боли или парестезий. Тест крайне специфичный. Он может быть положительным не только при шейной радикулопатии, но и при других вариантах воспаления спинномозговых корешков, в частности при синдроме Персонейджа – Тернера, локальной форме синдрома Гийена – Барре. Еще одним тестом, позволяющим диагностировать шейную радикулопатию, является паттерн зоны боли, описываемой пациентом. При шейной радикулопатии пациент прежде всего предъявляет жалобы на боль в области плеча и лопатки.

Тест Спурлинга, известный с 1944 г., один из наиболее распространенных тестов для определения шейной радикулопатии, выполняется в положении сидя. Врач кладет руку на голову пациента, после чего тот начинает разгибание в шейном отделе позвоночника и одновременно наклоняет голову в сторону боли. О шейной радикулопатии свидетельствует возникновение или усиление боли в области плеча.

Кроме того, специфичным при шейной радикулопатии считается тест отведения плеча в положении сидя: при отведении плеча выра-

женность болевого синдрома снижается.

Определение пареза мышц также имеет важное диагностическое значение. Наличие шейной радикулопатии подтверждают жалобы пациента на парез кистей, нарушение подвижности верхних конечностей. В ряде случаев поражение спинномозговых корешков CV–CVI и CVII клинически проявляется парезом сгибателей и разгибателей предплечья. Кроме того, у пациентов с шейной радикулопатией может выявляться симптом медиальной крыловидной лопатки. Правильно интерпретируя результаты указанных тестов, можно провести дифференциальный диагноз шейной радикулопатии. При болевом синдроме препаратами выбора признаны нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), характеризующиеся высокой анальгетической активностью и быстрым наступлением обезболивающего эффекта. Среди НПВП особого внимания заслуживает декскетопрофен – терапевтически активный правоповерхающий S-энантиомер кетопрофена. За счет исключения фармакологически бесполезного R-энантиомера снижается риск возникновения побочных эффектов. Декскетопрофен в отличие от своего предшественника ассоциируется с быстрым наступлением анальгетического эффекта при использовании меньших доз.

Для купирования болевого синдрома различной интенсивности в клинической практике широко применяют препарат декскетопрофена Дексалгин® 25. По эффективности препарат

превосходит другие НПВП. Эффективность препарата Дексалгин® в уменьшении боли при движении и боли в ночное время превышает таковую трамадола. Кроме того, частота развития нежелательных явлений на фоне применения препарата Дексалгин® существенно ниже, чем при использовании трамадола³.

Сравнение эффективности и безопасности декскетопрофена и кетопрофена в купировании боли после ортопедических операций показало, что оба препарата эквивалентны с точки зрения обезболивающей активности, но декскетопрофен характеризуется наиболее оптимальным профилем безопасности⁴.

И.Н. Самарцев отметил, что при умеренной и острой боли пациентам назначают Дексалгин® в дозе 25 мг в течение 5–7 дней. Далее при наличии остаточного болевого синдрома можно применять нимесулид (Нимесил). Нимесулид в отличие от других НПВП селективно подавляет циклооксигеназу 2, ингибирует агрегацию и миграцию нейтрофилов, выработку гистамина и медиаторов воспаления, синтез металлопротеиназы⁵.

Эффективность нимесулида в купировании острой и хронической боли подтверждается результатами ряда клинических испытаний. Доказана высокая эффективность нимесулида при остеоартрите. Так, в исследовании изучали обезболивающее действие нимесулида и целекоксиба у пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Установлено, что нимесулид купирует боль эффективнее целекоксиба. Авторы исследования подтвердили, что нимесулид – действенное средство для симп-

³ Metscher B., Kübler U., Jahnle-Kracht H. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortschr. Med. Orig. 2001; 118 (4): 147–151.

⁴ Zippel H., Wagenitz A. Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery: a multicentre, double-blind, randomised, parallel-group clinical trial. Clin. Drug Investig. 2006; 26 (9): 517–528.

⁵ Kress H.G., Baltov A., Basiński A., et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. Curr. Med. Res. Opin. 2016; 32 (1): 23–36.



томатического лечения остеоартрита⁶.

Применение некоторых селективных НПВП может быть связано с повышенным риском острого инфаркта миокарда. В одном из исследований оценивали риск развития острого инфаркта миокарда при использовании отдельных НПВП. Согласно полученным результатам, относительный риск развития острого инфаркта миокарда на фоне применения нимесулида достигает минимальных значений по сравнению с другими представителями этого класса препаратов⁷.

Кроме того, данные исследований и реальной практики подтверждают, что частота поражения печени на фоне применения нимесулида не превышает аналогичного показателя при использовании других НПВП⁸.

Таким образом, преимущества перед другими НПВП и приемлемый профиль безопасности нимесулида очевидны.

Докладчик представил клинический случай пациента с болевым синдромом.

Пациент, 32 года, предъявляет жалобы на боль, напряжение мышц в области правого надплечья, изменение цвета кожи, онемение, похолодание руки. Симптомы возникают на протяжении трех месяцев после физической нагрузки (работа, связанная с длительным нахождением рук в поднятом положении). Неврологический статус без патологии. Ультразвуковое исследование (УЗИ) сосудов верхней конечности патологии не выявило. В данном случае можно предположить наличие синдрома грудного выхода (скаленус-синдром), относящегося к нечетко очерченной группе заболеваний, характеризующихся болью и парес-

тезиями в кистях, шее, плечах или руках, а также сдавливанием плечевого сплетения (и подключичных сосудов) там, где они проходят через выходное отверстие грудной клетки. Стандартных методов диагностики этого состояния нет. Чаще синдром грудного выхода развивается в результате повреждения лестничных мышц.

Наиболее информативным для выявления синдрома грудного выхода считается тест Roos. Для его выполнения пациента просят поднять руки вверх и поработать ими от трех до пяти минут. Во время проведения теста пациент озвучивает свои ощущения и определяет локализацию боли.

В рассматриваемом случае у пациента выявлена гипертрофия передней лестничной мышцы вследствие ее подрыва, возможно в процессе физической работы (повреждение мышцы с вторичным сдавливанием сосудистого нервного пучка).

В заключение И.Н. Самарцев прокомментировал сложный клинический случай пациентки с болью в области верхнего плечевого пояса.

Пациентка, 63 года, жалуется на жгучую, периодическую стреляющую боль в области правого плеча, правой руки в течение года. Последний месяц отмечала нарастание слабости правой руки. МРТ шейного отдела позвоночника, проведенная в поликлинике по месту жительства, показала шейный радикулит (экструзии C5–C7 с компрессией корешков). Назначенное лечение не привело к улучшению состояния. Пациентка обратилась в Центр боли, где ей диагностировали скаленус-синдром. Выполнена блокада лестничной мышцы

под УЗИ-контролем. В дальнейшем на фоне продолжающегося болевого синдрома, по данным МРТ, пациентке поставлен диагноз «отрыв сухожилий мышц вращательной манжеты плеча», рекомендовано хирургическое вмешательство.

По словам докладчика, после обращения пациентки за консультацией, при неврологическом обследовании были выявлены синдром Горнера (птоз, миоз) и атрофия трапециевидной мышцы. Выяснилось, что пациентка восемь лет назад перенесла операцию по поводу рака молочной железы. В ходе дальнейших исследований у нее диагностировали местный рецидив рака молочной железы с метастазированием в верхушку легкого. При этом опухоль, которая проросла через плечевое сплетение, повредила симпатический ствол, вызвав синдром Горнера, а затем – добавочный нерв. В течение года пациентке не смогли поставить правильный диагноз, поскольку в качестве диагностического метода использовали МРТ шейного отдела позвоночника. Злокачественный процесс распространялся по мягким тканям. Наличие в анамнезе онкологического заболевания требовало своевременного выявления синдрома Горнера, который развивается при поражении симпатического пути шейного отдела и может свидетельствовать о развитии опухоли Панкоста.

Завершая выступление, И.Н. Самарцев подчеркнул, что топическая диагностика служит основой для постановки клинического диагноза. Необходимым условием ведения неврологических пациентов с болевым синдромом является персонифицированный подход к диагностике и лечению. *

⁶ Bianchi M., Broggin M., Balzarini P., et al. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61 (8): 1270–1277.

⁷ Masclee G.M.C., Straatman H., Arfè A., et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: a nested case-control study from the SOS project. *PLoS One.* 2018; 13 (11): e0204746.

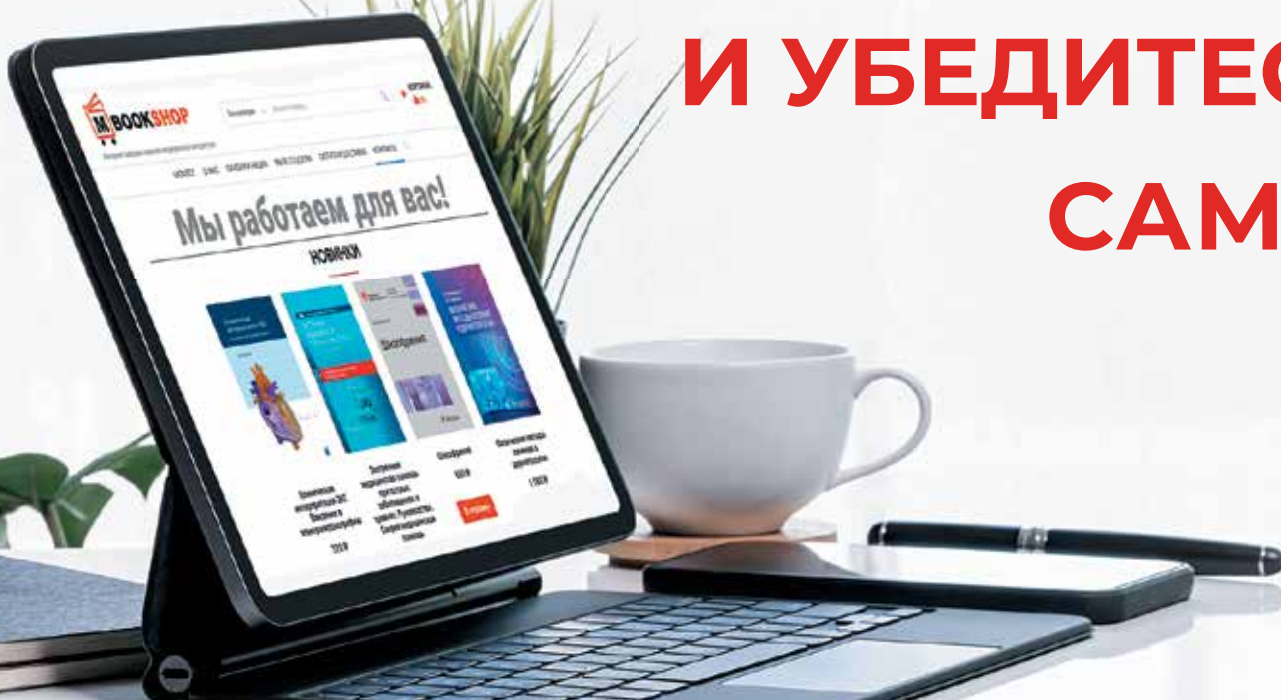
⁸ Venegoni M., Da Cas R., Menniti-Ippolito F., Traversa G. Effects of the European restrictive actions concerning nimesulide prescription: a simulation study on hepatopathies and gastrointestinal bleedings in Italy. *Ann. Ist. Super. Sanita.* 2010; 46 (2): 153–157.



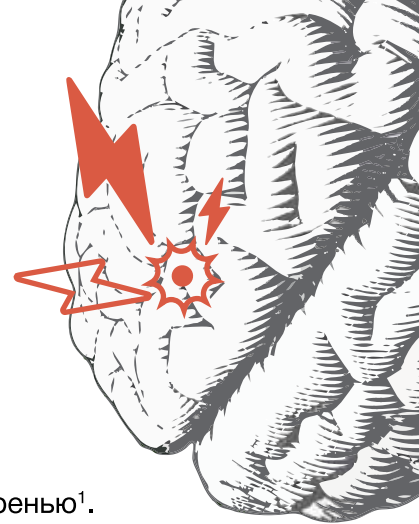
Нужна медицинская книга?
Закажите:

- 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!



Мигрень – это больше чем головная боль



Что важно при лечении пациента с мигренью?

- ❑ Снижение частоты, продолжительности и тяжести приступов мигрени¹.
- ❑ Снижение степени дезадаптации и улучшение качества жизни пациентов¹.
- ❑ Снижение прямых и непрямых финансовых затрат, ассоциированных с мигренью¹.



Не допускать хронизации мигрени!

Раннее назначение профилактики снижает риски хронизации мигрени².

Таргетная профилактическая терапия мигрени с использованием МАТ к CGRP или его рецептору



Больше дней без мигрени^{3,4}



5 лет применения в клинических исследованиях⁵



Специфическая терапия для профилактики мигрени, действующая на причину ее возникновения⁶



Благоприятный профиль безопасности¹



Когда можно начинать профилактическую терапию мигрени с использованием препаратов, блокирующих активность CGRP?

Когда пациент страдает от мигрени от 4 дней в месяц*⁷.

* Следует рассмотреть возможность прекращения лечения у пациентов, у которых не получен ответ после 3 месяцев терапии.

Клинические рекомендации МЗ РФ по диагностике и лечению мигрени:

на основании эффективности с уровнем доказательности А и благоприятного профиля безопасности, **МАТ к CGRP или его рецептору входят в число препаратов первого выбора для профилактического лечения различных форм мигрени⁷.**

Для профилактики мигрени в качестве первого выбора могут быть использованы также такие классы препаратов, как бета-блокаторы, противоэпилептические препараты, ботулинический токсин типа А.



МАТ – моноклональное антитело; МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации; CGRP – англ. Calcitonin Gene-Related Peptide (кальцитонин-ген-родственный пептид).

1. Сергеев А. В., Табеева Г. Р., Филатова Е. Г. и др. Применение новой биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике: консенсус экспертов Российского общества по изучению головной боли. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022; 14(5): 109–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116.

2. Manzoni G. C., Camarda C., Torelli P. Chronification of migraine: what clinical strategies to combat it? Neurol Sci. 2013 May; 34 Suppl 1: 57–60. DOI: 10.1007/s10072-013-1377-x. PMID: 23695047.

3. Goadsby P. J., Reuter U., Hallström Y. et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. N Engl J Med. 2017 Nov 30; 377(22): 2123–2132. DOI: 10.1056/NEJMoa1705848. PMID: 29171821.

4. Tepper S. et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Neurol. 2017 Jun; 16(6): 425–434. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30083-2. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28460892.

5. Ashina M. et al. 2019 Sustained efficacy and long-term safety of erenumab in patients with episodic migraine: 4+ year results of a 5-year, open-label treatment period. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 61st Annual Scientific Meeting American Headache Society® July 11–14 2019 Pennsylvania <https://doi.org/10.1111/head>. Published: 9 July 2019 Volume: 59 Pages: 1–208. <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/epd-f/10.1111/head.13549>.

6. Электронный ресурс: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-preventive-treatment-migraine>. Дата доступа: 04.08.2023.

7. Клинические рекомендации МЗ РФ. Мигрень. ID 295. Электронный ресурс: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/295_2. Дата доступа: 04.08.2023.

нимесулид
Нимесил[®]



🎯 Гранулированная форма – более быстрый результат^{1,*}

🎯 Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие^{2,3}

🎯 Риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ в сравнении с другими НПВП ниже среднего⁴

Максимальная суточная доза – 200 мг⁵.
Максимальная продолжительность курса – 15 дней⁵.
*по сравнению с таблетированной формой

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca C. Clin Ther. 1986; 118 (3): 177-182

2. K.D. Rainsford, Inflammofarmacology 14 (2006): 120-137

3. Bianchi M, Brogгинi M. Drugs 2003, 63 Suppl. 1: 37-46

4. Castelleague J., Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2012 DOI: 10.1002/pds.3385

5. Смотрите полную информацию о лекарственном препарате Нимесил, пройдя по ссылке через QR-код ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

RU_NIM-01-2023-v1-print, дата одобрения 16.10.2023

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10,

Реклама БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; www.berlin-chemie.ru

Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате используя QR код



М **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ