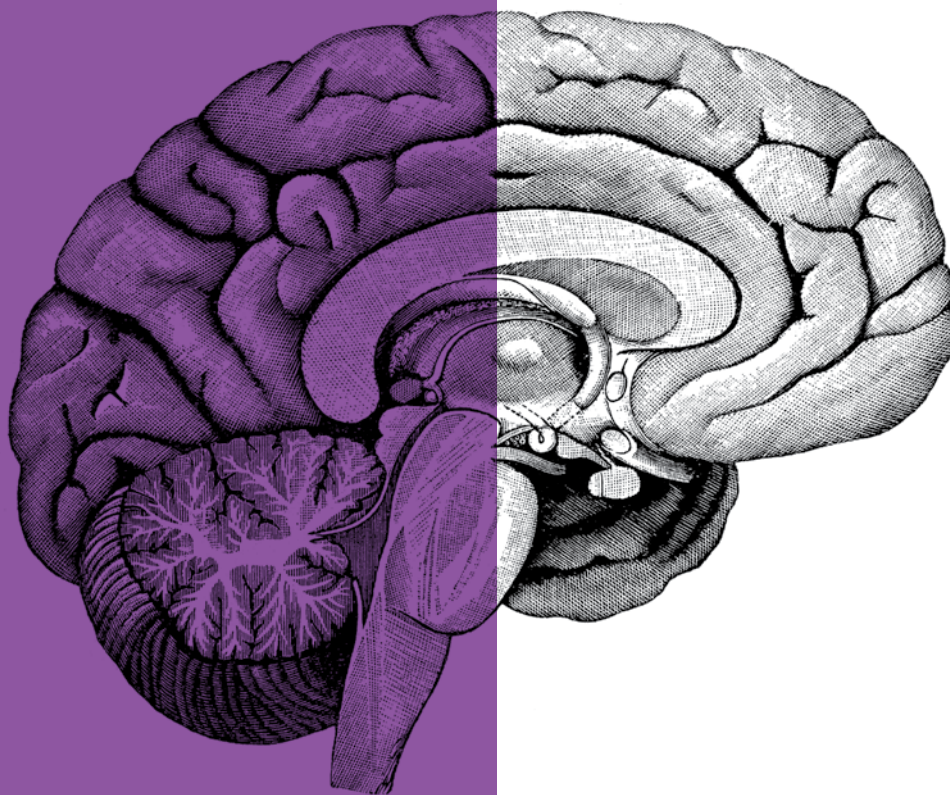


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№

14

ТОМ 20
2024НЕВРОЛОГИЯ
И ПСИХИАТРИЯ № 2

Эффективность
холина альфосцерата
при когнитивных
нарушениях
после черепно-мозговой
травмы
и геморрагического
инсульта

6

Анализ
потенциальных
предикторов
раннего летального исхода
у пациентов с острым
геморрагическим
инсультом

22

Принципы,
преимущества
и риски ранней реабилитации
постинсультных пациентов

72


umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

декскетопрофен Дексалгин®

Скорая помощь при острой боли^{1,2}



**Выраженный
обезболивающий эффект³**



**Быстрое^{1,2} начало
действия**



**Хорошая
переносимость⁴**



Ознакомьтесь с
полной информацией
о лекарственных
препаратах, используя
QR-код

ДЕКСАЛГИН®
АМПУЛЫ



ДЕКСАЛГИН®
ТАБЛЕТКИ И ГРАНУЛЫ



Базовая информация по медицинскому применению Дексалгин 25 таблетки, Дексалгин гранулы, Дексалгин инъекции от 29.02.2024

Показания: Препараты предназначены для симптоматического лечения, уменьшения боли и воспаления на момент применения. Для симптоматического лечения острой боли сильной и средней интенсивности (например, при послеоперационной боли, боли в пояснице и локтевой кости) при нецелесообразности пероральной терапии (инъекции).
Противопоказания: гиперчувствительность к декскетопрофену, другим компонентам препарата, перечисленным в разделе 6.1, и любым нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП); развитие приступов астмы, бронхоэктазма, острого ринита или носовых полипов, появление крапивницы или ангионевротического отека при применении препаратов с аналогичным действием (например, ацетилсалициловой кислоты (АСК) и других НПВП); фотосенсибилизация или фототоксическая реакция при применении кетопрофена или фибратов в анамнезе; желудочно-кишечные кровотечения, язвы или перфорации в анамнезе, включая связанные с предшествующим применением НПВП; хроническая диспепсия; эрозивно-язвенный поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в стадии обострения, желудочно-кишечные кровотечения; другие активные кровотечения (в том числе подслизистые на внутреннюю кровоснабжение); болезнь Крона, язвенный колит; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (10-15 баллов по шкале Чайлд-Пью); прогрессирующее заболевание почек, подтвержденная гиперкалиемия; хроническая болезнь почек (ХБП), стадия 3а (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 45-59 мл/мин/1,73 м²), стадия 3б (СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м²), стадия 4 (СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м²), стадия 5 (СКФ < 15 мл/мин/1,73 м²); период после проведения артериального шунтирования; тяжелая сердечная недостаточность; темновая непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; для инъекции Дексалгин противопоказан для нейрохирургического обезболивания (эпидурального и интратекального введения). т.к. содержит в своем составе этанол. Способ применения и дозы Дексалгин 25 таблетки принимают внутрь. Рекомендуемая доза составляет 12,5 мг декскетопрофена (1/2 таблетки препарата Дексалгин 25) через 4-6 ч или 25 мг декскетопрофена (1 таблетка препарата Дексалгин 25) следующий прием возможен через 8 ч, внутрь, запивая достаточным количеством жидкости. Дексалгин гранулы принимают внутрь. Необходимо раскрыть один пакетик саше (25 мг декскетопрофена) и добавить в стакан воды, размешавшая до полного растворения, принимать непосредственно после приготовления, следующий прием возможен через 8 ч. Максимальная суточная доза (таблетки и гранулы) – 75 мг. Длительность приема не более 3-5 дней. Пациентам среднего возраста, с нарушением функции почек легкой степени тяжести, печени легкой и средней степени тяжести начинать лечение с минимальной рекомендуемой дозы, максимальная доза 50 мг. Дексалгин инъекции – возможно внутривенное или внутримышечное введение. Рекомендуемая доза для взрослых: 50 мг каждые 8-12 ч. При необходимости возможно повторное введение препарата с 8-часовым интервалом. Максимальная суточная доза составляет 150 мг. Длительность применения – краткосрочно (не более 2-х дней) в период острой болевой синдрома. В дальнейшем возможен перевод пациента на пероральный анальгетик. Пациентам пожилого возраста, с нарушением функций почек легкой степени тяжести, печени легкой и средней степени тяжести начинать лечение с минимальной рекомендуемой дозы, максимальная доза 50 мг. Внутримышечное введение: содержимое одной ампулы (2 мл) медленно вводят глубоко в мышцу. Внутривенное введение: струйное – содержимое одной ампулы (2 мл) препарата можно ввести путем медленной внутривенной струйной инъекции продолжительностью не менее 15 с; внутривенная инфузия – содержимое одной ампулы (2 мл) разводят в 30-100 мл физиологического раствора, раствора глюкозы или раствора Рингера (лактата). Раствор следует готовить в асептических условиях и защищать от воздействия прямого света. Разбавленный раствор (должен быть прозрачным) вводит путем медленной внутривенной инфузии продолжительностью 10-30 мин. Препарат необходимо вводить немедленно после его сбора из ампулы.

Информация для специалистов здравоохранения: Дексалгин ампулы отпускаются по рецепту, Дексалгин® гранулы и Дексалгин® 25 (таблетки) отпускаются без рецепта. RU-DEX-12-2024. V1, press. особенно 24.04.2024.

Если у Вас имеются вопросы о лекарственных препаратах, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com

¹ Возможное начало действия у ампул через 10 минут, у таблеток и гранул – через 15 минут. 1. Общая характеристика лекарственных препаратов ДЕКСАЛГИН – ампулы, гранулы, таблетки. 2. Barbalao, M J et al. "Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen." Clinical pharmacokinetics vol. 40,4 (2001): 245-62. doi:10.2165/00003088.200140040.00002. 3. Hanna, M H et al. "Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dexketoprofen trametamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery." British journal of clinical pharmacology vol. 55,2 (2003): 126-33. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.01727.x. 4. Zippel, H, and A Wagentz. "Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dexketoprofen trametamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery: A multicentre, double-blind, randomised, parallel-group clinical trial." Clinical drug investigation vol. 26,9 (2006): 517-23. doi:10.2165/00044011-200626090-00005

**BERLIN-CHEMIE
МЕНАРИНИ**

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

Эффективная фармакотерапия. 2024.
Том 20. № 14.
Неврология и психиатрия

ISSN 2307-3586

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

**Научный редактор выпуска
«Неврология и психиатрия»**
И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, проф., д.м.н.

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

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
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)

Effective Pharmacotherapy. 2024.
Volume 20. Issue 14.
Neurology and Psychiatry

ISSN 2307-3586

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

**Scientific Editor of the Issue
‘Neurology and Psychiatry’**
I.S. PREOBRAZHENSKAYA, Prof., MD, PhD

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

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
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. PREOBRAZHENSKAYA, 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.Д. ГАЙНЕТДИНОВА, О.В. АГРАНОВИЧ,
С.А. НЕМКОВА, Н.Н. МАСЛОВА, О.В. ХАЛЕЦКАЯ,
О.В. КУРУШИНА, Н.М. ХАСАНОВА, Э.Ш. САГУТДИНОВА,
Н.Б. БАЛЫЦЕРОВИЧ, С.В. ТЕПЛЫХ, О.А. ПЕРМИНОВА
Результаты многоцентрового двойного слепого
рандомизированного плацебо-контролируемого клинического
исследования эффективности, безопасности и переносимости
препарата Церетон при лечении когнитивных нарушений
у детей в восстановительном периоде черепно-мозговой
травмы и геморрагического инсульта 6
- Ш.Б. АХРОРОВА, Л.Р. АХМАДЕЕВА, М.Р. РУЗИБАКИЕВА,
Э.Н. АХМАДЕЕВА, М.М. МУХСИНОВ
Генетические факторы в развитии диабетической
полиневропатии при сахарном диабете 1-го типа 16

Ретроспективные исследования

- Д.И. БАКАЕВА, Э.М. МАМЫТОВА, Л.Р. АХМАДЕЕВА,
Х. МУСАЕВА, Э.К. ЖОЛДОШЕВ, М.О. ИСРОФИЛОВ
Клинические и параклинические характеристики
при остром геморрагическом инсульте, связанные
с ранней госпитальной летальностью 22

Обзор

- Н.А. ГОРБАЧЕВ, М.Г. ПОЛУЭКТОВ
Феномен аугментации при синдроме беспокойных ног 30
- О.А. КИЧЕРОВА, А.С. КИСЕЛЕВА, Л.И. РЕЙХЕРТ,
Ю.И. ДОЯН
Миастения у женщин репродуктивного возраста:
планирование и ведение беременности и родов 38
- М.Т. БИМУСИНОВА, О.А. КИЧЕРОВА, Л.И. РЕЙХЕРТ,
Ю.И. ДОЯН
Влияние хронопатологических показателей
на течение дисциркуляторной энцефалопатии
у больных хронической ишемической болезнью сердца,
подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству 46
- Е.С. ОСТАПЧУК, В.Р. КОРОЛЬ, Т.Э. ВЕРБАХ
Прионные болезни. Болезнь Крейтцфельда – Якоба 50

Клиническая практика

- А.В. РЫБАКОВ, И.В. МИЛЮХИНА
Кортикобазальная дегенерация: описание клинического
случая и подходов к лечению и реабилитации 56
- Т.Е. ОБОДЗИНСКАЯ, В.О. ГЕНЕРАЛОВ, Т.Р. САДЫКОВ,
С.В. ПРИКАЗЧИКОВ, А.Н. АЛЕКСАНДРЕНКОВА
Полигланулярная недостаточность в патогенезе
психоневрологических расстройств у пациентов
детского возраста 60
- Г.С. ГОЛОСНАЯ, Т.Н. БЕЛОУСОВА, М.Ю. НОВИКОВ,
Н.Ю. КНЯЗЕВА, Д.Ю. ПОДКОПАЕВ, Е.Г. ТРИФОНОВА,
Д.А. ХОЛИЧЕВ, Н.А. ЕРМОЛЕНКО, О.Н. КРАСНОРУЦКАЯ,
К.А. СЕЛЕЗНЕВ, А.А. СКОБЕЛЬЦЫН
Глутаровая ацидурия 2-го типа у новорожденного 66

Медицинский форум

- Ангионеврологический пациент.
Когнитивные и психоэмоциональные расстройства.
Взаимосвязь и дополнение 72

Contents

Clinical Studies

- D.D. GAINETDINOVA, O.V. AGRANOVICH,
S.A. NEMKOVA, N.N. MASLOVA, O.V. KHALETSKAYA,
O.V. KURUSHINA, N.M. KHASANOVA, E.Sh. SAGUTDINOVA,
N.B. BALCEROVICH, S.V. TEPLYKH, O.A. PERMINOVA
The Results of a Multicenter, Double-Blind, Randomized,
Placebo-Controlled Clinical Trial of the Efficacy,
Safety and Tolerability of the Drug Cereton
in the Treatment of Cognitive Impairment in Children
in the Recovery Period of Traumatic Brain Injury
and Hemorrhagic Stroke
- Sh.B. AKHROROVA, L.R. AKHMADEEVA, M.R. RUZIBAKIEVA,
E.N. AKHMADEEVA, M.M. MUKHSINOV
Genetic Factors in the Development of Diabetic Polyneuropathy
in Type 1 Diabetes Mellitus

Retrospective Studies

- D.I. BAKAEVA, E.M. MAMYTOVA, L.R. AKHMADEEVA,
Kh. MUSAEVA, E.K. ZHOLDOSHEV, M.O. ISROFILOV
Clinical and Paraclinical Characteristics
in Acute Hemorrhagic Stroke, Associated with Early Hospital
Mortality

Review

- N.A. GORBACHEV, M.G. POLUEKTOV
Augmentation of Restless Legs Syndrome
- O.A. KICHEROVA, A.S. KISELEVA, L.I. REIKHERT,
Yu.I. DOYAN
Myasthenia Gravis in Women of Reproductive Age: Planning
and Management of Pregnancy and Childbirth
- M.T. BIMUSINOVA, O.A. KICHEROVA, L.I. REIKHERT,
Yu.I. DOYAN
The Influence of Chronopathological Parameters on the Course
of Dyscirculatory Encephalopathy in Patients with Chronic
Ischemic Heart Disease Who Have Undergone Percutaneous
Coronary Intervention
- Ye.S. OSTAPCHUK, V.R. KOROL, T.E. VERBAKH
Prion Diseases. Creutzfeldt – Jakob Disease

Clinical Practice

- A.V. RYBAKOV, I.V. MILYUKHINA
Corticobasal Degeneration: Description of a Clinical Case
and Approaches to Treatment and Rehabilitation
- T.Ye. OBODZINSKAYA, V.O. GENERALOV, T.R. SADYKOV,
S.V. PRIKAZCHIKOV, A.N. ALEKSANDRENKOVA
Polyglandular Insufficiency in the Pathogenesis
of Neuropsychiatric Disorders
in Pediatric Patients
- G.S. GOLOSNAJA, T.N. BELOUSOVA, M.Yu. NOVIKOV,
N.Yu. KNYAZEVA, D.Yu. PODKOPAEV, Ye.G. TRIFONOVA,
D.A. HOLICHEV, N.A. YERMOLLENKO, O.N. KRASNORUTSKAYA,
K.A. SELEZNEV, A.A. SKOBELTSYN
Type 2 Glutaric Aciduria in a Newborn

Medical Forum

- Angioedema Patient.
Cognitive and Psychoemotional Disorders.
Relationship and Complementation

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

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

1. Alessandrini, A et al. "Confronto di biodisponibilità tra due diverse forme farmaceutiche orali equidose di nimesulide in volontari sani" [Comparison of the bioavailability of 2 different equal-dosage oral pharmaceutical forms of nimesulide in healthy volunteers]. *La Clinica terapeutica* vol. 118,3 (1986): 177-82. 2. Rainsford, K D. "Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide". *Inflammopharmacology* vol. 14,3-4 (2006): 120-37. doi:10.1007/s10787-006-1505-9. 3. Bianchi, M, and M Broggni. "A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee." *Drugs* vol. 63 Suppl 1 (2003): 37-46. doi:10.2165/00003495-200363001-00006. 4. Castellsague, Jordi et al. "Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy". *Pharmacoepidemiology and drug safety* vol. 22, 4. (2013): 365-75. doi:10.1002/pds.5385.

М **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕДНАРИН

Базовая информация по медицинскому применению лекарственного препарата Нимесил® от 29.02.2024. Показания к применению: лечение острой боли (в т.ч. боли в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы, зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом; первичная альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования. Нимесулид следует применять в качестве препарата второй линии. Решение о назначении нимесулида должно приниматься на основании оценки рисков для каждого пациента. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гиперергические реакции в анамнезе (бронхоспазм, дикий крапивница), связанные с применением ацетилсалициловой кислоты (АСК) или других НПВП; гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью (например, другими НПВП); период после проведения кардиоторакального шунтирования; лейкоцита и/или наличие триптофановых симптомов; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в анамнезе; перфорации или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, в том числе связанные с предшествующей терапией НПВП; церебрально-сосудистые кровотечения или другие активные кровотечения, или заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); лечебная недостаточность, длительный возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания; алкоголизм, наркотическая зависимость; наследственная intolerance фруктозы, дефицит сахаразы-изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **Способ применения и дозы:** принимать внутрь. Содержимое пакетика растворить в стакане негазированной воды (приблизительно 100 мл), перенести до получения суспензии с альбуминовым запахом. Суспензию необходимо употребить сразу после приготовления. Взрослым и детям старше 12 лет (масса тела более 40 кг), по 1 пакетку (100 мг нимесулида) два раза в сутки, после еды. Пациенты пожилого возраста: нет необходимости в корректровке суточной дозы. Дети в возрасте 12-18 лет: корректровка дозы не требуется. Дети в возрасте до 12 лет: применение препарата, содержащего нимесулид, противопоказано. Максимальная суточная доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 200 мг. Максимальная продолжительность курса лечения препаратом Нимесил® – 15 дней. Информацию для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту ООО «Берлин-Хеми»/А. Мецнарин 123112, с/Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; www.berlin-chemie.ru. Если у Вас имеются информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com RU NIM-05-2024-v1-print. Одобрено 12.04.2024.

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





¹ Казанский
государственный
медицинский
университет

² Ставропольский
государственный
медицинский
университет

³ Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

⁴ Смоленский
государственный
медицинский
университет

⁵ Приволжский
государственный
медицинский
университет

⁶ Волгоградский
государственный
медицинский
университет

⁷ Архангельская
областная клиническая
больница

⁸ Многопрофильный
клинический
медицинский центр
«Бонум», Екатеринбург

⁹ Детская городская
поликлиника № 45
Невского района,
Санкт-Петербург

¹⁰ ООО
«Профессорская
клиника»,
Пермь

¹¹ Городская детская
клиническая
поликлиника № 5,
Пермь

Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности, безопасности и переносимости препарата Церетон при лечении когнитивных нарушений у детей в восстановительном периоде черепно-мозговой травмы и геморрагического инсульта

Д.Д. Гайнетдинова, д.м.н., проф.¹, О.В. Агранович, д.м.н., проф.², С.А. Немкова, д.м.н., проф.³, Н.Н. Маслова⁴, О.В. Халецкая⁵, О.В. Курушина, д.м.н., проф.⁶, Н.М. Хасанова, к.м.н.⁷, Э.Ш. Сагутдинова⁸, Н.Б. Бальцеревич⁹, С.В. Теплых¹⁰, О.А. Перминова¹¹

Адрес для переписки: Светлана Александровна Немкова, nemkova-sa@yandex.ru

Для цитирования: Гайнетдинова Д.Д., Агранович О.В., Немкова С.А. и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности, безопасности и переносимости препарата Церетон при лечении когнитивных нарушений у детей в восстановительном периоде черепно-мозговой травмы и геморрагического инсульта. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (14): 6–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-14-6-14

Цель – оценить эффективность, безопасность и переносимость препарата Церетон в форме капсул и раствора для приема внутрь у детей в возрасте 6–17 лет с когнитивными нарушениями легкой и средней степени тяжести в восстановительном периоде черепно-мозговой травмы (ЧМТ) или геморрагического инсульта.

Материал и методы. Было рандомизировано 222 пациента. Все они были стратифицированы по возрасту (6–10 лет, 11–15 лет, 16–17 лет) по 74 пациента в страте. Внутри каждой страты проводилась рандомизация в соотношении 1:1 в группу исследуемого препарата Церетон и плацебо (по 37 пациентов в группе). Пациенты в возрасте 6–10 лет принимали препарат в виде раствора по 200 мг один раз в сутки до приема пищи, запивая водой, пациенты 11–15 лет – по одной капсуле (400 мг) утром и днем после еды в течение 60 дней, а пациенты в возрасте 16–17 лет – по две капсулы (800 мг) утром и одной капсуле (400 мг) днем после еды.

Результаты. Продемонстрирована более высокая эффективность Церетона по сравнению с плацебо в улучшении когнитивных функций (памяти и интеллекта), а также клинического состояния в целом у детей с последствиями ЧМТ и геморрагического инсульта. При этом в группе пациентов, получавших Церетон, не зарегистрировано нежелательных явлений, что свидетельствует о высокой безопасности препарата.

Заключение. Препарат Церетон высокоэффективен у пациентов в возрасте 6–17 лет с когнитивными нарушениями, а также в лечении клинико-неврологических проявлений в восстановительном периоде ЧМТ и геморрагического инсульта.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, черепно-мозговая травма, геморрагический инсульт, дети, Церетон



По данным Росстата (2021), в России зарегистрировано свыше 900 тыс. пациентов детского и подросткового возраста с заболеваниями нервной системы и психическими расстройствами, в том числе около 170 тыс. детей-инвалидов по нарушениям когнитивных функций, что составляет треть от общего количества детей-инвалидов, обуславливает актуальность и социальную значимость проблемы [1–3]. Особое значение приобретают комплексная диагностика, фармакотерапия и реабилитация когнитивных нарушений у детей после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и инсульта ввиду неуклонного увеличения заболеваемости и тяжести функциональных ограничений [4–6]. Например, травмы головы ежегодно отмечаются более чем у 1,2 млн детей, а рост количества впервые зарегистрированных случаев травмы в детском возрасте за последние 15 лет превысил 50% [1, 7]. Важную роль в комплексной терапии последствий ЧМТ и инсульта у детей играет использование нейропротективных препаратов с ноотропной, нейротрофической и нейромедиаторной активностью [2, 3, 5–9]. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ЧМТ предусматривают применение у детей в отдаленном периоде ЧМТ препаратов с ноотропным действием (уровень доказательности С): холина альфосцерата, кортексина, производных гопантеновой и аминифенилмасляной кислот, церебролизина, Актовегина, Магне В₆ [10, 11]. В настоящее время Церетон является единственным препаратом холина альфосцерата, разрешенным к применению в отечественной педиатрической практике.

Церетон (ЗАО «ФармФирма „Сотекс“, Россия) содержит 40,5% метаболически защищенного холина и представляет собой нейрометаболическое, нейротрофическое, нейропротективное лекарственное средство, активирующее церебральную ацетилхолинергическую систему [12, 13]. Церетон легко проникает через гематоэнцефалический барьер, накапливается преимущественно в ткани головного мозга и метаболизируется с образованием двух основных действующих веществ – холина (предшественника ацетилхолина) и глицерофосфата (компонента мембран нейронов). Холин активирует синтез ацетилхолина в пресинаптических структурах (терминалях) холинергических нейронов центральной нервной системы, способствуя улучшению холинергической трансмиссии, и оказывает прямое положительное воздействие на когнитивные функции. Кроме того, холина альфосцерат стимулирует выделение ацетилхолина из пресинаптических терминалей в естественных условиях [12, 13]. Терапевтическая эффективность Церетона определяется также прямым влиянием на другие церебральные нейротрансмиттерные системы – норадренергическую и дофаминергическую. При этом альфа-адреноблокирующее действие препарата предположительно способствует улучшению кровотока и нормализации пространственно-временных характеристик спонтанной биоэлектрической активности мозга. Второй обра-

зующийся метаболит холина альфосцерата – глицерофосфат является предшественником фосфатидилхолина, входящего в состав фосфолипидов (гидрофобного слоя) нейрональных мембран, и способствует нейропротекции и активации церебральных репаративных процессов. Помимо этого холина альфосцерат непосредственно связан с синтезом гормона роста, чем обусловлено его эффективное нейротрофическое действие [12–14]. Препарат характеризуется хорошей переносимостью, высоким профилем безопасности, выводится преимущественно через легкие в виде диоксида углерода (85%), а также через почки и кишечник (15%) [12].

Таким образом, Церетон характеризуется разнообразным спектром положительного комплексного действия, способствует восстановлению нейротрансмиссии (как универсальный донор холина и за счет стимуляции высвобождения ацетилхолина из пресинаптических терминалей), а также активации процессов нейропластичности (с восстановлением поврежденных мембран, увеличением числа холинергических нейронов, секреции нейротрофических факторов и рецепторов к ним, стимуляции аксонального спраутинга, восстановлением роста и ветвления дендритных отростков, усилением роста дендритных шипиков). Это определяет его широкое успешное применение в клинической неврологической практике [12–15].

В серии клинических исследований показан положительный эффект Церетона в отношении когнитивных и других неврологических нарушений при остром нарушении мозгового кровообращения (как при ишемическом, так и при геморрагическом инсульте), хронической недостаточности мозгового кровообращения, болезни Альцгеймера, рассеянном склерозе, ЧМТ [14–19].

Имеются многочисленные данные об эффективности холина альфосцерата у взрослых пациентов с ЧМТ в остром периоде, а также при лечении ее последствий [20–23].

По мнению большинства исследователей, основными патогенетическими механизмами положительного действия холина альфосцерата при ЧМТ являются повышение холинергической активности в церебральных структурах за счет усиления синтеза ацетилхолина, положительное влияние на фосфолипидный состав мембран нейронов фосфатидилхолина, а также улучшение церебральной перфузии, стабилизация тормозящих и активирующих влияний ретикулярной формации [20, 23].

Как показали результаты ряда исследований, даже после легкой ЧМТ могут длительное время сохраняться (не только в остром, но также подостром и хроническом периодах) структурные и функциональные нарушения, выявляемые при использовании методов функциональной нейровизуализации (магнитно-резонансная томография (МРТ), протоколы SPECT, DTI, функциональная МРТ, PET). При этом изменения обычно обнаруживаются в лобной и височной коре, мозолистом теле и подкорковых



структурах, включая внутреннюю капсулу, таламус и мозжечок, что указывает на необходимость применения в комплексном лечении препаратов холина альфосцерата, стимулирующих процессы нейропластичности [23, 25].

В многочисленных работах также продемонстрировано развитие у пациентов с ЧМТ комплекса нарушений работы нейротрансмиттерных систем, что является возможной точкой приложения для восстановительных мероприятий [22, 24, 26]. Как известно, в патогенезе посттравматических когнитивных расстройств важнейшую роль играют холинергические системы мозга, поскольку холинергическая медиация лобной коры и гиппокамп у здоровых людей обеспечивает процессы внимания и памяти. Причем через мускариновые рецепторы, ассоциированные с G-протеином, ацетилхолин может обеспечивать как возбуждающий, так и тормозной эффект, а через ионотропные никотиновые рецепторы – возбуждающее действие [22, 24].

После ЧМТ отмечается быстрое высвобождение ацетилхолина с повышением его внеклеточной концентрации с последующим подавлением активности холинергических систем [25].

Согласно экспериментальным данным, связывание рецепторов и плотность транспортера ацетилхолина уменьшаются уже через час после травмы, сохраняясь в гипофункциональном состоянии длительное время (год и более). При этом наблюдается преимущественное поражение холинергических путей (от базального переднего мозга к корковым отделам), сохранность которых имеет важнейшее значение для восстановления когнитивных функций [25–31]. Предполагается также, что корковые проекции от базальных отделов мозга особенно чувствительны к накоплению нейрофибриллярных клубочков и тау-протеинзависимой агрегации, что может приводить к холинергической недостаточности после ЧМТ [25, 26]. При ЧМТ нередко имеют место структурные разрушения септогиппокампальных путей базального переднего мозга и утрата холинергических нейронов переднего мозга [25, 26].

В последние годы выявлено, что при ЧМТ у детей образуются аутоантитела к альфа-7-субъединицам нейронального ацетилхолинового рецептора, выполняющие функцию блокаторов рецептора ацетилхолина [32].

Таким образом, ввиду значительных изменений холинергической системы после ЧМТ для восстановления когнитивных функций патогенетически обосновано применение холина альфосцерата (Церетона), нормализующего работу нейротрансмиттерных систем и обеспечивающих коррекцию холинергической передачи, а также обладающего нейротрофическими свойствами, обеспечивающими восстановление нейронных сетей и улучшение проведения нервного импульса в синапсах [20–24].

Исследования, демонстрирующие эффективность холина альфосцерата (препарата Церетон) у пациентов детского возраста, немногочисленны [33–36]. С учетом терапевтического потенциала и удовлетво-

рительного профиля безопасности препарата перспективно проведение клинических исследований его эффективности и безопасности в детском возрасте, основанных на современных принципах доказательной медицины.

Цель – оценить эффективность, безопасность и переносимость препарата Церетон (ЗАО «ФармФирма „Сотекс“, Россия) в форме капсул и раствора для приема внутрь у детей в возрасте 6–17 лет с когнитивными нарушениями легкой и средней степени тяжести в восстановительном периоде ЧМТ или геморрагического инсульта.

Материал и методы

В 11 российских исследовательских центрах в 2019–2021 гг. было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности, безопасности и переносимости препарата Церетон при лечении когнитивных нарушений у детей в возрасте 6–17 лет в восстановительном периоде ЧМТ и геморрагического инсульта.

В исследовании участвовали 222 ребенка обоего пола. Исследование соответствовало всем положениям Хельсинкской декларации. Все пациенты и/или их родители подписали информированное согласие на участие в исследовании. Демографические и другие исходные характеристики пациентов (возраст, пол, длительность заболевания, предшествующие и сопутствующие заболевания, предшествующая и сопутствующая терапия) сравнивались между группами для демонстрации сопоставимости групп на исходном уровне.

Было рандомизировано 222 пациента. Все пациенты были стратифицированы по возрасту (6–10 лет, 11–15 лет, 16–17 лет) по 74 пациента в страте. Внутри каждой страты проводилась рандомизация в соотношении 1:1 в группу исследуемого препарата Церетон и плацебо (по 37 пациентов в группе). ИТТ-популяция включала 222 пациента, РР-популяция – 218 пациентов (четыре пациента прекратили участие в исследовании по желанию родителей).

Пациенты в возрасте 6–10 лет ($n = 37$) принимали препарат в виде раствора по 200 мг один раз в сутки до приема пищи, запивая водой, пациенты 11–15 лет ($n = 37$) – по одной капсуле (400 мг) утром и днем после еды в течение 60 дней, пациенты в возрасте 16–17 лет ($n = 37$) – по две капсулы (800 мг) утром и одной капсуле (400 мг) днем после еды (таблица). Курс лечения составил 60 дней.

На протяжении исследования пациенты могли использовать другие не запрещенные протоколом лекарственные средства, помимо исследуемых, для лечения сопутствующей патологии, которые они принимали до включения в исследование или были назначены врачом-исследователем в ходе исследования. Среди участников исследования были пациенты с сопутствующими заболеваниями, такими как миопия ($n = 4$), хронический гастрит ($n = 2$), хронический тонзиллит ($n = 9$).



Распределение пациентов по группам и дозирование препарата

| Препарат, форма | Страта 1 (6–10 лет) | Страта 2 (11–15 лет) | Страта 3 (16–17 лет) |
|-----------------|--|---|---|
| <i>Церетон</i> | | | |
| Капсулы | Нет | Группа N: по 1 капсуле (400 мг) утром и 1 капсуле (400 мг) днем, предпочтительно после еды, в течение 60 дней (n = 37) | Группа С: по 2 капсулы (800 мг) утром и 1 капсуле (400 мг) днем, предпочтительно после еды, в течение 60 дней (n = 37) |
| Капсулы | Нет | Группа N: по 1 капсуле (400 мг) утром и 1 капсуле (400 мг) днем, предпочтительно после еды, в течение 60 дней (n = 37) | Группа С: по 2 капсулы (800 мг) утром и 1 капсуле (400 мг) днем, предпочтительно после еды, в течение 60 дней (n = 37) |
| Раствор | Группа А: по 200 мг 1 раз в сутки до приема пищи, запивая водой, в течение 60 дней (n = 37) | Нет | Нет |
| <i>Плацебо</i> | | | |
| Капсулы | Нет | Группа Х: по 1 капсуле (400 мг) утром и 1 капсуле (400 мг) днем, предпочтительно после еды, в течение 60 дней (n = 37) | Группа D: по 2 капсулы (800 мг) утром и 1 капсуле (400 мг) днем, предпочтительно после еды, в течение 60 дней (n = 37) |
| Капсулы | Нет | Группа Х: по 1 капсуле (400 мг) утром и 1 капсуле (400 мг) днем, предпочтительно после еды, в течение 60 дней (n = 37) | Группа D: по 2 капсулы (800 мг) утром и 1 капсуле (400 мг) днем, предпочтительно после еды, в течение 60 дней (n = 37) |
| Раствор | Группа В: по 200 мг 1 раз в сутки до приема пищи, запивая водой, в течение 60 дней (n = 37) | Нет | Нет |

Критерии включения в исследование:

- наличие подписанной формы информированного согласия информационного листка пациента (для родителя/усыновителя и пациента);
- возраст дети обоего пола – 6–17 лет включительно;
- индекс массы тела (ИМТ) в диапазоне, соответствующем возрасту и полу ребенка;
- ранний восстановительный период ЧМТ или геморрагического инсульта (период с 22-го дня до шести месяцев от события);
- постгеморрагические или посттравматические когнитивные нарушения легкой и средней степени тяжести;
- показатель IQ 70–109 баллов на основании теста Векслера, соответствующего возрасту пациента (для детей 6–15 лет – WISC и для детей 16–17 лет – WAIS);
- результаты МРТ, КТ головного мозга, подтверждавшие анамнестические сведения об особенностях этиологии и патогенеза когнитивных нарушений;
- для пациентов 14–17 лет включительно согласие на использование барьерных методов контрацепции на протяжении всего исследования и в течение трех недель после его окончания.

Критерии исключения:

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- непереносимость или дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, врожденная галактоземия;

- тяжелые когнитивные нарушения (умственная отсталость, олигофрения и деменция) в анамнезе;
- данные о предыдущей тяжелой ЧМТ, тяжелых последствиях травм и заболеваний нервной системы, нейрохирургической патологии, тяжелых психиатрических заболеваниях в анамнезе;
- когнитивные нарушения, зафиксированные до текущей ЧМТ/геморрагического инсульта;
- врожденные пороки развития головного мозга (шизэнцефалия, лизэнцефалия, пахигирия, фокальная корковая дисплазия и т.д.);
- генетические заболевания и хромосомные аномалии;
- перинатальная патология центральной нервной системы;
- тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания.

Пациенты обследовались до лечения, на 10–11-й день лечения, а также после одно- и двухмесячного курса терапии (рис. 1).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистического пакета Tibco STATISTICA v.13.

Критерии оценки эффективности. Первичный критерий оценки эффективности терапии был основан на результатах теста Векслера:

- WISC (для детей 6–15 лет);
- WAIS (для детей 16–17 лет).

Первичной конечной точкой служила оценка величины эффекта, рассчитанная по тесту Векслера к визиту 4 (60-й день терапии). За величину эффекта принималось значение d по Коэну, рассчитанное

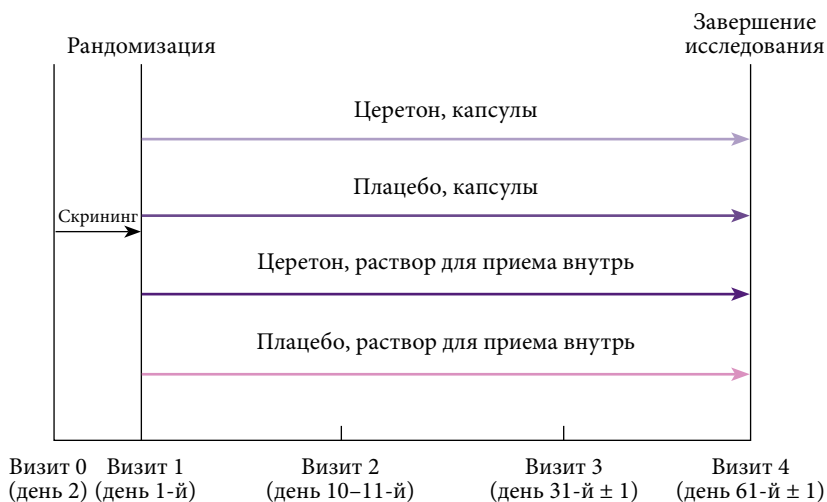
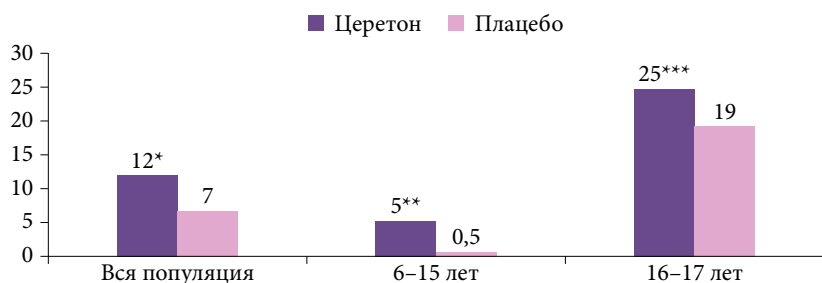
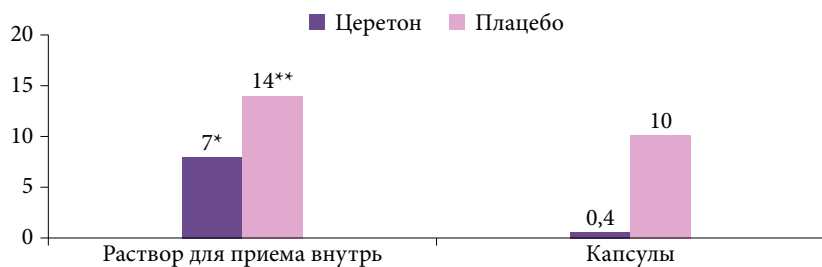


Рис. 1. Дизайн исследования



* $p = 0,0006$.
 ** $p < 0,00001$.
 *** $p = 0,000095$.

Рис. 2. Оценка величины эффекта в различных возрастных группах, рассчитанная по тесту Векслера к 60-му дню терапии



* $p < 0,0001$.
 ** $p = 0,0308$.

Рис. 3. Оценка величины эффекта, рассчитанная по тесту Векслера к 60-му дню терапии по лекарственной форме

на основании данных визитов 0 и 4 в каждой группе. В соответствии с протоколом исследования, доказательством гипотезы превосходства терапии препаратом Церетон являлось установление статистически значимого различия между группами Церетона и плацебо по среднему значению величины эффекта (по возрастным подгруппам). За величину эффекта принималось значение d по Коэну, рассчитанное на основании данных до и после лечения в каждой группе.

Вторичные конечные точки:

- оценка показателя IQ по тесту Векслера к визиту 4 (130 баллов и выше – очень высокий IQ, 120–129 баллов – высокий, 110–119 баллов – хорошая норма, 90–109 баллов – средний IQ, 80–89 баллов – плохая норма, 70–79 баллов – пограничная зона, 69 баллов и ниже – умственный дефект);
- оценка сумм вербальных и невербальных показателей (шкальные оценки) по тесту Векслера к визиту 4;
- динамика показателей нейропсихологического тестирования на запоминание десяти слов;
- динамика оценки врачом эффективности терапии по пятибалльной шкале (1 – отсутствие клинических симптомов, 2 – регресс основных клинических симптомов, 3 – уменьшение выраженности клинических симптомов, 4 – отсутствие положительной динамики клинических симптомов, 5 – усиление клинической симптоматики);
- динамика показателей клинического состояния по шкале CGI-C (0 – не оценивалось, 1 – состояние пациента значительно улучшилось, 2 – состояние пациента заметно улучшилось, 3 – состояние пациента улучшилось минимально, 4 – состояние пациента осталось без изменений, 5 – состояние пациента минимально ухудшилось, 6 – состояние пациента заметно ухудшилось, 7 – состояние пациента значительно ухудшилось).

Критерии оценки безопасности:

- общее количество нежелательных явлений (НЯ), стратифицированных по тяжести и частоте;
- частота НЯ, связанных с применением исследуемого препарата/плацебо;
- частота серьезных НЯ, связанных с применением исследуемого препарата/плацебо;
- количество пациентов, у которых зарегистрировано как минимум одно НЯ;
- количество пациентов, прервавших лечение из-за развития НЯ;
- количество пациентов с хорошей, удовлетворительной, неудовлетворительной переносимостью исследуемого препарата/плацебо.

Переносимость оценивали на основании частоты НЯ, связанных с применением исследуемого препарата/плацебо:

- хорошая – отсутствие НЯ;
- удовлетворительная – наличие НЯ, не потребовавших медикаментозной коррекции состояния;
- неудовлетворительная – наличие НЯ, потребовавших медикаментозного лечения.

Результаты

Анализ эффективности по первичной конечной точке
 Анализ эффективности по первичной конечной точке (PP-population) продемонстрировал достоверное различие по величине эффекта (d по Коэну) между группами препарата Церетон и плацебо в возрастных подгруппах (рис. 2). Показано также достоверное различие по величине эффекта (d по Коэну) между группами препарата Церетон и плацебо в подгруппах по лекарственной форме (рис. 3).



Оценка общего показателя IQ по тесту Векслера

Оценка общего показателя IQ по тесту Векслера выявила статистически значимые различия между группами Церетона и плацебо по итогам терапии как для всей популяции (рис. 4), так и по возрастным стратам (лекарственным формам) (рис. 5).

При анализе данных для всей популяции пациентов в результате применения препарата Церетон установлено достоверное повышение среднего вербального показателя IQ с 82 до 88 баллов, невербального показателя IQ – с 79 до 87 баллов ($p = 0,00002$), общего показателя IQ – с 79 до 86 баллов. При сравнительном анализе баллов вербального, невербального и общего показателя IQ зарегистрированы статистически значимые различия между группами препарата Церетон и плацебо по окончании курса лечения ($p = 0,000001$, $p = 0,00002$, $p < 0,00001$ соответственно). Анализ данных пациентов, принимавших исследуемый препарат/плацебо в форме раствора, продемонстрировал повышение среднего значения вербального показателя IQ с 84 до 88 баллов, невербального показателя IQ – с 81 до 86 баллов, общего показателя IQ – с 80 до 86 баллов. В ходе сравнительного анализа баллов вербального, невербального и общего показателя IQ выявлены статистически значимые различия между группами препарата Церетон и плацебо по окончании курса лечения ($p = 0,0016$, $p = 0,0003$, $p = 0,0001$ соответственно).

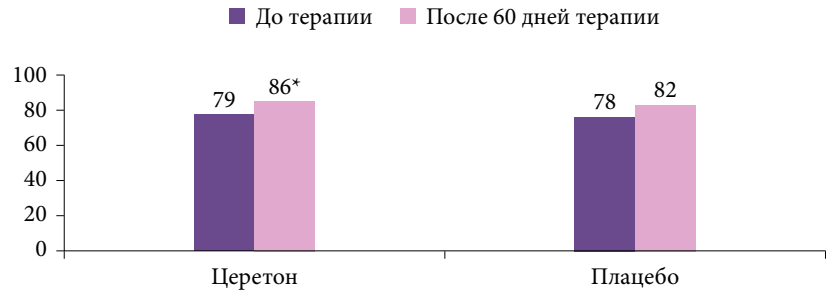
Результаты анализа данных пациентов, принимавших исследуемый препарат/плацебо в форме капсул, свидетельствуют о повышении среднего значения вербального показателя IQ с 81 до 88 баллов, невербального показателя IQ – с 79 до 88 баллов, общего показателя IQ – с 78 до 87 баллов. При сравнительном анализе баллов вербального, невербального и общего показателя IQ зафиксированы статистически значимые различия между группами препарата Церетон и плацебо ($p = 0,00001$, $p = 0,0043$, $p = 0,00005$ соответственно).

Оценка общего балла вербальных и невербальных показателей по тесту Векслера

При оценке общего балла вербальных и невербальных показателей теста Векслера получены статистически значимые различия показателей в группах препарата Церетон и плацебо по итогам терапии как для всей обследуемой популяции (рис. 6), так и для отдельных возрастных групп (рис. 7).

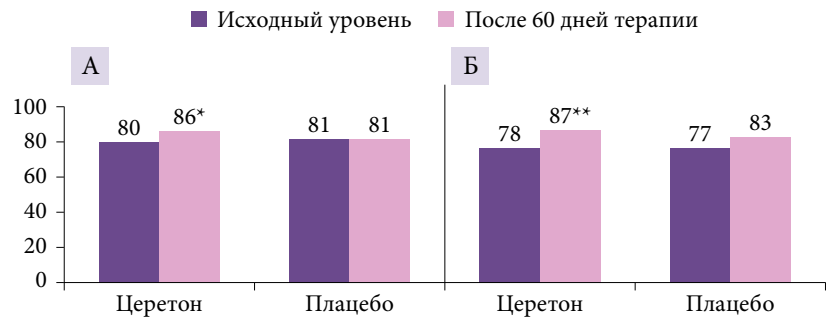
При анализе данных всей популяции отмечалось повышение среднего значения суммы вербальных оценок по тесту Векслера в группе препарата Церетон с 35 до 41 балла, суммы невербальных оценок – с 34 до 40 баллов, общей суммы оценок – с 70 до 82 баллов. В результате сравнительного анализа сумм вербальных, невербальных оценок и общей суммы оценок по тесту Векслера получены статистически значимые различия между группами препарата Церетон и плацебо по окончании курса лечения ($p < 0,0001$, $p = 0,000002$, $p < 0,0001$ соответственно).

Анализ результатов данных возрастной подгруппы пациентов 6–10 лет продемонстрировал повышение средней суммы вербальных оценок теста Векслера в группе препарата Церетон с 37 до 40 баллов, суммы



* $p < 0,00001$.

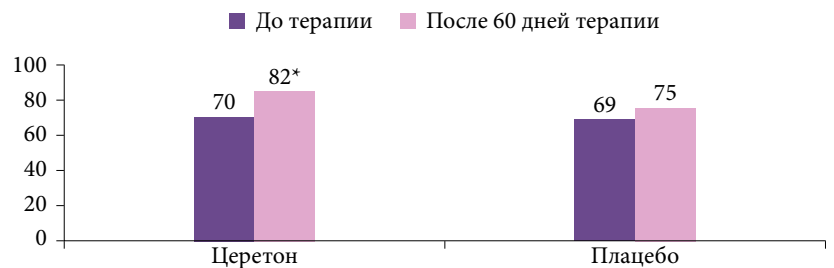
Рис. 4. Динамика общего показателя IQ по тесту Векслера до и после лечения (для всей популяции)



* $p = 0,000019$.

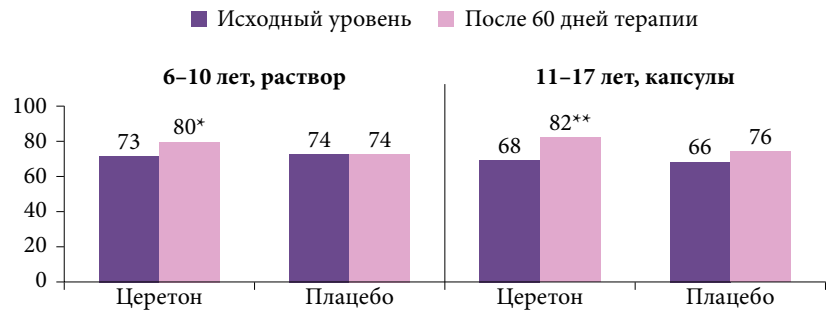
** $p < 0,00005$.

Рис. 5. Динамика общего показателя IQ по тесту Векслера до и после лечения по возрастным стратам (лекарственным формам)



* Различия между группами к 60-му дню терапии ($p < 0,00001$).

Рис. 6. Динамика общей суммы оценок вербальных и невербальных показателей теста Векслера (для всей популяции)



* $p = 0,000019$.

** $p = 0,00001$.

Рис. 7. Оценка общего балла вербальных и невербальных показателей теста Векслера (данные по возрастным стратам)

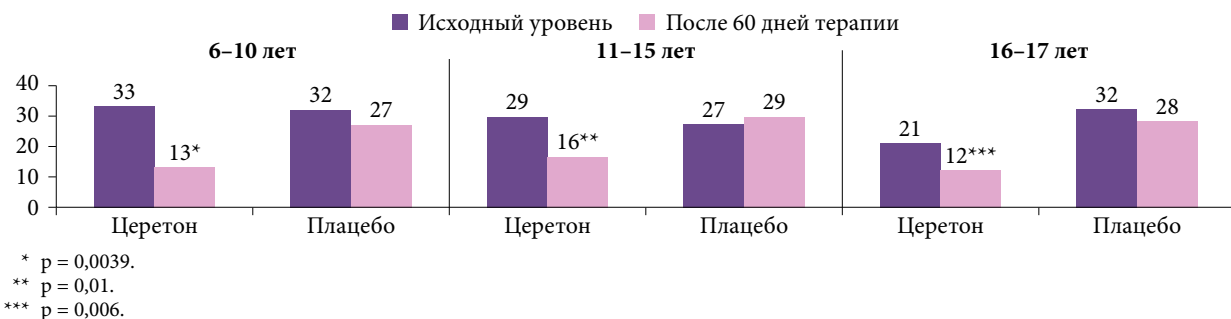


Рис. 8. Динамика показателей нейропсихологического тестирования на запоминание десяти слов до и после применения препарата Церетон

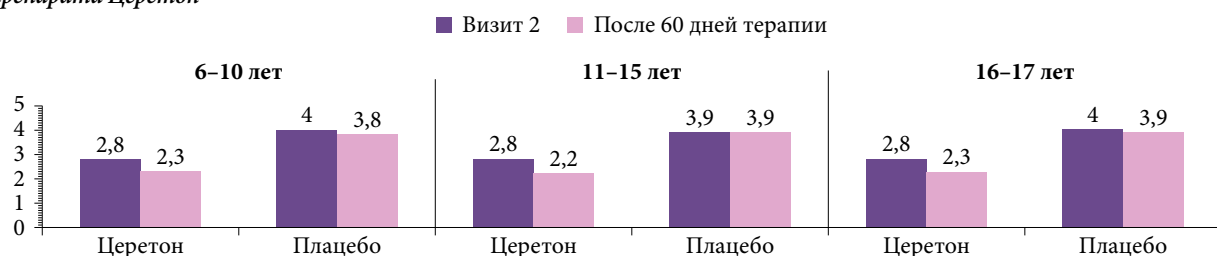


Рис. 9. Динамика оценки врачом эффективности терапии по пятибалльной шкале до и после лечения

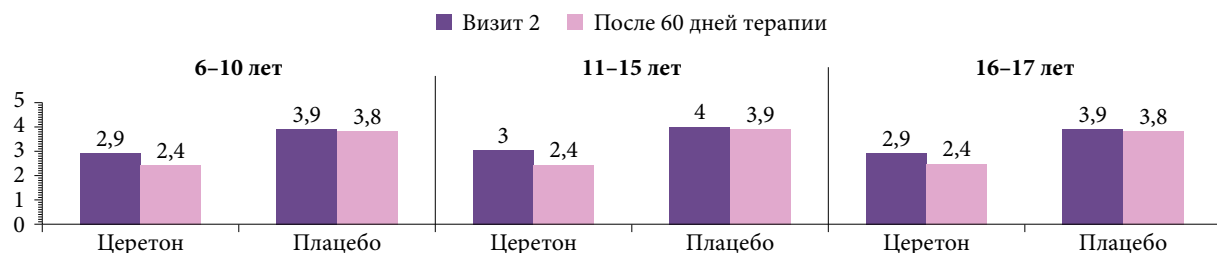


Рис. 10. Динамика показателей клинического состояния по шкале CGI-C до и после лечения

невербальных оценок – с 36 до 40 баллов, общей суммы оценок – с 73 до 80 баллов. При сравнительном анализе сумм вербальных, невербальных оценок и общей суммы оценок теста Векслера установлены статистически значимые различия между группами препарата Церетон и плацебо по окончании курса лечения ($p = 0,0018$, $p = 0,0004$, $p = 0,0001$ соответственно). Анализ результатов данных возрастной подгруппы 11–17 лет показал увеличение средней суммы вербальных оценок теста Векслера с 34 до 42 баллов, суммы невербальных оценок – с 34 до 40 баллов, общей суммы оценок – с 68 до 82 баллов. В ходе сравнительного анализа сумм вербальных, невербальных оценок и общей суммы оценок по тесту Векслера зафиксированы статистически значимые различия между группами препарата Церетон и плацебо по окончании курса лечения ($p = 0,00001$, $p = 0,0008$, $p = 0,00001$ соответственно).

Нейропсихологическое тестирование на запоминание десяти слов

Статистический анализ динамики показателей нейропсихологического теста на запоминание десяти слов обнаружил значимые различия между показателями до и после лечения в группе терапии Церетоном, а также между группами Церетона и плацебо по итогам лечения

во всех возрастных стратах (рис. 8), что свидетельствовало об улучшении памяти после применения Церетона.

Оценка врачом эффективности терапии по пятибалльной шкале и динамики показателей клинического состояния по шкале CGI-C. При оценке врачом эффективности терапии по пятибалльной шкале установлены статистически значимые различия ($p < 0,00001$) между группами Церетона и плацебо по всем возрастным стратам на визитах 2–4, что свидетельствовало о положительной клинической динамике уже с 11-го дня терапии Церетоном (рис. 9). При анализе динамики показателей клинического состояния по шкале CGI-C получены статистически значимые различия ($p < 0,00001$) между группами Церетона и плацебо на визитах 2–4 по всем возрастным стратам, что подтверждает отчетливую положительную клиническую динамику уже с 11-го дня лечения Церетоном (рис. 10).

Безопасность и переносимость препарата Церетон у детей 6–17 лет. В ходе исследования всего у 6 (2,7%) пациентов из 222 зарегистрированы НЯ легкой степени.

Причинно-следственную связь с терапией исследуемым препаратом/плацебо врачи-исследователи оценили как не связанную у 4 (в 66,67%) пациентов с вирусной инфекцией, диареей и как сомнительную у 2 (33,33%) пациентов с го-



ловной болью. Анализ частоты исходов НЯ показал выздоровление/прекращение НЯ в 100% случаев. При сравнительном анализе НЯ по тяжести, причинно-следственной связи с терапией и исходу не выявлено межгрупповых различий. Не зарегистрировано случаев серьезных НЯ, в том числе летальных исходов и других значимых НЯ.

Заключение

Результаты проведенного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования продемонстрировали высокую эффективность при лечении когнитивных нарушений и клинико-неврологических проявлений в восстановительном

периоде ЧМТ и геморрагического инсульта у пациентов в возрасте от 6 до 17 лет. Доказана превосходящая результативность Церетона по сравнению с плацебо в улучшении когнитивных функций (памяти и интеллекта), а также клинического состояния в целом у детей с последствиями ЧМТ и геморрагического инсульта. В группе пациентов, принимавших Церетон, не зарегистрировано нежелательных явлений. Установлен сопоставимый характер профилей безопасности препарата Церетон и плацебо. Таким образом, результаты клинического исследования свидетельствуют о высокой эффективности, безопасности и переносимости препарата Церетон при лечении детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет. *

Литература

1. Здравоохранение в России. Статистический сборник. М.: Росстат, 2021.
2. Немкова С.А. Современные подходы к диагностике и лечению последствий черепно-мозговой травмы у детей и подростков. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022; 122 (6): 20–29.
3. Немкова С.А. Современные подходы в комплексной нейрореабилитации последствий черепно-мозговой травмы. Лечащий врач. 2016; 6.
4. Немкова С.А., Заваденко Н.Н., Маслова О.И. и др. Современные принципы комплексной реабилитации детей с последствиями инсульта. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (1): 52–59.
5. Немкова С.А. Реабилитация с использованием космических технологий детей с последствиями черепно-мозговой травмы. М.: Медпрактика-М, 2003.
6. Немкова С.А., Заваденко Н.Н., Щедркина И.О. и др. Современные методы в комплексной реабилитации детей с последствиями инсульта, детским церебральным параличом и черепно-мозговой травмой. Фарматека. 2015; 11.
7. Орел В.В. Медико-социальные аспекты последствий черепно-мозговой травмы у детей. Медицина и организация здравоохранения. 2020; 5 (2): 11–18.
8. Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В. и др. Клинические проявления и диагностика последствий черепно-мозговой травмы у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022; 67 (1): 89–93.
9. Артарян А.А., Иова А.С., Гармашов Ю.А., Банин А.В. Черепно-мозговая травма у детей. Клиническое руководство. М.: Антидор, 2001.
10. Детская неврология. Клинические рекомендации / под ред. В.И. Гузевой. М.: ИМК, 2015.
11. Федеральное руководство по детской неврологии / под ред. В.И. Гузевой. М., 2023.
12. Старчина Ю.А. Применение препарата Церетон в неврологической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011; 3 (2): 81–84.
13. Шишкова В.Н. Современные возможности нейрореабилитации: перспективы медикаментозной поддержки в разные периоды восстановления. Нервные болезни. 2020; 2: 75–77.
14. Стулин И.Д., Мусин Р.С., Солонский Д.С. Эффективность холина альфосцерата (Церетона) у больных с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009; 7: 87–89.
15. Гаврилова С.И., Алесенко А.В., Колыхалов И.В. и др. Клинико-биологические эффекты Церетона при лечении синдрома мягкого когнитивного снижения амнестического типа. Психиатрия. 2017; 73: 5–15.
16. Менделевич Е.Г., Сурженко И.Л., Дунин Д.Н., Богданов Э.И. Церетон в лечении когнитивных нарушений у больных дисциркуляторной и посттравматической энцефалопатией. РМЖ. 2009; 17 (5): 384–386.
17. Соловьева А.В., Чичановская Л.В., Бахарева О.Н. и др. Изучение эффективности препарата церетон в лечении больных пожилого возраста. РМЖ. 2009; 17 (23): 1522–1524.
18. Камчатнов П.Р., Абусуева Б.А., Евзельман М.А. и др. Эффективность церетона при остром ишемическом инсульте (результаты исследования СОЛНЦЕ). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 112 (3–2): 10–14.
19. Маслова Н.Н., Пысына А.М. Рассеянный склероз: состояние проблемы. Медицинские вести регионов. 2009; 1: 23–27.
20. Сабиров Д.М., Красненкова М.Б. Нейромедиаторная терапия у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, сопровождающейся поражением стволовых структур мозга. Журнал теоретической и клинической медицины. 2016; 4: 77–80.
21. Куцемелов И.Б., Беркут О.А., Хошафян Д.В. Применение холина альфосцерата в комплексном лечении больных, перенесших черепно-мозговую травму легкой, средней и тяжелой степени. Медицинский совет. 2016; 5: 42–46.
22. Воропай Н.Г., Доронина О.Б., Доронин Б.М. Опыт применения холина альфосцерата при сотрясении головного мозга. РМЖ. 2011; 11: 4–6.
23. Zafonte R., Friedewald W., Lee S., et al. The Citicoline Brain Injury Treatment (COBRIT) trial: design and methods. J. Neurotrauma. 2009; 2 (12): 2207–2216.
24. Schmidt R., Grady M. Loss of forebrain cholinergic neurons following fluid-percussion injury: implications for cognitive impairment in closed head injury. J. Neurosurg. 1995; 83: 496–502.



25. Ахадов Т.А., Семенова Н.А., Ахлебинина М.И. и др. Магнитно-резонансная томография в прогнозировании исхода тяжелой черепно-мозговой травмы у детей. *Детская хирургия*. 2019; 23 (6): 321–328.
26. Conner J., Chiba A., Tuszynski M. The basal forebrain cholinergic system is essential for cortical plasticity and functional recovery following brain injury. *Neuron*. 2005; 2: 173–179.
27. Немкова С.А. Современные возможности комплексной диагностики и коррекции последствий черепно-мозговой травмы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119 (10): 94–102.
28. Немкова С.А., Заваденко Н.Н., Маслова О.И., Каркашадзе Г.А. Диагностика и коррекция когнитивных нарушений у детей с последствиями черепно-мозговой травмы. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (3): 54–61.
29. Немкова С.А., Заваденко Н.Н., Нестеровский Ю.Е. Когнитивные нарушения у детей с последствиями черепно-мозговой травмы. *Вопросы практической педиатрии*. 2015; 10 (3): 48–57.
30. Zavadenko N., Nesterovskiy Y., Kholin A., Vorobyeva I. Neurobehavioral, cognitive, and paroxysmal disorders in the long-term period of pediatric traumatic brain injury. In: *Advancement and New Understanding in Brain Injury*. IntechOpen; 2021, Chapter 11.
31. Заваденко Н.Н., Нестеровский Ю.Е., Холин А.А., Воробьева И.С. Когнитивные и пароксизмальные расстройства в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы у детей и подростков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119 (1): 110–117.
32. Шарова Е.А., Валиуллина С.А. Черепно-мозговая травма у детей в городе Москве. *Здоровье мегаполиса*. 2021; 2 (2): 35–45.
33. Рафикова З.Б., Нурматова Д.А., Ташбекова Д.Б. Эффективность амбулаторного комплексного лечения подростков с затруднениями обучения и школьной адаптации с применением препарата Церетон. *РМЖ*. 2015; 16: 938–941.
34. Нурматова Ш.О., Шерова З.Н., Турабекова Ш.Х. Включение препарата Церетон в комплексную терапию пациентов с детским церебральным параличом. *Мировые научные исследования и разработки в эпоху цифровизации*. Ростов-на-Дону, 2021; 288–291.
35. Полушина Н.В. Применение препарата Церетон в лечении заболеваний нервной системы у детей и подростков. *РМЖ*. 2009; 17 (11): 770–773.
36. Потупчик Т.В., Веселова О.Ф., Эверт Л.С. и др. Коррекция когнитивных нарушений у детей с использованием ноотропных препаратов. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2015; 3: 109–113.

The Results of a Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of the Efficacy, Safety and Tolerability of the Drug Cereton in the Treatment of Cognitive Impairment in Children in the Recovery Period of Traumatic Brain Injury and Hemorrhagic Stroke

D.D. Gainetdinova, PhD, Prof.¹, O.V. Agranovich, PhD, Prof.², S.A. Nemkova, PhD, Prof.³, N.N. Maslova⁴, O.V. Khaletskaya⁵, O.V. Kurushina, PhD, Prof.⁶, N.M. Khasanova, PhD⁷, E.Sh. Sagutdinova⁸, N.B. Balcerovich⁹, S.V. Teplykh¹⁰, O.A. Perminova¹¹

¹ Kazan State Medical University

² Stavropol State Medical University

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ Smolensk State Medical University

⁵ Volga State Medical University

⁶ Volgograd State Medical University

⁷ Arkhangelsk Regional Clinical Hospital

⁸ Multidisciplinary clinical medical center 'Bonum', Yekaterinburg

⁹ Children's City Polyclinic № 45 Nevsky District, St. Petersburg

¹⁰ Professorial Clinic LLC, Perm

¹¹ City Children's Clinical Polyclinic № 5, Perm

Contact person: Svetlana A. Nemkova, nemkova-sa@yandex.ru

The aim is to evaluate the efficacy, safety and tolerability of the drug Cereton in the form of capsules and oral solution in children aged 6–17 years with mild and moderate cognitive impairment in the recovery period of traumatic brain injury (TBI) or hemorrhagic stroke.

Material and methods. 222 patients were randomized. All of them were stratified by age (6–10 years old, 11–15 years old, 16–17 years old) for 74 patients in the stratum. Within each stratum, randomization was carried out in a 1:1 ratio into the group of the studied drug Cereton and placebo (37 patients per group). Patients aged 6–10 years took the drug in the form of a 200 mg solution once a day before meals, washed down with water, patients aged 11–15 years – one capsule (400 mg) in the morning and afternoon after meals for 60 days, and patients aged 16–17 years – two capsules (800 mg) in the morning and one capsule (400 mg) in the afternoon after meals.

Results. Cereton has been shown to be more effective than placebo in improving cognitive functions (memory and intelligence), as well as the clinical condition in general in children with the consequences of TBI and hemorrhagic stroke. At the same time, no adverse events were registered in the group of patients receiving Cereton, which indicates the high safety of the drug.

Conclusion. The drug Cereton is highly effective in patients aged 6–17 years with cognitive impairment, as well as in the treatment of clinical and neurological manifestations in the recovery period of TBI and hemorrhagic stroke.

Keywords: cognitive impairment, traumatic brain injury, hemorrhagic stroke, children, Cereton

Церетон®

холина альфосцерат

ЛИДЕР НАЗНАЧЕНИЙ ВРАЧЕЙ
СРЕДИ ПРЕПАРАТОВ
ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТА*1

КОГНИТИВ ВКЛЮЧАЕТ



НОВЫЕ УНИКАЛЬНЫЕ² ФОРМЫ -
УДОБНОЕ РЕШЕНИЕ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНЫХ
КУРСОВ ТЕРАПИИ



- Единственный препарат холина альфосцерата, разрешенный к применению у детей: Церетон® раствор для приема внутрь с 6 лет, Церетон® капсулы с 11 лет²⁻⁴
- Полимодальный механизм действия для улучшения когнитивных функций³⁻⁵
- Три лекарственных формы (капсулы, раствор для инъекций, раствор для приема внутрь) для индивидуального подхода к пациенту²



1. По результатам исследования Prindex™ «Мониторинг назначений врачей», проведенного ООО «Ипсос Комкон» в 1 квартале 2023 года в крупнейших городах России (Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Нижний Новгород, Новосибирск, Самара, Ростов-на-Дону, Воронеж, Казань, Уфа, Омск, Пермь, Челябинск, Волгоград, Ярославль, Красноярск, Краснодар, Саратов, Иркутск) с участием 4 190 врачей амбулаторно-поликлинической практики 16 специальностей (терапевты, в том числе врачи общей практики, кардиологи, гастроэнтерологи, дерматологи, неврологи, урологи, гинекологи, пульмонологи, аллергологи, эндокринологи, психиатры, педиатры, оториноларингологи, офтальмологи, ревматологи, хирурги), принявших 392 250 пациентов и выполнивших 850 355 назначений за 7 рабочих дней на препарат Церетон® приходится 71,9% назначений. Ист.: <https://www.sotex.ru/news/company/detail.php?ID=5024>. * По диагнозу цереброваскулярная болезнь. 2. <https://grls.rosminzdrav.ru/>. 3. Инструкция по медицинскому применению Церетон® раствор для приема внутрь ЛП-004829 от 24.06.2018. 4. Листок вкладыш - информация для пациентов Церетон® капсулы ЛП-№(002526)-(PГ-RU) от 13.06.2023. 5. Листок вкладыш - информация для пациентов Церетон® раствор для в/в и в/м инъекций ЛП-№(000946)-(PГ-RU) от 14.02.2023.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников
ЗАО «ФармФирма «Сотекс», г. Москва, Каширское ш., д. 22, корп. 4, стр. 7
тел. +7 (495) 231-15-12; факс +7 495 231-1509; www.sotex.ru





¹ Бухарский
государственный
медицинский
университет

² Башкирский
государственный
медицинский
университет

³ Институт
иммунологии
и геномики человека
Академии наук
Республики Узбекистан

Генетические факторы в развитии диабетической полиневропатии при сахарном диабете 1-го типа

Ш.Б. Ахророва¹, Л.Р. Ахмадеева, д.м.н., проф.², М.Р. Рузибакиева, д.м.н.³,
Э.Н. Ахмадеева, д.м.н., проф.², М.М. Мухсинов¹

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

Для цитирования: Ахророва Ш.Б., Ахмадеева Л.Р., Рузибакиева М.Р. и др. Генетические факторы в развитии диабетической полиневропатии при сахарном диабете 1-го типа. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (14): 16–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-14-16-20

Генетические ассоциации при сахарном диабете (СД) и его осложнениях, включая диабетическую полиневропатию (ДПН), – актуальная и обсуждаемая в мире тема в связи с перспективами использования ДНК-анализа для персонализации программ помощи пациентам. Гены супероксиддисмутазы 2 (SOD2) и интерлейкина 10 (IL-10) представляют интерес как потенциальные гены-кандидаты для изучения клинико-генетических сопоставлений при различных заболеваниях, в том числе ДПН.

Цель – оценить ассоциации полиморфных маркеров генов-кандидатов SOD2 Ala16Val (rs4880) и IL-1082 G/A (rs1800896) у больных ДПН на фоне СД 1-го типа в узбекской популяции.

Материал и методы. Генетические тесты проведены у 74 пациентов, находившихся на стационарном лечении в эндокринологическом диспансере Бухарской области. Проанализирована частота встречаемости аллелей и генотипов SOD2 Ala16Val (rs4880) и IL-1082 G/A (rs1800896) у больных ДПН на фоне СД 1-го типа и практически здоровых лиц в узбекской популяции.

Результаты. Среди изученных полиморфных маркеров в данной выборке генотип Val/Val SOD2 Ala16Val (rs4880) может служить маркером предрасположенности к развитию ДПН, поскольку именно он был значимым при сравнении показателей больных ДПН и здоровых лиц.

Заключение. В связи с выявлением ассоциаций между вариантами гена SOD2 Ala16Val (rs4880) и ДПН необходимо дальнейшее комплексное изучение генов, кодирующих супероксиддисмутазу, для разработки новых направлений в диагностике, профилактике и персонализации лечения данного заболевания.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия, сахарный диабет 1-го типа, ДНК-анализ, супероксиддисмутаз

Введение

Диабетическая полиневропатия (ДПН) представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Поражение нервной системы при сахарном диабете (СД) 1-го типа сопровождается симптоматикой, значительно снижающей качество жизни многих пациентов [1–3]. ДПН при СД 1-го типа лишь условно считается его осложнением, поскольку функциональные нарушения периферической нервной системы наблюдаются уже в дебюте заболевания, что связано с высокой чувствительностью нервных клеток к повышенной концентрации глюкозы [4–6].

Генетическая предрасположенность к развитию ДПН при СД 1-го типа обусловлена наследованием определенных аллелей обычных здоровых генов. Иногда аллели, определяющие предрасположенность к развитию ДПН при СД 1-го типа и связанные с заболеванием, называют этиологическими мутациями/вариантами. Этиологические варианты широко распространены в популяции, но каждый из них сам по себе не приводит к развитию заболевания. Только наличие определенной комбинации этиологических вариантов в целом ряде генов, определяющих предрасположенность к заболеванию и его осложнений,



может приводить к физиологическим нарушениям, а следовательно, развитию ДПН при СД 1-го типа [6–8]. В связи с этим особое внимание уделяется изучению генетической предрасположенности к развитию осложнений СД 1-го типа с использованием полиморфных маркеров различных генов-кандидатов, то есть генов, чьи белковые продукты могут потенциально вовлекаться в патогенез какого-либо заболевания. Для каждой многофакторной и полигенной патологии круг генов-кандидатов строго очерчен [8–11].

Исследование генов-кандидатов позволяет определить, существуют ли для данной патологии в конкретной популяции предрасполагающие или предохраняющие генетические факторы (маркеры) и можно ли с помощью этих маркеров предсказать развитие болезни и ее осложнений задолго до появления симптомов, то есть прогнозировать течение заболевания. Исследования маркеров, в частности биохимических, проводятся при различных заболеваниях нервной системы в разных странах, в том числе в Узбекистане и России [12].

Ген SOD2 кодирует антиоксидантный фермент, который играет важную роль в защите клеток от повреждений, вызванных свободными радикалами. В то же время ген IL-10 кодирует цитокин, регулирующий иммунную систему и воспаление.

Проведение сравнительного анализа распределения частоты встречаемости генотипов SOD2 Ala16Val (rs4880) и IL-1082 G/A (rs1800896) среди пациентов с ДПН на фоне СД 1-го типа и практически здоровых людей может помочь понять, как генетические варианты этих генов связаны с риском развития ДПН у пациентов с СД 1-го типа.

Цель – изучить ассоциации полиморфных маркеров генов-кандидатов SOD2 Ala16Val (rs4880) и IL-1082 G/A (rs1800896) у больных ДПН на фоне СД 1-го типа.

Материал и методы

Проанализирована частота встречаемости аллелей и генотипов SOD2 Ala16Val (rs4880) и IL-1082 G/A (rs1800896) у пациентов основной (ДПН на фоне СД 1-го типа) и контрольной групп (практически здоровые лица). Исследована ассоциация полиморфных маркеров данных генов с развитием ДПН при СД 1-го типа в узбекской популяции (Бухара). Генетические анализы выполнены у 74 пациентов, находившихся на стационарном лечении в эндокринологическом диспансере Бухарской области. Для анализа распределения частоты встречаемости генотипов и аллелей генов определяли размер выборок пациентов основной и контрольной групп. Материалом для выделения ДНК служила венозная кровь из локтевой вены объемом 3–5 мл (для забора крови использовали вакуотайнеры Beckton-Dickinson) с антикоагулянтом/консервантом 15%-ным трикалиевым EDTA (ethanedianin-tetraacetic acid). Геномную ДНК получали двухэтапным методом лизиса клеток крови. Выполнены генотипирование для определения генотипов SOD2 Ala16Val (rs4880)

и IL-1082 G/A (rs1800896) методом ПЦР и последующее секвенирование. Распределение генотипов в исследуемых полиморфных локусах изучали с помощью логистического регрессионного анализа и проверки на соответствие равновесию Харди – Вайнберга на основании точного теста Фишера. Учитывали соответствие пациентов исследуемых групп по полу и возрасту. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Выполнен сравнительный анализ аллельного распределения гена SOD2 Ala16Val (rs4880) у пациентов основной (ДПН и СД 1-го типа) и контрольной групп (табл. 2). При оценке аллельного распределения гена SOD2 Ala16Val (rs4880) у больных основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы выявлены статистически значимые различия ($p = 0,002$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона $\geq 9,933$). Эти данные свидетельствуют об отчетливой ассоциации между наличием данных аллельных вариантов и развитием ДПН в исследуемой выборке (рис. 1).

В контрольной группе относительный риск наличия аллеля Val был ниже, чем в основной. Различия в показателе OR были статистически значимыми (отношение шансов 0,455; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,278–0,745). Это указывает на значительное различие в распределении аллелей между двумя группами (рис. 1).

Аллельное распределение гена SOD2 Ala16Val (rs4880) может рассматриваться как перспективное направление при комплексном изучении развития

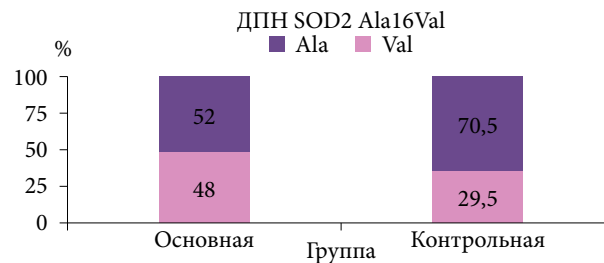


Рис. 1. Сравнительный анализ аллельного распределения гена SOD2 Ala16Val (rs4880)

Таблица 1. Сравнительный анализ аллельного распределения гена SOD2 Ala16Val (rs4880) и гена IL-1082 G/A (rs1800896) у пациентов основной (ДПН и СД 1-го типа) и контрольной групп

| Показатель | Категории | Группа | | p/χ ² |
|-------------------------|-----------|-------------------|----------------------|------------------|
| | | основная (n = 74) | контрольная (n = 66) | |
| SOD2Ala16Val (rs4880) | Ala | 77 (52,0%) | 93 (70,5%) | 0,002*/9,933 |
| | Val | 71 (48,0%) | 39 (29,5%) | |
| IL-1082 G/A (rs1800896) | G | 85 (57,4) | 85 (64,4) | 0,234/1,418 |
| | A | 63 (42,6) | 47 (35,6) | |

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



ДПН у пациентов с СД. Такой анализ призван помочь в понимании генетических факторов, влияющих на развитие осложнений при СД. Результаты исследования могут быть полезны для разработки новых подходов к лечению и профилактике ДПН.

Затем был проведен сравнительный анализ распределения аллелей гена IL-10-1082 G/A (rs1800896) у пациентов обеих групп. При сравнении распределения аллелей гена IL-10-1082 G/A (rs1800896) между пациентами основной и контрольной групп не обнаружено статистически значимых различий ($p = 0,234$) (табл. 1, рис. 2).

Частота встречаемости G-аллеля в основной группе составила 57,4%, в контрольной – 64,4%. Однако различия в показателях OR не достигли статистической значимости. Статистически значимого различия в частоте встречаемости G-аллеля между группами не установлено. Вероятно, нет оснований полагать, что наличие или отсутствие этого аллеля связано с изучаемым заболеванием.

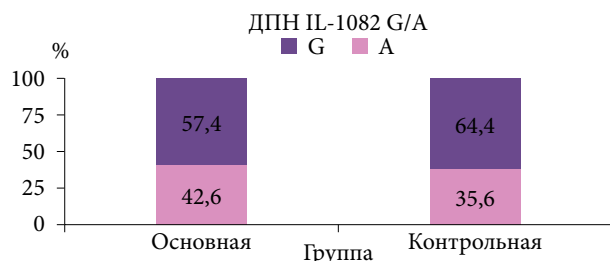


Рис. 2. Сравнительный анализ аллельного распределения гена IL-1082 G/A (rs1800896)

Таблица 2. Частота встречаемости генотипов SOD2 Ala16Val (rs4880) и IL-1082 G/A (rs1800896). Описательная статистика категориальных переменных

| Показатели | Категории | Абс. (%) | 95% ДИ |
|-------------------------|-------------|-----------|-----------|
| Группа | основная | 74 (52,9) | 44,2–61,3 |
| | контрольная | 66 (47,1) | 38,7–55,8 |
| SOD2 Ala16Val (rs4880) | Ala/Ala | 54 (38,6) | 30,5–47,2 |
| | Ala/Val | 62 (44,3) | 35,9–52,9 |
| | Val/Val | 24 (17,1) | 11,3–24,4 |
| Группа | основная | 74 (52,9) | 44,2–61,3 |
| | контрольная | 66 (47,1) | 38,7–55,8 |
| IL-1082 G/A (rs1800896) | G/G | 50 (35,7) | 27,8–44,2 |
| | G/A | 70 (50,0) | 41,4–58,6 |
| | A/A | 20 (14,3) | 8,9–21,2 |

Таблица 3. Анализ распределения частоты встречаемости генотипов гена SOD2 Ala16Val (rs4880) и гена IL-10-1082 G/A (rs1800896)

| Показатель | Генотип | Группа | | 95% ДИ | χ^2 (p) |
|-------------------------|---------|-------------------|----------------------|--------|------------------|
| | | основная (n = 74) | контрольная (n = 66) | | |
| SOD2Ala16Val (rs4880) | Ala/Ala | 21 (28,4%) | 33 (50,0%) | 0,396 | 6,883 (0,008701) |
| | Ala/Val | 35 (47,3%) | 27 (40,9%) | 1,296 | 0,577 (0,447491) |
| | Val/Val | 18 (24,3%) | 6 (9,1%) | 3,214 | 5,699 (0,016971) |
| IL-1082 G/A (rs1800896) | G/G | 24 (32,4%) | 26 (39,4%) | 0,738 | 0,736 (0,390825) |
| | G/A | 37 (50,0%) | 33 (50,0%) | 1,0 | 0 |
| | A/A | 13 (17,6%) | 7 (10,6%) | 1,796 | 1,381 (0,239982) |

Сравнительный анализ распределения частоты встречаемости генотипов SOD2 Ala16Val (rs4880) и IL-1082 G/A (rs1800896) среди пациентов обеих групп представлен в табл. 2, частота встречаемости анализируемых генотипов генотипов гена супероксиддисмутазы 2 – в табл. 3. При сравнительном анализе распределения частоты встречаемости генотипов гена SOD2 Ala16Val (rs4880) в группах статистически значимые различия в частоте встречаемости генотипа Val/Val не установлены ($p = 0,017$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона $\geq 5,699$). В то же время генотип Ala/Ala гена SOD2 Ala16Val (rs4880) в контрольной группе наблюдался чаще, чем в основной ($p = 0,008$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона $\geq 6,883$) (рис. 3).

Кроме того, выполнен сравнительный анализ распределения частоты встречаемости генотипов гена IL-10-1082 G/A (rs1800896) в группах. При сравнении распределения частоты встречаемости генотипов гена IL-10-1082 G/A (rs1800896) значимые различия в группах не выявлены (табл. 3, рис. 4).

На основании полученных данных можно сделать вывод, что в исследуемой выборке больных ДПН значимыми предрасполагающими маркерами были аллель Val и гомозиготный генотип Val/Val гена SOD2 Ala16Val (rs4880).

Обсуждение

В ходе исследования мы провели сравнительный анализ частоты встречаемости аллельных вариантов и генотипов полиморфных маркеров SOD2 Ala16Val



(rs4880) и IL-10-1082 G/A (rs1800896) у больных ДПН на фоне СД 1-го типа и пациентов контрольной группы. Как показали результаты, среди изученных полиморфных маркеров в данной выборке генотип Val/Val SOD2 Ala16Val (rs4880) служил отчетливым маркером предрасположенности к развитию ДПН, поскольку именно данный генотип был значимым при сравнении пациентов исследуемых групп.

Заключение

На основании полученных результатов можно сделать вывод о высокой вероятности ассоциации данного полиморфизма с развитием исследуемых патологий. В связи с выявлением таких ассоциаций между частотой встречаемости описанных вариантов гена SOD2 Ala16Val (rs4880) и ДПН необходимо дальнейшее комплексное изучение генов, кодирующих супероксиддисмутазу. Возможно, это окажется полезным для разработки новых направлений в диагностике, профилактике и персонализации лечения данного тяжелого мультисистемного заболевания [13–15].

Ранее основное внимание в аспекте генетических исследований уделялось моногенным заболеваниям, наследуемым по закону Менделя, в том числе и нашим коллективом [16]. Сегодня все больше работ посвящено изучению патогенеза и диагностике заболеваний с полигенным наследованием [17], фармакологическим и нефармакологическим методам помощи пациентам, что наглядно прослеживается на примере ДПН [18].

Генетически ассоциированные осложнения СД вызывают интерес у мировых исследователей. Так, в последних публикациях малайзийские авторы рассматривали мутации в генах SOD2 и IL-10 [19]. Ранее было показано, что SOD2 защищает нейроны от повреждения в клеточных культурах и на животных моделях диабетической невропатии [20]. В России рабо-

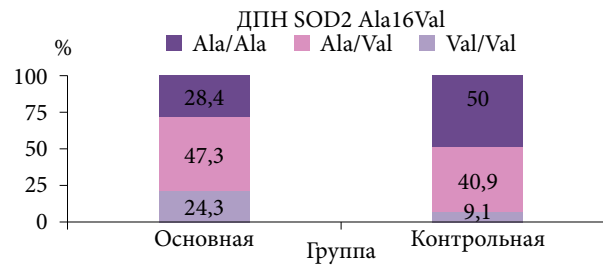


Рис. 3. Сравнительный анализ распределения частоты встречаемости генотипов гена SOD2 Ala16Val (rs4880)

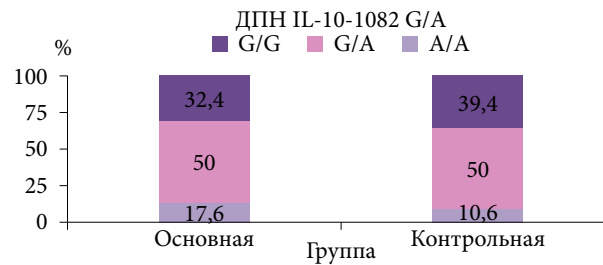


Рис. 4. Сравнительный анализ распределения частоты встречаемости генотипов гена IL-10-1082 G/A (rs1800896)

ты в этом направлении ведутся более 20 лет [21, 22]. Описаны предрасполагающие к ДПН генетические факторы у пациентов с СД 1-го типа, включая полиморфизмы в генах SOD2 и SOD3.

Таким образом, в современном мире повышается роль оценки и интерпретации индивидуальных генетических особенностей, включая поиск генетических маркеров для прогнозирования, профилактики и персонализации подходов к ведению пациентов с тяжелыми инкурабельными заболеваниями. В частности, представляет интерес сравнение различных популяций. Представленные данные по узбекской популяции заслуживают дальнейшего изучения и обсуждения. *

Литература

1. Алимханов О.О., Камалов Т.Т. Сравнительная характеристика показателей электроннойромиографии у пациентов с синдромом диабетической стопы. Центрально-Азиатский эндокринологический журнал. 2020; 1 (3): 62.
2. Алтынбеков М.А., Алимбекова Л.Т. Медикаментозная терапия болевого синдрома у пациентов с диабетической полинейропатией (обзор литературных данных). Теория и практика современной науки. 2018; 1 (31): 713–715.
3. Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н., Строков И.А. Типичные и атипичные формы диабетических полиневропатий. Эффективная фармакотерапия. 2018; 11 (2): 16–23.
4. Бирюкова Е.В., Соловьева И.В. Коморбидный пациент с диабетической полинейропатией и сопутствующей цереброваскулярной болезнью: терапевтические подходы. Справочник поликлинического врача. 2019; 2: 22–27.
5. Бородулина И.В., Рачин А.П. Патогенетические подходы к терапии нейропатической боли у пациента с сочетанной патологией. Описание клинического случая. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 3 (11-1): 13–18.
6. Верткин А.Л., Кнорринг Г.Ю., Магомедова А.Ю. и др. Сахарный диабет и диабетическая невропатия – всемирная эпидемия. Поликлиника. 2018; 1-1: 38–42.
7. Власенко М.В., Паламарчук А.В., Шкаровский С.В. Применение Нуклео ЦМФ Форте в комплексном лечении диабетической полинейропатии. Международный эндокринологический журнал. 2019; 15 (5): 386–390.
8. Воробьева О.В. Диабетическая автономная (вегетативная) полиневропатия: фокус на кардиальные симптомы. Нервные болезни. 2018; 3: 56–62.
9. Ганина А.М., Аскарлов М.Б. Применение мезенхимальных стволовых клеток при лечении сахарного диабета 1 типа и его осложнений. Universum: медицина и фармакология. 2022; (87): 4–6.



10. Зеленина Т.А., Салухов В.В., Волкова Е.А. и др. Возможности ранней диагностики диабетической кардиоваскулярной нейропатии методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019; 18 (2): 49–57.
11. Зиллов А.В. Варианты диабетической автономной полинейропатии: возможные пути коррекции. Доктор.ру. 2021; 20 (2): 60–66.
12. Эргашбаева Л.Р., Ахмадеева Л.Р. Фронтально-темпоральная деменция и биохимические маркеры. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (45): 8–12.
13. Коценко Ю.И., Бубликова А.М., Максименко О.Л. Алгоритм ранней диагностики диабетических полинейропатий. Редакционная коллегия. 2021; 169.
14. Краснова С.А. Ранняя диагностика диабетической нейропатии нижних конечностей. Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. 2021; 33 (3): 16–19.
15. Головачева В.А., Строков И.А. Диабетическая полинейропатия: диагностика, профилактика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020; 12 (4): 113–118.
16. Магжанов Р.В., Ахмадеева Л.Р., Хуснутдинова Э.К. Клинико-генетический анализ дистрофической миотонии в Республике Башкортостан. Неврологический вестник. 1997; 29 (1–2): 78–80.
17. Amara F, Hafez S, Orabi A., et al. Review of diabetic polyneuropathy: pathogenesis, diagnosis and management according to the consensus of Egyptian experts. Curr. Diabet. Rev. 2019; 15 (4): 340–345.
18. Alexiou P, Kottaras A, Lytras D., et al. A review of the effect of therapeutic exercise on polyneuropathy in patients with diabetes. Int. J. Orthop. Sci. 2021; 7 (2): 491–498.
19. Wong Y.H., Wong S.H., Wong X.T., et al. Genetic associated complications of type 2 diabetes mellitus. Panminerva Med. 2022; 64 (2): 274–288.
20. Vincent A.M., Russell J.W., Sullivan K.A., et al. SOD2 protects neurons from injury in cell culture and animal models of diabetic neuropathy. Exp. Neurol. 2007; 208 (2): 216–227.
21. Strokov I.A., Bursa T.R., Drepa O.I., et al. Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based case-control study. Acta Diabetol. 2003; 40 Suppl 2: S375–S379.
22. Зотова Е.В., Чистяков Д.А., Савостьянов К.В. и др. Ассоциация полиморфных маркеров ALA(-9)VAL гена SOD2 и ARG213GLY гена SOD3 с диабетической полинейропатией у больных сахарным диабетом типа 1. Молекулярная биология. 2003; 37 (3): 404–408.

Genetic Factors in the Development of Diabetic Polyneuropathy in Type 1 Diabetes Mellitus

Sh.B. Akhrorova¹, L.R. Akhmadeeva, PhD, Prof.², M.R. Ruzibakieva, PhD³, E.N. Akhmadeeva, PhD, Prof.², M.M. Mukhsinov¹

¹ Bukhara State Medical University

² Bashkir State Medical University

³ Institute of Human Immunology and Genetics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan

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

Genetic associations in diabetes mellitus (DM) and its complications, including diabetic polyneuropathy (DPN) are a relevant and widely discussed topic in the world due to the prospects of using DNA analysis to personalize care programs for such patients. The superoxide dismutase 2 (SOD2) and interleukin 10 (IL-10) genes are of interest as possible candidate genes for studying clinical genetic comparisons in various diseases, including DPN, and have been previously studied in various populations.

Purpose of this work is to study the association of polymorphic markers of candidate genes SOD2 Ala16Val (rs4880) and IL-1082 G/A (rs1800896) in patients with DPN in type 1 diabetes patients in the Uzbek population.

Material and methods. Genetic tests were carried out on 74 patients undergoing inpatient treatment at the endocrinology clinic in the Bukhara region. We analyzed the frequency of occurrence of alleles and genotypes of SOD2 Ala16Val (rs4880) and IL-1082 G/A (rs1800896) in patients with DPN in type 1 diabetes in comparison with practically healthy individuals in the Uzbek population.

Results. The study showed that among the studied polymorphic markers, in this sample the Val/Val SOD2 Ala16Val (rs4880) genotype can serve as a marker of susceptibility to the development of DPN, since this particular genotype was significant when comparing the group of patients with DPN with indicators of healthy population controls.

Conclusion. Since we identified the associations between variants of the SOD2 gene Ala16Val (rs4880) and DPN in this study, further comprehensive analyses of the genes encoding superoxide dismutase are necessary to develop new approaches to the diagnosis, prevention and personalized treatment of this disease.

Keywords: diabetic polyneuropathy, diabetes mellitus type I, DNA analysis, superoxide dismutase

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 Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

² Башкирский государственный медицинский университет

³ Академия наук Республики Башкортостан

⁴ Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

Клинические и параклинические характеристики при остром геморрагическом инсульте, связанные с ранней госпитальной летальностью

Д.И. Бакаева¹, Э.М. Мамытова, д.м.н.¹, Л.Р. Ахмадеева, д.м.н., проф.^{2,3},
Х. Мусаева¹, Э.К. Жолдошев¹, М.О. Исрофилов, к.м.н.⁴

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

Для цитирования: Бакаева Д.И., Мамытова Э.М., Ахмадеева Л.Р. и др. Клинические и параклинические характеристики при остром геморрагическом инсульте, связанные с ранней госпитальной летальностью. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (14): 22–29.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-14-22-29

Данные о предикторах ранней госпитальной летальности геморрагического инсульта в странах с низким доходом населения, таких как Кыргызская Республика, ограничены.

Цель – ретроспективно проанализировать потенциальные предикторы раннего летального исхода у пациентов с острым геморрагическим инсультом в стационаре.

Материал и методы. Выполнено ретроспективное исследование по типу «случай – контроль». В анализ вошли истории болезни 71 взрослого пациента с диагнозом «геморрагический инсульт», госпитализированного в инсультное отделение крупного многопрофильного стационара Бишкека (Национальный госпиталь при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики) с января по июнь 2021 г. Все пациенты были разделены на две группы – первую (выжившие) и вторую (умершие).

Результаты. Средний возраст пациентов во второй группе составил $59,8 \pm 15,5$ года, лиц мужского пола насчитывалось 44,8%. Наиболее значимыми предикторами, ассоциированными с ранним летальным исходом (по сравнению с показателями в первой группе), были изначальная тяжесть инсульта из-за выраженных нарушений сознания (кома) (66 и 5,7% соответственно; $p < 0,001$), нарушения функционирования жизненно важных органов (гипоксемия – 62 и 11,4%; $p < 0,001$; тахикардия – 51 и 14,3%; $p < 0,006$), необходимость в искусственной вентиляции легких и катетеризации мочевого пузыря (100 и 0%; $p < 0,001$), согласно данным нейровизуализационного исследования, угрожающий отек мозга с признаками вклинения (50 и 20%; $p < 0,006$) и экспансией гематомы в желудочковую систему (60 и 20%; $p < 0,006$), нарушение углеводного обмена (гипергликемия) (65 и 16,7%; $p < 0,001$) и терморегуляции (гипертермия) (55 и 2,9%; $p < 0,001$), нарушение функционирования почек (нефротический синдром, гиперкреатинемия) (65 и 16,7% соответственно; $p < 0,001$).

Заключение. При госпитализации пациенты второй группы отличались от пациентов первой группы тем, что неблагоприятному исходу способствовали тяжелое исходное состояние, сочетание внутримозгового и внутрижелудочкового кровоизлияния, нарастающий отек мозга с явлениями компрессии и дислокации, мультиорганная недостаточность.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, предикторы, ранняя госпитальная летальность, осложнения



Введение

Тенденция к увеличению бремени неинфекционных хронических заболеваний, включая инсульт, в развивающихся странах вызывает большую озабоченность [1]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2030 г. 80% всех инсультов случится у людей, проживающих в странах с низким и средним уровнем дохода, – 7,9% смертей в структуре общей смертности [2].

Среди причин смертности в Кыргызской Республике болезни системы кровообращения находятся на первом месте [3]. Заболеваемость инсультом, по данным регистра мозгового инсульта г. Бишкек, составляет 2,6–2,67 случая на 1000 населения, смертность – 1,17, госпитальная летальность – 14,3%, летальность на дому – 51,3% [3].

Заболеваемость ишемическим инсультом составляет 1,87 на 1000 населения (мужчины – 1,64, женщины – 2,06), тогда как геморрагическим инсультом (ГИ) – 0,54 на 1000 населения. По сравнению с ишемическим инсультом процент смертности от ГИ выше [4]. В Кыргызстане он составляет 54,4% [3].

При сравнении данных за 2007–2011 и 2017–2018 гг. отмечается положительная динамика показателей заболеваемости, смертности и госпитальной летальности. Согласно данным мозгового регистра г. Бишкек [3, 5], в 2007–2011 и 2017–2018 гг. имела место следующая эпидемиологическая картина. Показатели заболеваемости и смертности от инсульта остались на прежнем уровне. Тем не менее доля умерших в стационаре снизилась почти вдвое – с 25,7 до 14,3%. Это свидетельствует о том, что, во-первых, в Кыргызской Республике меры первичной и вторичной профилактики недостаточны. Во-вторых, число тяжелых форм инсульта, приводящих к смерти (в основном за счет геморрагического инсульта), по-прежнему велико и плохо поддается контролю. В-третьих, уровень госпитальной помощи инсультным больным улучшается, несмотря на то, что не введены повсеместно в государственные больницы современные методы лечения инсульта, включая малоинвазивные и эндоскопические, а реабилитация недоступна значительной части пациентов.

Следовательно, в ближайшее время возрастающее бремя инсульта в регионе будет ресурсозатратным для перегруженной организации системы здравоохранения. В развивающихся странах, таких как Кыргызстан, ресурсов для лечения и реабилитации пациентов после инсульта недостаточно, особенно в медицинских учреждениях первичного и вторичного звена здравоохранения [3]. Между тем эксперты ВОЗ подчеркивают важность разработки надежных национальных стратегий по контролю и мониторингу заболеваемости и исходов инсульта, прежде всего в развивающихся странах [6, 7].

Цель – ретроспективно проанализировать клинико-анамнестические, лабораторно-инструментальные данные и последующие события, имевшие место на госпитальном этапе у больных ГИ, и их влияние на исход заболевания.

Материал и методы

Выполнено ретроспективное исследование по типу «случай – контроль» медицинских записей (историй болезни) инсультного отделения в период с января по июнь 2021 г. для анализа предикторов ранней госпитальной летальности среди пациентов с геморрагическим инсультом в больнице третичного уровня Бишкека (Национальный госпиталь (НГ) при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики). Больница представляет собой крупное (республиканского масштаба) лечебно-профилактическое учреждение третичного уровня, расположенное в столице Кыргызстана. Она принимает пациентов из всех регионов страны и предоставляет им медицинскую помощь по всем нозологиям. В большинстве случаев лечение покрывается страховкой обязательного медицинского страхования населения согласно программе госгарантий.

Были проанализированы истории болезни выживших (первая группа) и умерших (вторая группа), госпитализированных в НГ по линии скорой помощи, при самообращении либо переводе из учреждений вторичного уровня республики в течение 24 часов после появления симптомов ГИ, соответствовавших определению ВОЗ (быстро развивающиеся клинические признаки очагового или глобального нарушения функционирования мозга, продолжающиеся более 24 часов или до смерти, в отсутствие какой-либо другой несосудистой причины, лежащей в основе их появления [8], что подтверждено результатами нейровизуализационного исследования).

Критерии включения в исследование:

- нахождение в отделении на лечении по поводу ГИ или смерть в стационаре, причиной которой прямо или вследствие развития осложнений стал ГИ;
- случаи ГИ, подтвержденные результатами нейровизуализационного исследования мозга;
- возраст ≥ 18 лет;
- первый или повторный инсульт;
- отсутствие других тяжелых патологий или их осложнений, которые могли стать причиной смерти.

Критерии исключения:

- смерть в течение 24 часов в стационаре до того, как была проведена нейровизуализация;
- ишемический инсульт, в том числе с геморрагической трансформацией;
- кровоизлияние в опухоль мозга;
- кровоизлияние вследствие черепно-мозговой травмы;
- смерть в стационаре, причиной которой были (прямо или вследствие развития осложнений) другие тяжелые заболевания;
- возраст младше 18 лет.

Были собраны социальные, демографические, а также клинические характеристики, в том числе уровень артериального давления (АД) и частота сердечных сокращений, данные социального и семейного анамнеза, информация о тяжести инсульта, функциональной способности до инсульта. Оценивались тяжесть состояния по функционированию жизненно

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с диагнозом геморрагического инсульта**

| Показатель | Первая группа (выжившие; n = 35) | Вторая группа (умершие; n = 36) | p |
|---------------------------|----------------------------------|---------------------------------|------|
| Пол (муж/жен), абс. (%) | 14/21 (21/60) | 16/20 (44,4/55,5) | 0,69 |
| Возраст, лет | 58,7 ± 12,9 58 (34–85) | 58,8 ± 15,5 64 (31–86) | 0,60 |
| САК, абс. (%) | 4 (11,4) | 1 (3,4) | 0,04 |
| САК + ВМК, абс. (%) | 1 (2,9) | 2 (6,9) | |
| САК + ВИ, абс. (%) | 1 (2,9) | 0 | |
| САК + ВЖК, абс. (%) | 3 (10,3) | 3 (8,5) | |
| САК + ВМК + ВЖК, абс. (%) | 5 (14,3) | 2 (6,9) | |
| ВМК, абс. (%) | 13 (37,1) | 4 (10,3) | |
| ВМК + ВЖК, абс. (%) | 7 (20) | 21 (58,6) | |
| ВЖК, абс. (%) | 1 (2,9) | 1 (3,4) | |

Примечание. САК – субарахноидальное кровоизлияние. ВМК – внутримозговое кровоизлияние. ВИ – вторичная ишемия. ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние.

Таблица 2. Распределение больных с диагнозом геморрагического инсульта по возрастным группам (классификация ВОЗ)

| Возраст | Первая группа (выжившие; n = 35), абс. (%) | Вторая группа (умершие; n = 36), абс. (%) | p |
|------------------------|--|---|------|
| Молодой (18–44 лет) | 6 (17,1) | 9 (24,1) | 0,66 |
| Средний (45–59 лет) | 12 (34,3) | 7 (20,7) | |
| Пожилой (60–74 года) | 13 (37,1) | 15 (41,4) | |
| Старческий (75–90 лет) | 4 (11,4) | 5 (13,8) | |

Таблица 3. Факторы риска цереброваскулярных заболеваний и сопутствующие заболевания

| Фактор риска | Первая группа (выжившие; n = 35), абс. (%) | Вторая группа (умершие; n = 36), абс. (%) | p |
|--|--|---|------|
| Гипертония | 33 (94,3) | 31 (86,2) | 0,27 |
| Индекс массы тела | 23 (65,7) | 22 (62,1) | 0,76 |
| Ранее перенесенный инсульт (ишемический или геморрагический) | 0 | 2 (6,9) 4 (10,3) | |
| Коронарная болезнь сердца | 32 (91,4) | 31 (86,2) | 0,50 |
| Сахарный диабет | 2 (5,7) | 10 (27,6) | 0,01 |
| Хронические заболевания почек | 14 (40) | 9 (24,1) | 0,17 |
| Пневмония | 5 (14,3) | 5 (13,8) | 0,95 |

Таблица 4. Уровни и градации АД, согласно классификации АНА-2017, при госпитализации

| Показатель | Первая группа (выжившие; n = 35) | Вторая группа (умершие; n = 36) | p |
|-----------------|----------------------------------|---------------------------------|---------|
| САД, мм рт. ст. | 165,1 ± 27,7 170 (130–220) | 161,3 ± 26,2 165 (110–220) | ≤ 0,61 |
| ДАД, мм рт. ст. | 98 ± 17,2 100 (30–130) | 85,8 ± 15,6 90 (10–100) | ≤ 0,001 |
| 120/80 | 1 (2,9%) | 0 (0,0%) | ≤ 0,001 |
| 120/129 | 1 (2,9%) | 4 (10,3%) | |
| 130–139/80–89 | 1 (2,9%) | 2 (6,9%) | |
| 140–159/90–99 | 1 (2,9%) | 15 (41,4%) | |
| ≥160/≥100 | 31 (88,6%) | 15 (41,4%) | |

важных органов [9] и неврологический статус, показатели по шкале комы Глазго (ШКГ). Компьютерная или магнитно-резонансная томография выполнялись всем пациентам в течение первых 24 часов с момента развития симптомов. Типы ГИ были дифференцированы либо как внутримозговое кровоизлияние (ВМК), либо как субарахноидальное. Лечение проводилось по общепринятым международным стандартам ведения больных ГИ.

Осуществлена статистическая обработка данных. Достоверность различий показателей определяли исходя из параметрического t-критерия Стьюдента. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Статистический анализ данных проводили с помощью программы SPSS 23.

Результаты

Ретроспективно проанализирована 71 история болезни пациентов с окончательным диагнозом ГИ (отделение ангионеврологии НГ), госпитализированных с января по июнь 2021 г. Клинико-демографическая характеристика выживших и умерших на момент первичного осмотра представлена в табл. 1 и 2. Как видим, исследуемые группы репрезентативны.

Основные клинико-демографические показатели выживших и умерших были схожими, цифровые значения статистически не отличались.

Средний возраст в группе умерших (16 (55,2%) женщин) составил $59,8 \pm 15,5$ года.

Гипертония, коронарная болезнь сердца и избыточная масса тела были наиболее распространенными факторами риска инсульта как среди умерших, так и среди выживших. Реже встречались хронические заболевания почек и легких. Статистически достоверной разницы между исследуемыми группами по данным факторам риска не отмечалось (табл. 3). Между тем выявлена статистически достоверная разница между частотой встречаемости сахарного диабета (СД) среди умерших и выживших. Сахарный диабет 2-го типа ассоциировался с летальным исходом у 10 (27,6%) пациентов ($p \leq 0,01$). Среди выживших СД имел место только в 2 (5,7%) случаях.

Необходимо отметить различия между двумя группами пациентов в отношении повышения уровня АД, разницы между уровнями систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) на момент поступления в отделение (табл. 4). Так, при сравнении уровней САД и ДАД между группами установлено, что у пациентов второй группы при госпитализации фиксировались достоверно более низкие цифры диастолического АД – $85,8 \pm 15,6$ мм рт. ст. ($p \leq 0,001$). Во второй группе по сравнению с первой отмечался большой разброс градаций АД согласно классификации АНА-2017 (Американская ассоциация кардиологов). Если у большинства пациентов первой группы (31 (88,6%)) при госпитализации наблюдались высокие показатели АД, а именно $\geq 160/\geq 100$ мм рт. ст., то у пациентов второй группы – относительно невысокие ($p \leq 0,001$).



У пациентов с ГИ второй группы (табл. 5) на момент поступления в отделение отсутствовали жалобы из-за нарушенного сознания – 31 (86,2%) случаев. В 5 (13,8%) случаях пациенты жаловались только на головную боль. У пациентов первой группы зафиксированы жалобы иного характера: нарушение речи, слабость в конечностях, тошнота и/или рвота либо их сочетание – 27 (77,1%) случаев. В 8 (22,9%) случаях отсутствие жалоб объяснялось выраженной общемозговой симптоматикой ($p \leq 0,001$).

Гиперергическая реакция в виде лихорадки в дебюте заболевания наблюдалась у 20 (55,2%) пациентов второй группы, у 15 (41,4%) из них температура достигала субфебрильных цифр (до 38 °С), а у 5 (13,8%) – фебрильных. Нормальная температура тела отмечалась у 16 (44,8%) больных. В то же время в первой группе температура достигла субфебрильных значений только у 1 (2,9%) пациента. В 34 (97,1%) случаях дебют заболевания происходил на фоне нормальной температуры тела. Зарегистрирована статистически достоверная разница между группами по данному показателю (табл. 6).

Функции жизненно важных органов были значимо нарушены у пациентов с ГИ, степень их отклонения достоверно отличалась от степени нарушений в группе выживших. Такие симптомы дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, как тахипноэ, гипоксемия и тахикардия, во второй группе встречались в три-четыре раза чаще, чем в первой (табл. 7).

В неврологическом статусе пациентов обеих групп наблюдались четыре вида симптомокомплексов: общемозговой, очаговый, менингеальный и вторичный стволовой. Установлена статистически достоверная межгрупповая разница в частоте развития неврологических симптомов. У пациентов второй группы достоверно чаще выявлялась грубая неврологическая симптоматика, которая в 21 (58,6%) случае проявлялась сочетанием общемозговых, очаговых, менингеальных симптомов, иногда стволовыми симптомами. В первой группе сочетанная симптоматика имела место лишь у 6 (17,1%) пациентов. Что касается особенностей неврологической картины у выживших, наиболее часто у них сочетались либо общемозговые и фокальные симптомы – 11 (31,4%) случаев, либо общемозговые и менингеальные симптомы – 12 (34,6%) случаев. Изолированные неврологические синдромы регистрировались значительно реже (табл. 8).

Первое место в клинической картине ГИ в нашей выборке занимала общемозговая симптоматика в виде нарушения сознания, причем во второй группе отмечалась статистически достоверная разница в глубине его нарушения. Так, у 29 (79,3%) пациентов этой группы имело место грубое угнетение сознания до степени сопора или комы, тогда как у 29 (82,9%) пациентов первой группы сознание либо не нарушалось, либо нарушалось до степени оглушения с учетом баллов по ШКГ (табл. 9). Этот показатель крайне информативен в аспекте прогнозирования клинического исхода. Один из важных показателей тяжести состояния и нарушения сознания – потребность в применении

урологического катетера. Он был установлен 36 (100%) пациентам второй группы и 11 (31,4%) – первой ($\leq 0,001$).

Еще более грозным показателем тяжести инсульта является необходимость в искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В ИВЛ нуждались 27 (75,8%) пациентов второй группы, при этом сроки подключения

Таблица 5. Характер жалоб при госпитализации, абс. (%)

| Жалобы | Первая группа (выжившие; n = 35) | Вторая группа (умершие; n = 36) | p |
|---|----------------------------------|---------------------------------|--------------|
| Отсутствие жалоб | 8 (22,9) | 31 (86,2) | $\leq 0,001$ |
| Нарушение речи или ее полное отсутствие | 3 (8,6) | 0 | |
| Головная боль | 11 (31,4) | 5 (13,8) | |
| Слабость в конечностях | 3 (8,6) | 0 | |
| Головная боль + слабость в конечностях | 6 (17,1) | 0 | |
| Рвота и/или тошнота | 2 (5,7) | 0 | |
| Дизартрия | 2 (5,7) | 0 | |

Таблица 6. Количество пациентов с лихорадкой при госпитализации, абс. (%)

| Температура тела | Первая группа (выжившие; n = 35) | Вторая группа (умершие; n = 36) | p |
|------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------|
| Нормальная | 34 (97,1) | 16 (44,8) | $\leq 0,001$ |
| Субфебрильная | 1 (2,9) | 15 (41,4) | |
| Фебрильная | 0 (0,0) | 5 (13,8) | |

Таблица 7. Функции жизненно важных органов, абс. (%)

| Показатель | Первая группа (выжившие; n = 35) | Вторая группа (умершие; n = 36) | p |
|------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------|
| Тахипноэ | 2 (5,7) | 9 (24,1) | $\leq 0,05$ |
| Гипоксемия | 4 (11,4) | 22 (62,1) | $\leq 0,001$ |
| Тахикардия | 5 (14,3) | 18 (51,7) | $\leq 0,006$ |

Таблица 8. Особенности неврологических нарушений, абс. (%)

| Неврологические симптомы | Первая группа (выжившие; n = 35) | Вторая группа (умершие; n = 36) | p |
|--|----------------------------------|---------------------------------|--------------|
| Изолированные фокальные | 3 (6,6) | 0 (0,0) | $\leq 0,001$ |
| Общемозговые | 2 (5,7) | 1 (3,4) | |
| Менингеальные | 1 (2,9) | 1 (3,4) | |
| Общемозговые + фокальные | 11 (31,4) | 10 (27,6) | |
| Фокальные + общемозговые + менингеальные + стволовые | 6 (17,1) | 21 (58,6) | |
| Общемозговые + менингеальные | 12 (34,6) | 2 (6,9) | |

Таблица 9. Степень угнетения сознания при первичном осмотре в отделении, абс. (%)

| Степень угнетения сознания по шкале комы Глазго | Первая группа (выжившие; n = 35) | Вторая группа (умершие; n = 36) | p |
|---|----------------------------------|---------------------------------|--------------|
| Ясное сознание (15 баллов) | 10 (28,6) | 1 (3,4) | $\leq 0,001$ |
| Оглушение (13–14 баллов) | 19 (54,3) | 6 (17,2) | |
| Сопор (9–12 баллов) | 4 (11,4) | 8 (20,7) | |
| Кома 1 (7–8 баллов) | 2 (5,7) | 11 (31) | |
| Кома 2 (5–6 баллов) | 0 (0,0) | 10 (27,6) | |



Таблица 10. Необходимость в подключении к аппарату ИВЛ, абс. (%)

| Сроки установки аппарата ИВЛ | Первая группа (выжившие; n = 35) | Вторая группа (умершие; n = 36) | p |
|------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------|
| Не использовалась ИВЛ | 35 (100,0) | 9 (24,1) | ≤ 0,001 |
| В день поступления | 0 (0,0) | 12 (34,5) | |
| В первые 3 дня | 0 (0,0) | 9 (24,1) | |
| Первые 3–7 дней | 0 (0,0) | 5 (13,8) | |
| Спустя 7 дней | 0 (0,0) | 1 (3,4) | |

Таблица 11. Церебральные и экстрацеребральные осложнения, абс. (%)

| Осложнения | Первая группа (выжившие; n = 35) | Вторая группа (умершие; n = 36) | p |
|--|----------------------------------|---------------------------------|---------|
| Церебральный отек | 2 (5,7) | 11 (31,0) | ≤ 0,001 |
| Сочетание экстрацеребральных осложнений (септические, сердечно-сосудистые и поражение почек) | 2 (5,7) | 10 (27,6) | |
| Отсутствие осложнения | 17 (48,6) | 0 (0,0) | |
| Вторичная ишемия мозга | 3 (8,6) | 0 (0,0) | |
| Внутрижелудочковое кровоизлияние | 10 (28,6) | 15 (41,4) | |

Таблица 12. Степень тяжести состояния по шкале Ханта – Хесса при первичном осмотре в отделении у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием, абс. (%)

| Степень тяжести состояния по шкале Ханта – Хесса | Первая группа (выжившие; n = 35) | Вторая группа (умершие; n = 36) | p |
|--|----------------------------------|---------------------------------|------|
| 1-я | 1 (7,7) | 0 (0,0) | 0,42 |
| 2-я | 6 (46,2) | 2 (25,0) | |
| 3-я | 2 (15,4) | 1 (12,5) | |
| 4-я | 3 (23,1) | 5 (62,5) | |
| 5-я | 1 (7,7) | 0 (0,0) | |

Таблица 13. Нейровизуализационные показатели, абс. (%)

| Объем гематомы | Первая группа (выжившие; n = 35) | Вторая группа (умершие; n = 36) | p |
|-------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------|
| Маленький | 5 (16,1) | 3 (8,3) | 0,23 |
| Средний | 18 (58,1) | 15 (41,7) | |
| Большой | 8 (25,8) | 16 (45,8) | |
| Неизвестен | 0 (0,0) | 1 (4,2) | |
| Аневризма | 7 (20,0) | 1 (3,4) | ≤ 0,04 |
| Артериовенозная мальформация | 1 (2,9) | 0 (0,0) | 0,35 |
| Белое вещество, очаги глиоза | 32 (91,4) | 28 (79,3) | 0,16 |
| Вклинение с компрессией мозга | 7 (20) | 16 (44,8) | ≤ 0,007 |
| без компрессии мозга | 0 (0,0) | 4 (10,3) | |

Таблица 14. Уровень глюкозы в сыворотке крови и гликемический профиль при госпитализации

| Параметр | Первая группа (выжившие; n = 35) | Вторая группа (умершие; n = 36) | p | |
|------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|------------|---------|
| Глюкоза в сыворотке крови, ммоль/л | 5,6 ± 1,5 5,5 (3,8–15) | 7,9 ± 3,08 7,8 (4–15) | 0,01 | |
| Гликемический профиль | легкая гипергликемия | 4 (11,4%) | 16 (44,8%) | ≤ 0,001 |
| | выраженная гипергликемия | 2 (5,7%) | 7 (20,7%) | |

к аппарату ИВЛ были разные. По данному параметру обнаружена высокая степень достоверности различий между группами: ИВЛ не потребовалась ни одному пациенту первой группы (≤ 0,001) (табл. 10).

При анализе церебральных и экстрацеребральных осложнений инсульта выявлены статистически достоверные различия между группами (≤ 0,001). Так, у умерших самым частым осложнением было внутрижелудочковое кровоизлияние – 15 (41,4%) случаев, более редким – церебральный отек – 11 (31%). В 10 (27,6%) случаях имела место комбинация экстрацеребральных осложнений (септических, сердечно-сосудистых и поражение почек). У 17 (48,6%) пациентов первой группы заболевание протекало без осложнений. Самым частым осложнением в первой группе, равно как и во второй, было внутрижелудочковое кровоизлияние – 10 (28,6%). В единичных случаях наблюдались церебральный отек – 2 (5,7%), комбинированные осложнения – 2 (5,7%) и вторичная ишемия мозга – 3 (8,6%) пациентов (табл. 11).

У 21 пациента с субарахноидальным кровоизлиянием не отмечалось статистически достоверной разницы между группами при оценке тяжести состояния по шкале Ханта – Хесса. У 5 (62,5%) пациентов второй группы имела место 4-я степень тяжести состояния, тогда как у 6 (46,2%) пациентов первой – более легкая, 2-я (табл. 12).

Объем излившейся крови в головном мозге у пациентов обеих групп варьировался. Наблюдались малые (до 30 мм³), средние (30–50 мм³) и крупные (более 50 мм³) кровоизлияния. Во второй группе преобладали кровоизлияния большого (16 (45,8%)) и среднего объема (15 (41,7%)), в первой группе – среднего объема. По данному параметру между группами не получено статистически достоверных различий. Артериовенозные мальформации диагностированы только у 1 (2,9%) пациента первой группы. Очаги глиоза в белом веществе встречались у большинства исследуемых с небольшим преобладанием в первой группе – 32 (91,4%) случая. Статистически достоверной разницы между группами не выявлено. Вклинение мозга как с компрессией (16 (44,8%)), так и без нее (4 (10,3%)) встречалось у 55,1% пациентов второй группы. В первой группе компрессия мозга наблюдалась на томограммах значительно реже – 7 (20%) случаев (табл. 13).

В процессе анализа оценивались параметры углеводного обмена. Уровень глюкозы в периферической крови был достоверно выше у пациентов второй группы. Его средние значения составили 7,9 ± 3,08 ммоль/л. В первой группе среднее значение концентрации глюкозы оставалось в пределах референсной нормы – 5,6 ± 1,5 ммоль/л. Гликемический профиль также отличался у пациентов обеих групп, что выражалось в более частом отклонении гликемического профиля в сторону легкой гипергликемии (164 (4,8%)) у пациентов второй группы. Выраженная гипергликемия наблюдалась реже – 7 (20,7%) случаев. У пациентов первой группы легкая и выраженная гипергликемия регистрировались значительно реже – 4 (11,4%) и 2 (5,7%) случая соответственно (табл. 14).



Уровень креатинина в сыворотке венозной крови был выше референсной нормы как у пациентов второй группы ($180,6 \pm 101$ мкмоль/л), так и у пациентов первой ($98,2 \pm 37,8$ мкмоль/л). Отклонения в показателях почечных тестов в сторону повышения, к которым отнесены также уровень мочевины и остаточного азота, наблюдались достоверно чаще во второй группе – 24 (65,5%) пациента. В первой группе нарушение функционирования почек наблюдалось только в 4 (11,4%) случаях (табл. 15).

Обсуждение

Геморагический инсульт является одной из основных причин смерти и инвалидизации в мире. Кыргызстан – не исключение [3, 10].

Показано, что 35% пациентов с ГИ умирают в течение семи дней после него, а около 50% пациентов – в течение 30 дней. Большинство больных попадают в отделения интенсивной терапии. Раннее прогнозирование летальности и выявление факторов, связанных с ней, способны повлиять на уровень выживаемости за счет целевых вмешательств [11]. Не случайно целью настоящего исследования стал анализ клинико-анамнестических, лабораторно-инструментальных данных и последующих событий, имевших место во время лечения, и степени их влияния на исход больных ГИ.

В нашем исследовании как умершие, так и выжившие в 4/5 случаев имели гематомы среднего и большого размера, которые и вызвали острое начало неврологических синдромов (общемозговой, очаговой, менингеальной, стволовой).

Несмотря на одинаковое соотношение пациентов с гематомами среднего и большого размера, симптомы в группах отличались. Так, у пациентов второй группы достоверно чаще регистрировались грубые нарушения сознания в виде сопора или комы (79,3% случаев), тогда как пациенты первой группы достоверно чаще (82,9% случаев) имели ясное сознание или его негрубое угнетение (оглушение). На связь нарушения сознания с неблагоприятным клиническим исходом указывали и другие авторы [12], наблюдавшие неблагоприятные исходы у пациентов с гематомами большого размера. Нарушение сознания – следствие повышения внутричерепного давления со сдавлением или деформацией ретикулярной активирующей системы, таламуса и ствола головного мозга [13].

Кроме того, у пациентов второй группы достоверно чаще наблюдались признаки нарушения функционирования жизненно важных органов и обмена веществ вследствие таких состояний, как тахипноэ, гипоксия, тахикардия, артериальная гипертензия и гипертермия с гипергликемией. Появление подобных нарушений объясняется вовлечением в патологический процесс центров вегетативного контроля вследствие либо непосредственного топического соседства самой гематомы со структурами лимбико-ретикулярного комплекса, либо прогрессирующим отеком головного мозга и ущемлением жизненно

Таблица 15. Уровень креатинина сыворотки крови и других показателей функционирования почек при госпитализации

| Параметр | Первая группа (выжившие; n = 35) | Вторая группа (умершие; n = 36) | p |
|------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------|
| Креатинин, мкмоль/л | $98,2 \pm 37,8$ 88 (59–210) | $180,6 \pm 101$ 178 (54–430) | $\leq 0,001$ |
| Отклонения в почечных тестах | 4 (11,4%) | 24 (65,5%) | $\leq 0,001$ |

важных центров, расположенных в стволе головного мозга [14]. Быстрая клиническая эволюция симптомов может происходить в течение нескольких часов с развитием острой реактивной внутричерепной гипертензии, которая особенно заметна при гематомах средней и большой величины [15].

Выраженная гипоксемия и грубое угнетение сознания также стали причиной подключения 80% пациентов второй группы к аппарату ИВЛ в разные сроки после госпитализации. На связь между необходимостью использования аппарата ИВЛ и высокой летальностью указывали и другие авторы. Так, японские ученые провели ретроспективное исследование влияния ИВЛ на внутрибольничную летальность у пациентов в коме с неоперабельным ВМК [16]. Летальность коматозных больных, подключенных к аппарату ИВЛ, по данным японских исследователей, составила 80% [16]. В то же время другие исследователи отмечали большой разброс частоты данного фактора – 57–90% [6].

Патологические паттерны дыхания – хорошо известное явление у коматозных пациентов с ВМК. У таких больных респираторный дистресс-синдром возникает в день госпитализации либо в раннем постинсультном периоде [17].

По данным ряда авторов, летальный исход часто ассоциируется с респираторным дистресс-синдромом (и последующим подключением к аппарату ИВЛ) и с такими факторами, как внутрижелудочковое кровоизлияние, компрессия ствола мозга и патологическая реакция зрачков на свет [18].

Некоторые авторы выделяют такое состояние, как «синдром внезапной смерти при мозговом инсульте». Его патогенез детально не изучен, но в его основе лежат в том числе нейрогенные причины: прогрессирующий отек головного мозга с развитием ретроаудального повреждения, острая окклюзионная гидроцефалия после субарахноидального кровоизлияния, геморагическая трансформация зоны инфаркта и вторичный стволовой синдром. Перечисленные причины усиливают явления отека головного мозга и вызывают компрессию его жизненно важных центров [14].

Самым частым церебральным осложнением у пациентов второй группы была экспансия гематомы во внутрижелудочковое пространство, за ней следовал прогрессирующий отек головного мозга с дислокацией срединных структур и компрессией мозга.

Самым частым экстрацеребральным осложнением было сочетание септических и сердечно-сосудистых



нарушений с поражением почек по данным лабораторных и инструментальных исследований. Связь высокой госпитальной летальности с септическими, сердечно-сосудистыми осложнениями и острым поражением почек отражена в работах ряда исследователей [8, 9, 19]. По мнению авторов этих работ, взаимосвязь мозга с мочевыделительной системой опосредована вегетативной нервной системой, например ее симпатической частью, а также нейроэндокринной системой при участии воспалительного и иммунного ответа [20]. Тем не менее влияние ГИ на функцию почек не до конца изучено. Острое повреждение почек сочетается с гиперосмолярностью крови на фоне назначения маннитола для снижения внутричерепного давления, старшим возрастом, сопутствующей гипертензией. Почти 30% пациентов с ВМК имеют хроническую болезнь почек. В основном это пациенты старшей возрастной группы, женщины с сопутствующими заболеваниями, например сахарным диабетом. В большинстве случаев почечная дисфункция после ВМК – проходящее явление, редко требующее гемодиализа [21].

Подобные осложнения могут возникать в рамках синдрома мультиорганной недостаточности, считающегося ведущей причиной смерти у реанимационных пациентов. Синдром определяется как прогрессирующая дисфункция двух и более органов с нарушением системного гомеостаза. Он имеет место у 14% поступающих в блок интенсивной терапии и ответствен за 80% смертей. Во время первых недель у пациентов с тяжелым инсультом развивается неадекватный генерализованный воспалительный

ответ, который создает благоприятные условия для присоединения медицинских осложнений, таких как отек мозга, пневмония, инфекция мочевыводящих путей, сердечная недостаточность, стрессовые язвы, тромбозы вен [22, 23].

Выводы

Как показывают результаты нашего исследования, распространенными предикторами раннего летального исхода у больных ГИ могут быть грубые нарушения сознания, экспансия гематомы в желудочковую систему, прогрессирующий отек головного мозга с дислокацией срединных структур и ущемлением мозга, присоединение мультиорганной недостаточности. Часть из них схожа, а часть отличается от тех, которые были получены нами в аналогичной работе с участием пациентов с ишемическим инсультом [24]. *

Ограничения исследования. Данное исследование было одноцентровым. Как известно, госпитальная летальность может быть связана с недостаточным уровнем медицинского обслуживания – обеспеченностью стационара высокоточным лечебным и диагностическим оборудованием, медикаментами с доказанной эффективностью, квалификацией медицинского персонала в отношении ведения инсультных больных. Исследование было ретроспективным. Для более надежной интерпретации и импликации его результатов на другие лечебно-профилактические учреждения необходимы дальнейшие проспективные когортные исследования.

Литература

1. Johnson C.O., Nguyen M., Roth G.A., et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18 (5): 439–458.
2. Feigin V.L. Anthology of stroke epidemiology in the 20th and 21st centuries: assessing the past, the present, and envisioning the future. *Int. J. Stroke.* 2019; 14 (3): 223–237.
3. Самудинова Т.Т., Кулов Б.Б., Тургумбаев Д.Д., Абирова А.Б. Эпидемиология инсульта в городе Бишкек по данным регистра (2017–2018 гг.). *Здравоохранение Кыргызстана.* 2021; 3: 90–103.
4. He Q., Guo H., Bi R., et al. Prediction of neurological deterioration after intracerebral hemorrhage: the SIGNALS Score. *J. Am. Heart Assoc.* 2022; 11 (15): e026379.
5. Turgumbaev D.D., Artykbaev A.S., Kadyrova N., et al. Verification analysis diagnosis of ‘stroke’ in persons who died at home. *Den-Sooluk,* 2014.
6. O’Carroll C.B., Brown B.L., Freeman W.D. Intracerebral hemorrhage: a common yet disproportionately deadly stroke subtype. *Mayo Clin. Proc.* 2021; 96 (6): 1639–1654.
7. Norrving B., Barrick J., Davalos A., et al. Action plan for stroke in Europe 2018–2030. *Eur. Stroke J.* 2018; 3 (4): 309–336.
8. Qi H., Wang D., Deng X., et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio is an independent predictor for neurological deterioration and 90-day mortality in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Med. Sci. Monit.* 2018; 24: 9282–9291.
9. El Husseini N., Fonarow G.C., Smith E.E., et al. Association of kidney function with 30-day and 1-year poststroke mortality and hospital readmission. *Stroke.* 2018; 49 (12): 2896–2903.
10. Okazaki S., Yamamoto H., Foster L.D., et al. Late neurological deterioration after acute intracerebral hemorrhage: a post hoc analysis of the ATACH-2 trial. *Cerebrovasc. Dis.* 2020; 49 (1): 26–31.
11. Radu R.A., Terecoasa E.O., Tiu C., et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with intracerebral hemorrhage – a feasibility study on Romanian patients. *J. Med. Life.* 2020; 13 (2): 125–131.
12. Law Z.K., Dineen R., England T.J., et al. Predictors and outcomes of neurological deterioration in intracerebral hemorrhage: results from the TICH-2 randomized controlled trial. *Transl. Stroke Res.* 2021; 12 (2): 275–283.



13. Lord A.S., Gilmore E., Choi H.A., et al. Time course and predictors of neurological deterioration after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2015; 46 (3): 647–652.
14. Ovesen C., Christensen A.F., Havsteen I., et al. Prediction and prognostication of neurological deterioration in patients with acute icht: a hospital-based cohort study. *BMJ Open*. 2015; 5: e008563.
15. Brouwers H.B., Chang Y., Falcone G.J., et al. Predicting hematoma expansion after primary intracerebral hemorrhage. *JAMA Neurol*. 2014; 71 (2): 158–164.
16. Fukuhara T., Aoi M., Namba Y. Mechanical ventilation for comatose patients with inoperative acute intracerebral hemorrhage: possible futility of treatment. *PLoS One*. 2014; 9 (7): e103531.
17. You S., Zheng D., Delcourt C., et al. Determinants of early versus delayed neurological deterioration in intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2019; 50 (6): 1409–1414
18. Hillal A., Ullberg T., Ramgren B., et al. Computed tomography in acute intracerebral hemorrhage: neuroimaging predictors of hematoma expansion and outcome. *Insights Imaging*. 2022; 13 (1): 180.
19. Fan J.S., Chen Y.C., Huang H.H., et al. The association between on-scene blood pressure and early neurological deterioration in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *Emerg. Med. J*. 2015; 32 (3): 239–243.
20. Bobot M., Suissa L., Hak J.-F., et al. Kidney disease and stroke: epidemiology and potential mechanisms of susceptibility. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2023; 38 (9): 1940–1951.
21. Zhao Q., Yan T., Chopp M., et al. Brain-kidney interaction: renal dysfunction following ischemic stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2020; 40 (2): 246–262.
22. Du F., Zheng J.W., Zhao Y.B., et al. Full neurological recovery from severe nonexertional heat stroke with multiple organ dysfunction: a case report. *World J. Clin. Cases*. 2023; 11 (10): 2355–2362.
23. Robba C., Battaglini D., Samary C.S., et al. Ischaemic stroke-induced distal organ damage: pathophysiology and new therapeutic strategies. *Intensive Care Med. Exp*. 2020; 8 (Suppl 1): 23.
24. Мусаева Х., Мамытова Э.М., Ахмадеева Л.Р. и др. Факторы, ассоциированные с ранней госпитальной летальностью у пациентов с острым ишемическим инсультом. *Эффективная фармакотерапия*. 2024; 20 (7): 18–24.

Clinical and Paraclinical Characteristics in Acute Hemorrhagic Stroke, Associated with Early Hospital Mortality

D.I. Bakaeva¹, E.M. Mamytova, PhD¹, L.R. Akhmadeeva, PhD, Prof.^{2,3}, Kh. Musaeva¹, E.K. Zholdoshev¹, M.O. Isrofilov, PhD⁴

¹ I.K. Akhunbayev Kyrgyz State Medical Academy

² Bashkir State Medical University

³ Academy of Sciences of Bashkortostan Republic

⁴ Abuali ibni Sino Tajik State Medical University

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

There is limited data on predictors of early hospital mortality in patients with hemorrhagic stroke in low-income countries, such as the Kyrgyz Republic.

Purpose to conduct a retrospective analysis of predictors of early mortality taken from the data of medical records of deceased in-patients with hemorrhagic stroke.

Material and methods. Research design – retrospective, ‘case – control’. The analysis included the case histories of 71 adults diagnosed with hemorrhagic stroke who were treated in the stroke department of a large multidisciplinary hospital (National Hospital under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic) in Bishkek in the period from January to June 2021. All patients were divided into 2 groups: deceased and survivors.

Results. The average age of patients in the group of deceased was 59.8 ± 15.5 years; males – 44.8%. The results of our study showed that the most significant predictors of mortal outcomes were the initial severity of stroke due to severe disorders of consciousness (coma) (accordingly 66 and 5.7%; $p < 0.001$), impaired functioning of vital organs (hypoxemia – 62 and 11.4%; $p < 0.001$; tachycardia – 51 and 14.3%; $p < 0.006$), the need for artificial ventilator and catheterization of the bladder (100 and 0%; $p < 0.001$), neuroimaging picture of threatening cerebral edema with signs of its insertion (50 and 20%; $p < 0.006$) and expansion of hematoma into the ventricular system (60 and 20%; $p < 0.006$), impaired carbohydrate metabolism (hyperglycemia) (65 and 16.7%; $p < 0.001$) and thermoregulation (hyperthermia) (55 and 2.9%; $p < 0.001$), as well as impaired kidney function (nephrotic syndrome, hypercreatinemia) (accordingly 65 and 16.7%; $p < 0.001$).

Conclusion. Patients who were included in the main study group (deceased persons from hemorrhagic stroke or its complications) were notable for the fact that a severe initial condition, a combination of intracerebral and intraventricular hemorrhage, increasing swelling of the brain with the phenomena of its compression and dislocation, the development of multiorgan insufficiency could lead to an unfavorable outcome.

Keywords: hemorrhagic stroke, predictors, early hospital mortality, complications

Феномен аугментации при синдроме беспокойных ног

Н.А. Горбачев, М.Г. Полуэктов, к.м.н.

Адрес для переписки: Никита Алексеевич Горбачев, nikit.gorbacheff@yandex.ru

Для цитирования: Горбачев Н.А., Полуэктов М.Г. Феномен аугментации при синдроме беспокойных ног. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (14): 30–37.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-14-30-37

Синдром беспокойных ног (СБН) является одним из актуальных заболеваний, лечением которых занимаются врачи-неврологи, специалисты в области медицины сна (сомнологи) и экстрапирамидных расстройств (паркинсонологи). В статье представлены данные об осложнении СБН, возникающем на фоне дофаминергической терапии, – феномене аугментации. Он характеризуется более ранним наступлением синдрома, увеличением площади распространения его проявлений и усилением интенсивности. Ключевыми отличиями от похожих состояний (толерантности, феномена рикошета, естественного прогрессирования заболевания) являются усиление симптомов на фоне повышения дозы препарата и облегчение при ее снижении. В основе патофизиологии СБН лежит дофаминергическая дисфункция зоны А11 заднего гипоталамуса. Аугментация же развивается на фоне чрезмерной стимуляции дофаминовых рецепторов, в результате чего, с одной стороны, снижается чувствительность рецепторов к нейромедиатору (десенситизация), с другой – у рецепторов могут меняться конформационные свойства, из-за которых происходит парадоксальное усиление синдрома при увеличении дозы препарата. Изложены принципы терапии аугментации.

Ключевые слова: синдром беспокойных ног, аугментация, дофаминергическая терапия, зона А11, нарушения сна

Введение

Синдром беспокойных ног (СБН) – сенсомоторное расстройство, характеризующееся неприятными ощущениями в нижних конечностях, которые появляются в покое, как правило, в вечернее и ночное время и вынуждают больного совершать движения ногами, приносящие облегчение [1, 2]. Предполагают, что в развитии этого заболевания участвуют генетические вариации *MEIS* и *BTBD9* [3, 4]. С точки зрения патофизиологии СБН рассматривается как состояние, при котором наблюдается переходящая недостаточность функции дофаминергических клеток зоны А11 в заднем гипоталамусе, что является модулятором активности спинальных мотонейронов. Вероятно, клинические проявления СБН обусловлены низким содержанием внутриклеточного железа в центральной нервной системе, которое служит кофактором для превращения тирозина в дофамин. На фоне этого недостатка циркадианные колебания уровня дофамина зоны А11, контролируемой супрахиазматическим

ядром – главным центром внутренних часов, приводят к относительному недостатку дофаминовой трансмиссии в ночное время и развитию клинических проявлений СБН [5–7].

Наиболее эффективным методом лечения СБН считается применение препаратов леводопы или агонистов дофаминовых рецепторов [8]. Однако дополнительная стимуляция этого типа рецепторов может вызывать нежелательное осложнение – феномен аугментации (ФА).

В нейрофизиологических исследованиях показано, что у больных СБН в 80% случаев отмечаются характерные двигательные феномены – периодические движения конечностями (ПДК) во сне [9–11]. Клинически ПДК проявляются резкими сгибаниями нижних конечностей в коленном и голеностопном суставах, электрофизиологически определяются как серия из четырех и более подергиваний продолжительностью от 0,5 до 10 мс [12, 13]. Возможно, такие феномены отражают повышение спинальной возбудимости из-за утраты субкортикального ингибирования

Основные отличия естественного прогрессирования заболевания, толерантности, рикошета и аугментации

| Состояние | Текущая доза | Увеличение дозы | Уменьшение дозы | Раннее начало СБН | Распространение на ранее не затронутые части тела |
|-------------------------------|--------------|----------------------|----------------------|--|---|
| Естественное прогрессирование | Недостаточна | Уменьшает проявления | Усиливает проявления | Обязательно проявляются симптомы СБН в дневное время | Да |
| Рикошет | Достаточна | Уменьшает проявления | Усиливает проявления | Обязательно появляются симптомы СБН в ранние утренние часы | Нет |
| Толерантность | Недостаточна | Уменьшает проявления | Усиливает проявления | Могут проявляться симптомы СБН | Нет |
| Аугментация | Недостаточна | Усиливает проявления | Уменьшает проявления | Обязательно проявляются симптомы СБН в дневное время | Да |

кортикоспинальных трактов [14]. ПДК у больных СБН развиваются также в состоянии бодрствования и отражают степень тяжести СБН [15]. Тем не менее из-за отсутствия 100-процентной представленности их наличие при СБН является лишь поддерживающим, но не основным критерием [16].

В статье представлены данные обзора результатов 62 публикаций на тему аугментации при СБН. Выделены наиболее убедительные варианты определения, клинических особенностей, критериев диагноза и возможностей лечения данного состояния.

Определение аугментации и ее проявления

Феномен аугментации – осложнение СБН, которое развивается на фоне дофаминергической терапии и характеризуется появлением симптомов этого заболевания в дневное время, их распространением на ранее не затронутые части тела, более ранним появлением в состоянии покоя [17–19]. Такое усиление происходит на фоне увеличения дозы препарата при его недостаточной эффективности. При уменьшении дозы клинические проявления СБН регрессируют до уровня перед повышением дозы. Это отличает ФА от других похожих состояний: феномена рикошета, толерантности и естественного прогрессирования заболевания.

Феномен рикошета – возникновение симптомов СБН в ранние утренние часы независимо от дозы препарата. Толерантность определяется как снижение клинического эффекта препарата, требующее увеличения его дозы. При естественном прогрессировании проявления СБН на фоне уменьшения дозы препарата усиливаются, а при увеличении – уменьшаются. Кроме того, симптомы заболевания проявляются в дневное время и распространяются на ранее не затронутые части тела [18, 19]. Отличия упомянутых феноменов приведены в таблице.

ФА проявляется на фоне длительной дофаминергической терапии. Чем дольше принимаются препараты этой группы, тем выше вероятность развития ФА [20, 21]. Впервые ФА описали R. Allen и C. Early у пациентов с СБН, принимавших леводопу/карбидопу [22]. В. Nogi и соавт. среди 60 пациентов с СБН выявили ФА у 60% пациентов после шестимесячного

курса лечения леводопой [23]. На фоне терапии агонистами дофаминовых рецепторов ФА встречается реже. Частота развития данного феномена на фоне приема прамипексола составляет 8% спустя шесть месяцев от начала его применения, 33% – спустя два года, 68% – спустя десять лет [24–26]. Распространенность ФА в популяции больных СБН оценить трудно. С учетом малого размера выборок наиболее убедительными выглядят данные метаанализа G. Liu и соавт.: среди 11 500 пациентов с СБН аугментация отмечалась лишь у 5–6%. На фоне короткого курса лечения (до шести месяцев) она наблюдалась у 3%, на фоне длительного курса (шесть месяцев и более) – у 6% пациентов. При использовании препаратов леводопы ФА встречается чаще всего – 27%, а в случае применения агонистов дофаминовых рецепторов – 6%. По мнению авторов метаанализа, аугментация редко имеет место при использовании альфа-2-дельта лигандов [27]. Так, в исследовании R. Allen и соавт. ФА зарегистрирован у 2% пациентов, принимавших прегабалин 300 мг в течение года [28]. По данным В. Того, на фоне приема габапентина ФА не зафиксирован [29].

При назначении препаратов разных групп к значимым факторам риска развития ФА, которые необходимо оценивать перед назначением фармакологического лечения, относятся интенсивность проявлений СБН, частота проявлений в неделю, возраст пациента, семейный анамнез по этому заболеванию. Риск развития ФА выше, если до назначения агонистов дофаминовых рецепторов пациент принимал леводопу, к которой развилась толерантность [30].

Опубликовано три исследования ФА с применением полисомнографии. В исследовании M. Maestri и соавт. обследовано 24 пациента как с ФА, так и с другими формами СБН. Среди 12 пациентов зарегистрировались ПДК во сне на фоне приема 0,25–0,75 мг прамипексола. Отмечалась положительная корреляция ПДК во сне с нарушением ночного сна и ранним началом СБН. Но их специфичность в диагностике аугментации в этом исследовании была низкой [31]. Неожиданным оказалось то, что пациенты с данным феноменом имели низкий индекс ПДК во сне. По мнению T. Mitterling и соавт., несмотря на утяжеление

синдрома, прием дофаминовых агонистов позволяет подавлять избыточную двигательную активность во сне, но этого недостаточно для устранения основных проявлений СБН [32].

В исследовании S. Steinke и соавт. не выявлено достоверных различий по индексу ПДК во сне между группами ФА и другими формами СБН. Авторы объясняют это особенностями выборки – преобладанием тяжелой формы заболевания согласно данным соответствующей шкалы [33].

Диагностика феномена аугментации

Учитывая недостаточную чувствительность метода полисомнографии в качестве источника объективных свидетельств наличия ФА, используют клинические критерии диагноза этого состояния. Его описывают как лекарственно-индуцированное смещение симптомов на два часа раньше, чем типичное время их ежедневного появления до начала лечения, или увеличение количества движений ног либо как уменьшение продолжительности положительного эффекта препарата или как распространение симптомов на другие части тела, уменьшение времени, в течение которого можно оставаться в состоянии покоя без симптомов, усиление симптомов на фоне увеличения дозы и их уменьшение на фоне ее снижения, появление или усиление ПДК в состоянии бодрствования [34].

Для оценки тяжести ФА используется рейтинговая шкала, на основании которой оцениваются три параметра: более раннее появление симптомов, более короткий латентный период до появления симптомов в состоянии покоя и распространение на другие части тела. Ее тяжесть оценивается в виде общего балла [35].

Группой исследователей СБН во главе с D. Garcia-Vorregueo представлен новый вариант диагностики ФА – множественный тест предложенной иммобилизации (ТПИ). С его помощью можно оценить наличие нарушений двигательной активности при этом состоянии в более ранние часы и разделить пациентов с ФА и без него [36]. ТПИ представляет собой количественную оценку позывов к движению при попытке сохранять неподвижность, в том числе для объективизации эффекта лечебного воздействия [37]. Тест позволяет выявить ПДК в состоянии бодрствования – одно из проявлений ФА согласно критериям, указанным в рекомендациях Национального института здоровья США [34].

Патофизиология синдрома беспокойных ног и феномена аугментации

Внутренние часы, регулирующие циркадианные ритмы человека и животных, влияют на суточную секрецию дофамина. Y. Li и соавт. построили математическую модель такого влияния. Показано, что в дневное время уровень дофамина в структурах головного мозга повышается, а в ночное – снижается. Кроме того, изменение содержания дофамина связано с активностью фермента тирозингидроксилазы. Благодаря его работе из тирозина образуется дофа-

мин. В ночное время также повышается активность фермента моноаминоксидазы, катализирующего расщепление моноамина, в том числе дофамина [38].

В исследовании головного мозга *post-mortem* выявлено, что пик секреции дофамина гипоталамуса приходится на 15.00–18.00. Затем его концентрация начинает снижаться, достигая минимума в 00.00–06.00 [39]. Циркадианные колебания содержания этого нейромедиатора обнаружены в передней покрывке среднего мозга, полосатом теле (стриатуме), черном веществе, миндалевидном теле, гиппокампе, а также в мезокортиколимбических путях, регулирующих эмоциональный фон и поведение, и нигростриарных путях, регулирующих двигательную активность [40, 41].

На активность двигательной системы в цикле «сон – бодрствование» также влияет изменение соотношения D1-, D2- и D3-рецепторов на уровне спинного мозга. При участии так называемых часовых генов (*Clock*, *Per* и др.) изменяются плотность и соотношение этих рецепторов в дофаминергическом синапсе, обеспечивающем проведение возбуждения от нейронов диэнцефалоспинального тракта к мотонейронам. В дневное время отмечается относительное увеличение плотности D1-рецепторов на постсинаптической мембране. Эти рецепторы отвечают за повышение возбудимости (снижение порога потенциала действия) спинальных мотонейронов. В связи с этим днем, по-видимому, обеспечивается максимальная эффективность работы двигательной системы. В вечернее и ночное время плотность D1-рецепторов снижается, увеличивается относительное число D2- и D3-рецепторов, уменьшающих возбудимость мотонейронов, что приводит к противоположному результату. Помимо основных дофаминергических трактов (тectoспинального, руброспинального и вестибулоспинального) G. Skagerberg и соавт. выделяют диэнцефалоспинальный тракт, который скорее всего играет ключевую роль в реализации клинических проявлений СБН. Он начинается с клеток зоны A11 гипоталамуса. Аксоны этих клеток проходят по длинному спинного мозга, формируя дофаминергические синапсы с мотонейронами. Секретируясь в синаптическую щель, дофамин стимулирует соответствующие рецепторы мотонейронов по вышеуказанной схеме. Тип таких мотонейронов (альфа или гамма) не определен [42, 43].

Обнаружены генетические аномалии, ассоциированные с развитием СБН. Среди них выделяют *MEIS1* (патологические аллели rs113851554 и rs1820989, расположенные во второй хромосоме) и *BTBD9* (патологические аллели rs61192259 и rs9296249, расположенные в шестой хромосоме), которые связаны с нарушением церебрального обмена железа, необходимого для синтеза дофамина в клетках зоны A11 [3, 24, 44]. В ночные часы на фоне естественного циркадианного уменьшения синтеза дофамина его уровень становится критически низким, что приводит к снижению стимуляции дофаминовых рецепторов мотонейронов и развитию проявлений СБН.

Из-за большей представленности этих рецепторов на уровне поясничных сегментов спинного мозга возникает потребность двигать в первую очередь ногами [44–46].

Применение дофаминергических лекарственных препаратов для лечения СБН приводит к компенсации дофаминергической активности нейронов зоны А11 либо за счет увеличения содержания дофамина в синаптической щели, либо за счет стимуляции соответствующих рецепторов [47]. Однако пока неизвестно, почему на фоне лечения синдрома препаратами дофаминергического ряда у некоторых пациентов развивается парадоксальное усиление симптомов. Предполагают, что избыточная стимуляция дофаминовых рецепторов в то время, когда функция синапса достаточна (в дневное или раннее вечернее время), приводит к снижению чувствительности этих рецепторов к действию дофамина, то есть десенситизации. Это показано в исследованиях R. Gainetdinov и соавт. на здоровых людях [48, 49]. Такой же механизм предлагался для объяснения действия прамипексола у больных СБН. J. Castro-Hernández и соавт. отмечают, что прамипексол обладает большим агонизмом к D2- и D3-рецепторам и меньшим – к D1-рецепторам [50].

Поскольку циркадианный профиль секреции церебрального дофамина сохраняется как при наличии симптомов СБН, так и при их компенсации, на фоне приобретенной таким образом десенситизации рецепторов относительный дефицит церебрального дофамина начинает проявляться в более раннее время, еще до вечернего приема препарата, и клинически выглядит как те же симптомы СБН или как явные моторные феномены СБН в дневное время (ПДК бодрствования).

C. Trenkwalder и W. Paulus считают, что на фоне длительного приема прамипексола D2- и D3-рецепторы становятся менее восприимчивыми к нему и агонист начинает в большей степени стимулировать спинальные D1-рецепторы. Как следствие – усиление основных проявлений синдрома и развитие ПДК в состоянии бодрствования. Плотность D1-рецепторов на поясничном уровне спинного мозга выше, чем на шейном. Поэтому отмечают усиление интенсивности и увеличение площади распространения симптомов сначала в ногах, затем в руках [5]. Это было показано в исследовании M. Dinkins и соавт. на животных моделях. На фоне длительной стимуляции D2- и D3-рецепторов соответствующим агонистом двигательная активность животных существенно возросла, в том числе в ночное время. Авторы проводили коррекцию десенситизации путем блокады D1-рецепторов для уменьшения спинальной возбудимости и количества движений. На фоне лечения животные стали меньше двигаться в ночное время [51].

S. Clemens и I. Ghorayeb выдвигают другую версию: D2- и D3-рецепторы могут менять свои конформационные свойства (становясь D1-подобными) так, что при их стимуляции симптомы заболевания не облег-

чаются, а усиливаются. Именно поэтому на фоне повышения дозы возникает не ожидаемое облегчение симптомов, а их парадоксальное усиление [52]. При длительном использовании альфа-2-дельта лигандов тоже может развиваться ФА, но подобное случается редко. Это было обнаружено в сравнительном исследовании прегабалина в дозе 300 мг и прамипексола 0,5 мг. В течение года аугментация на фоне приема прамипексола развивалась чаще, чем при использовании прегабалина (8 и 2%) [28]. По мнению S. Nimitvilai и соавт., это может быть связано с десенситизацией альфа-2-дельфа субъединицы кальциевых каналов, что способно привести к развитию гиперглутаматергического состояния и повышению спинальной возбудимости [41].

Исходя из приведенных патофизиологических теорий развития данного феномена, все же нельзя ответить на вопрос, почему ФА развивается лишь у пяти больных СБН из ста [27, 41]. Вероятно, в развитии ФА важную роль играют генетические факторы, например выпадение аллели CG1826 гена *VTBD9*, отвечающего за нормальное строение мембраны дофаминергических нейронов и определяющего конформационные свойства рецепторов к дофамину. Это отличает генетическую основу ФА от других типов СБН, при которых данная аллель сохранена [24].

Лечение аугментации

Поскольку избыточная дофаминергическая нагрузка рассматривается как основная причина развития ФА, в качестве первого шага коррекции такого нарушения предлагается снижение дозы причинного препарата. В исследовании S. Steinke и соавт. снижение дозы прамипексола с 1,25 мг до 0,375 мг приводило к уменьшению выраженности потребности двигать ногами, увеличению латентного периода этой потребности, улучшению процесса засыпания [33]. По мнению D. Garcia-Borreguero и соавт., если ФА имеет место на фоне длительного (более трех дней) приема леводопы, ее прием следует отменить [8, 19]. Это связано со стимуляцией D1-рецепторов спинного мозга, даже при использовании малых доз. Для ее устранения необходимо назначить избирательный агонист D2- и D3-рецепторов. В исследовании C. Trenkwalder и соавт. отмечалось существенное облегчение выраженности симптомов СБН в виде уменьшения потребности двигаться и ПДК бодрствования после назначения прамипексола в дозе 0,25 мг перед отменой леводопы. Следует помнить о вероятности возобновления аугментации при длительном приеме прамипексола, особенно после длительного применения леводопы [15, 36, 53].

Существует еще один способ уменьшить дофаминергическую нагрузку на рецептор – дробление дозы. В исследованиях D. Garcia-Borreguero и соавт. пациенты отмечали существенное улучшение состояния по рейтинговой шкале СБН, но в долгосрочной перспективе состояние не оценивалось [11, 54]. Эффект десенситизации можно уменьшить при замене короткодействующего дофаминергического

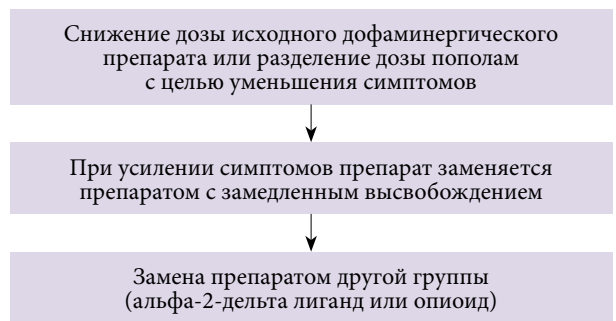
препарата препаратом той же группы с замедленным высвобождением. Исследователи оценивали эффективность лечения ФА ротиготином. С. Trenkwalder и соавт. сделали ремарку, что подобные меры могут не дать значимого положительного эффекта, если назначить ротиготин в дозе, эквивалентной дозе прамипексола. Поэтому они рекомендуют назначать его в дозе не менее 3 мг/сут [55].

В отсутствие улучшения после замены одного агониста дофаминового рецептора другим рекомендовано перейти на препарат иной лекарственной группы, например антиконвульсантов. Альфа-2-дельта лиганды хорошо зарекомендовали себя в лечении СБН, в том числе тяжелых форм. По мнению С. Trenkwalder и W. Paulus, данные препараты могут рассматриваться как резервная группа для лечения ФА в случае неэффективности агонистов дофаминовых рецепторов [53]. С. Trenkwalder и соавт. изучали эффективность оксикодона/наллоксона в снижении проявлений синдрома по рейтинговой шкале СБН. Необходимо отметить, что эффективность данного препарата оценивалась лишь на протяжении десяти месяцев [56].

Таким образом, исходя из предположительного механизма развития ФА, можно рассмотреть подходы к его лекарственной коррекции, основанные на результатах исследования D. Garcia-Borreguero и соавт. (рисунок) [19, 56].

Нефармакологические методы также используются в лечении СБН, в том числе тяжелых форм. В систематическом обзоре рандомизированных контролируемых исследований E. Harrison и соавт. отмечали важность нелекарственной терапии СБН, но исключительно в качестве адъювантной [57]. Поскольку исследований применения нелекарственных методов при ФА не проводилось, предлагается экстраполировать данные эффективности лечения различными фармакологическими методами СБН и на пациентов с ФА.

К наиболее изученным фармакологическим методам лечения СБН относится пневматическая компрессия. Метод основан на автоматизированном механическом массаже ног. На конечности пациента надевают герметичные манжеты, отличающиеся в зависимости от технических особенностей оборудования и локализации неприятных ощущений. Затем в них подают воздух для созда-



Алгоритм лечения аугментации

ния эффекта компрессии. Пациент сам определяет ее степень до появления неприятных ощущений. Лечение проводят непрерывно в течение не менее месяца, один раз в день во второй половине дня несколькими сеансами общей продолжительностью один час (обычно три сеанса по 20 минут). Эффективность метода подтверждена в исследовании С. Littieri и соавт. с использованием рейтинговой шкалы СБН [58].

A. Heide и соавт. исследовали возможности метода трансвертебральной микрополяризационной стимуляции (ТВМС). Метод заключается в стимуляции спинного мозга немодулируемым постоянным током. Анодный датчик фиксируется на коже в области десятого грудного позвонка, катодный – в области правого плеча. Интенсивность стимуляции составляет 2,5 мА, длительность – 15 минут один раз в день в течение пяти дней. Авторы отметили существенное уменьшение интенсивности проявлений СБН по рейтинговой шкале. Однако данные о долговременной эффективности и необходимой частоте проведения последующих процедур отсутствуют [59].

Возможности применения методики транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) оценивали при многих заболеваниях нервной системы. Y. Lin и соавт. изучали метод повторяющейся ТКМС в лечении СБН. Он заключается в стимуляции моторной зоны коры головного мозга. Частота стимуляции составляет 15 Гц, сеансы проводят один раз в день на протяжении пяти дней. После двухдневного перерыва снова проводят стимуляцию в течение четырех дней, затем делают еще один двухдневный перерыв. После этого еще раз проводят четырехдневную стимуляцию. Данных о долговременной эффективности и частоте последующих процедур нет [60].

В одном из исследований продемонстрирована эффективность комплекса упражнений лечебной гимнастики, включающего два блока. Первый предполагает пронацию и супинацию стоп, вставание на мыски, приседание, наклон туловища вперед, наклоны туловища назад с поворотами в стороны, приседание с опорой на стену. Блок выполняется в течение 30 минут минимум один раз в неделю. Второй блок упражнений проводится в положении лежа на гимнастическом коврике. Пациент соединяет стопы подошвенными поверхностями, колени разводит в стороны, поднимает таз и удерживает такое положение до появления дрожи, затем начинает сводить колени и старается сохранить такое положение еще две минуты. Этот блок выполняется в течение 15 минут минимум два раза в неделю. Минимальное количество занятий, включающих упражнения из первого и второго блока, – три в неделю при рекомендованной продолжительности курса 1,5 месяца. Данные о наилучшем времени проведения занятий, долговременной эффективности и частоте последующих курсов отсутствуют [61, 62].



Обсуждение

Данные систематического обзора позволяют рассматривать ФА как ятрогенное осложнение лечения СБН на фоне его более тяжелого течения, поскольку при этом имеют место такие симптомы, как отсутствие эффективности препарата, распространение проявлений на ранее не затронутые участки тела, более раннее наступление симптомов, появление или усиление ПДК бодрствования. Патопатология развития ФА до конца не ясна. Предполагается, что в ее основе лежат десенситизация дофаминовых рецепторов на фоне длительной и постоянной дофаминергической нагрузки и изменения их конформационных свойств, в результате чего развивается парадоксальное усиление симптомов при увеличении дозы препарата. В случае развития феномена целесообразно придерживаться следующих принципов терапии: уменьшение дозы причинного препарата, ее дробление с учетом времени появления симптомов, при неэффективности этих мероприятий заменить препарат аналогом с замедленным высвобождением. В отсутствие эффекта дофаминергический препарат заменяется средством другой фармакологической группы (альфа-2-дельта лиганд или опиоид). Следует также рассматривать возможности применения нелекарственных методов коррекции, таких как пневматическая компрессия, ТКМС, ТВМС или

физические упражнения, в качестве дополнительной терапии с целью облегчения симптомов и улучшения качества жизни.

Выводы

На основании изложенного можно сделать следующие выводы.

1. ФА – ятрогенное осложнение СБН, возникающее на фоне приема дофаминергических лекарственных препаратов.
2. Отличительная особенность ФА – усиление проявлений СБН при увеличении дозы препарата и их уменьшение при снижении дозы.
3. Патопатология ФА – десенситизация дофаминовых рецепторов и изменение их конформационных свойств на фоне чрезмерной фармакологической нагрузки.
4. Принципы лечения:
 - уменьшение дозы причинного препарата либо дробление его ежесуточной дозы;
 - замена препарата с немедленным высвобождением препаратом с замедленным высвобождением;
 - замена дофаминергического препарата препаратом другой фармакологической группы (альфа-2-дельта лиганд или опиоид);
 - дополнительно с целью снижения дозы основного препарата применение нелекарственных методов лечения. *

Литература

1. Allen R.P., Picchietti D.L., Garcia-Borreguero D., et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. *Sleep Med.* 2014; 15 (8): 860–873.
2. Ахмадулина А.О., Чимагомедова А.Ш., Левин О.С., Полуэктов М.Г. Клиническая феноменология и патопатологические механизмы дневных и ночных императивных движений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022; 122 (11–2): 67–72.
3. Schormair B., Zhao C., Bell S., et al. Identification of novel risk loci for restless legs syndrome in genome-wide association studies in individuals of European ancestry: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2017; 16 (1): 898–907.
4. Gonzalez-Latapi P., Malkani R. Update on restless legs syndrome: from mechanisms to treatment. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2019; 19 (8): 54.
5. Paulus W., Trenkwalder C. Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome. *Lancet Neurol.* 2006; 5 (10): 878–886.
6. Trenkwalder C., Allen R., Hogl B., et al. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome. *Lancet Neurol.* 2018; 17 (11): 994–1005.
7. Бурчаков Д.И., Полуэктов М.Г., Кузнецова И.В. Современные возможности коррекции нарушений сна у беременных. *Лечебное дело.* 2022; 1: 57–65.
8. Comella C.L. Treatment of restless legs syndrome. *Neurotherapeutics.* 2013; 11 (1): 177–187.
9. Спектор Е.Д., Коберская Н.Н., Шашкова Е.В., Полуэктов М.Г. Периодические движения конечностей во сне и прогрессирование церебральной микроангиопатии: проспективное когортное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023; 123 (5–2): 69–75.
10. Spektor E.D., Poluektov M.G. Periodic limb movements during sleep and the clinical-morphological signs of cerebral microangiopathy. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2022; 52: 326–329.
11. Garcia-Borreguero D., Williams A.M. Dopaminergic augmentation of restless legs syndrome. *Sleep Med. Rev.* 2010; 14 (5): 339–346.
12. Montplaisir J., Boucher S., Poirier G., et al. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov. Disord.* 1997; 12 (1): 61–65.
13. Zucconi M., Ferri R., Allen R., et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med.* 2006; 7 (2): 175–183.

14. Gündüz A., Adatepe N.U., Kiziltan M.E., et al. Circadian changes in cortical excitability in restless legs syndrome. *J. Neurol. Sci.* 2012; 316 (1–2): 122–125.
15. Allen R.P., Dean T., Earley C.J. Effects of rest-duration, time-of-day and their interaction on periodic leg movements while awake in restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2005; 6 (5): 429–434.
16. Gossard T.R., Trotti L.M., Videnovic A., Louis E.K.S. Restless legs syndrome: contemporary diagnosis and treatment. *Neurotherapeutics.* 2021; 18 (1): 140–155.
17. Winkelman J.W., Johnston L. Augmentation and tolerance with long-term pramipexole treatment of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med.* 2004; 5 (1): 9–14.
18. Garcia-Borreguero D., Allen R.P., Kohnen R., et al. Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: report from a World Association of Sleep Medicine-International Restless Legs Syndrome Study Group consensus conference at the Max Planck Institute. *Sleep Med.* 2007; 8 (5): 520–530.
19. Garcia-Borreguero D., Silber M.H., Winkelman J.W., et al. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med.* 2016; 21: 1–11.
20. Silver N., Allen R.P., Senert J., et al. A 10-year, longitudinal assessment of dopamine agonists and methadone in the treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2011; 12 (5): 440–444.
21. Mitterling T., Heidbreder A., Stefani A., et al. Natural course of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: long-term observation of a large clinical cohort. *Sleep Med.* 2015; 16 (10): 1252–1258.
22. Allen R.P., Earley C.J. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep.* 1996; 19 (3): 205–213.
23. Hogl B., Garcia-Borreguero D., Kohnen R., et al. Progressive development of augmentation during long term treatment with levodopa in restless legs syndrome: results of a prospective multi-center study. *J. Neurol.* 2010; 257 (2): 230–237.
24. Zeng P., Wang T., Zhang L., et al. Exploring the causes of augmentation in restless legs syndrome. *Front. Neurol.* 2023; 14: 1160112.
25. Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome augmentation and pramipexole treatment. *Sleep Med.* 2002; 3 Suppl: S23–S25.
26. Silber M., Girish M., Izurieta R. Pramipexole in the management of restless legs syndrome: an extended study. *Sleep.* 2003; 26 (7): 819–821.
27. Liu G.J., Wu L., Wang S.L., et al. Incidence of augmentation in primary restless legs syndrome patients may not be that high: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (2): e2504.
28. Allen R.P., Chen C., Garcia-Borreguero D., et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (7): 621–631.
29. Toro B.E. New treatment options for the management of restless leg syndrome. *J. Neurosci. Nurs.* 2014; 46 (4): 227–232.
30. Allen R.P., Ondo W.G., Ball E., et al. Restless legs syndrome (RLS) augmentation associated with dopamine agonist and levodopa usage in a community sample. *Sleep Med.* 2011; 12 (5): 431–439.
31. Maestri M., Fulda S., Ferini-Strambi L., et al. Polysomnographic record and successful management of augmentation in restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease. *Sleep Med.* 2014; 15 (5): 570–575.
32. Mitterling T., Frauscher B., Falkenstetter T., et al. Is there a polysomnographic signature of augmentation in restless legs syndrome? *Sleep Med.* 2014; 15 (10): 1231–1240.
33. Steinke S.S., Trenkwalder C., Zimmermann J., et al. Polysomnographic findings in restless legs syndrome (RLS) patients with severe augmentation. *Sleep Med.* 2018; 48: 79–85.
34. Allen R.P., Picchietti D., Hening W.A., et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology: a report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med.* 2003; 4 (2): 101–119.
35. Garcia-Borreguero D., Kohnen R., Hogl B., et al. Validation of the Augmentation Severity Rating Scale (ASRS): a multicentric, prospective study with levodopa on restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2007; 8 (5): 455–463.
36. Garcia-Borreguero D., Kohnen R., Boothby L., et al. Validation of the multiple suggested immobilization test: a test for the assessment of severity of restless legs syndrome (Willis – Ekbom disease). *Sleep.* 2013; 36 (7): 1101–1109.
37. Garcia-Borreguero D., Allen R., Hudson J., et al. Effects of rotigotine on daytime symptoms in patients with primary restless legs syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2016; 32 (1): 77–85.
38. Li Y., Zhao Z., Tan Y., Wang X. Dynamical analysis of the effects of circadian clock on the neurotransmitter dopamine. *Math. Biosci. Eng.* 2023; 20 (9): 16663–16677.
39. Carlsson A., Svennerholm L., Winblad B. Seasonal and circadian monoamine variations in human brains examined post mortem. *Acta Psychiatr. Scand.* 1980; 61 (S280): 75–85.
40. Kim J., Jang S., Choe H.K., et al. Implications of circadian rhythm in dopamine and mood regulation. *Mol. Cells.* 2017; 40 (7): 450–456.
41. Nimitvilai S., Herman M., You C., et al. Dopamine D2 receptor desensitization by dopamine or corticotropin releasing factor in ventral tegmental area neurons is associated with increased glutamate release. *Neuropharmacology.* 2014; 28: 28–40.
42. Skagerberg G., Bjijrklund A., Lindvall O., Schmidt R.H. Origin and termination of the diencephalo-spinal dopamine system in the rat. *Brain Res. Bull.* 1982; 9 (1–6): 237–244.
43. Clemens S., Rye D., Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology.* 2006; 67 (1): 125–130.

44. Jiménez-Jiménez F.J., Alonso-Navarro H., García-Martín E., Agúndez J.A.G. Genetics of restless legs syndrome: an update. *Sleep Med. Rev.* 2017; 39: 108–121.
45. Piña-Leyva C., Lara-Lozano M., Rodríguez-Sánchez M., et al. Hypothalamic A11 nuclei regulate the circadian rhythm of spinal mechanonociception through dopamine receptors and clock gene expression. *Life.* 2022; 12 (9): 1411.
46. Reinig S., Driever W., Arrenberg A.B. The descending diencephalic dopamine system is tuned to sensory stimuli. *Curr. Biol.* 2017; 27 (3): 318–333.
47. Clemens S., Hochman S. Conversion of the modulatory actions of dopamine on spinal reflexes from depression to facilitation in D3 receptor knock-out mice. *J. Neurosci.* 2004; 24 (50): 11337–11345.
48. Gainetdinov R.R., Premont R.T., Bohn L.M. Desensitization of G protein-coupled receptor and neuronal functions. *Annu. Rev. Neurosci.* 2004; 27: 107–144.
49. Lamey M., Thompson M., Varghese G., et al. Distinct residues in the carboxyl tail mediate agonist-induced desensitization and internalization of the human dopamine D1 receptor. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (11): 9415–9421.
50. Castro-Hernández J., Afonso-Oramas D., Cruz-Muros I., et al. Prolonged treatment with pramipexole promotes physical interaction of striatal dopamine D3 autoreceptors with dopamine transporters to reduce dopamine uptake. *Neurobiol. Dis.* 2015; 74: 325–335.
51. Dinkins M.-L., Lallemand P., Clemens S. Long-term treatment with dopamine D3 receptor agonists induces a behavioral switch that can be rescued by blocking the dopamine D1 receptor. *Sleep Med.* 2017; 40: 47–52.
52. Clemens S., Ghorayeb I. Chapter four – D3 and D1 receptors: the yin and yang in the treatment of restless legs syndrome with dopaminergics. *Adv. Pharmacol.* 2019; 84: 79–100.
53. Trenkwalder C., Paulus W. Pharmacological treatments of augmentation in restless legs syndrome patients. *Adv. Pharmacol.* 2019; 84: 255–265.
54. Williams A.-M., Garcia-Borreguero D. Management of restless legs syndrome augmentation. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2009; 11 (5): 327–332.
55. Trenkwalder C., Canelo M., Lang M., et al. Management of augmentation of restless legs syndrome with rotigotine: a 1-year observational study. *Sleep Med.* 2017; 30: 257–265.
56. Trenkwalder C., Benes H., Grote L., et al. Prolonged release oxycodone–naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol.* 2013; 12 (12): 1141–1150.
57. Harrison E.G., Keating J.L., Morgan P.E. Non-pharmacological interventions for restless legs syndrome: a systematic review of randomised controlled trials. *Disabil. Rehabil.* 2018; 41 (17): 2006–2014.
58. Lettieri C.J., Eliasson A.H. Pneumatic compression devices are an effective therapy for restless legs syndrome: a prospective, randomized, double-blinded, sham-controlled trial. *Chest.* 2009; 135 (1): 74–80.
59. Heide A.C., Winkler T., Helms H.J., et al. Effects of transcutaneous spinal direct current stimulation in idiopathic restless legs patients. *Brain Stimul.* 2014; 7 (5): 636–642.
60. Lin Y.C., Feng Y., Zhan S.Q., et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of restless legs syndrome. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2015; 128 (13): 1728–1731.
61. Aukerman M.M., Aukerman D., Bayard M., et al. Exercise and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J. Am. Board Fam. Med.* 2006; 19 (5): 487–493.
62. Harrison E.G., Keating J.L., Morgan P. Novel exercises for restless legs syndrome: a randomized, controlled trial. *J. Am. Board Fam. Med.* 2018; 31 (5): 783–794.

Augmentation of Restless Legs Syndrome

N.A. Gorbachev, M.G. Poluektov, PhD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Nikita A. Gorbachev, nikit.gorbacheff@yandex.ru

Restless legs syndrome (RLS) is one of the current diseases treated by neurologists, somnologists and movement disorders specialists. The article dedicates data on a complication of RLS that occurs during dopaminergic therapy – the augmentation. It is characterized by an earlier onset of the syndrome, an increase in the area of distribution of its manifestations and an increase in its intensity. The key difference from similar conditions (tolerance, rebound phenomenon, natural progression of the disease) is the increase in symptoms as the dose increases and relief as the dose of the drug decreases. The pathophysiology of RLS is based on dopaminergic dysfunction of A11 neurons of the posterior hypothalamus. Augmentation develops of excessive stimulation of dopamine receptors, as a result of which, on the one hand, the sensitivity of the receptors to the neurotransmitter decreases (desensitization), on the other hand, the conformational properties of the receptors may change, due to which a paradoxical increase in the syndrome develops of an increase in drug dose. The principles of augmentation therapy are given.

Keywords: restless legs syndrome, augmentation, dopaminergic therapy, A11 neurons, sleep disorders

Миастения у женщин репродуктивного возраста: планирование и ведение беременности и родов

О.А. Кичерова, д.м.н., А.С. Киселева, Л.И. Рейхерт, Ю.И. Доян, к.м.н.

Адрес для переписки: Оксана Альбертовна Кичерова, ran1912@mail.ru

Для цитирования: Кичерова О.А., Киселева А.С., Рейхерт Л.И., Доян Ю.И. Миастения у женщин репродуктивного возраста: планирование и ведение беременности и родов. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (14): 38–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-14-38-44

Миастения – это классическое аутоиммунное заболевание, характеризующееся образованием антител к различным антигенным мишеням периферического нейромоторного аппарата и проявляющееся патологической утомляемостью определенных групп мышц. Совершенствование методов диагностики и лечения заболевания способствовало улучшению качества жизни больных вплоть до полной компенсации нарушенных функций, что в свою очередь привело к увеличению частоты наступления беременности у женщин с миастенией. Проанализированы данные научных электронных библиотек CYBERLENINKA, eLibrary, Google Scholar и базы PubMed. Отобраны монографии, научные обзоры, когортные исследования, а также клинические случаи с описанием способов ведения беременных с миастенией. Заявленной цели соответствовали 50 научных публикаций. В ходе анализа использованной литературы показаны механизмы влияния беременности на течение заболевания, особенности планирования и ведения беременности у женщин с миастенией. Рассмотрены рекомендации по ведению родов при миастении, а также представлены данные, касающиеся возможности использования отдельных лекарственных препаратов в период гестации и лактации у женщин с миастенией. На основании анализа данных сделан вывод, что миастения в целом является управляемым состоянием, тщательный контроль за которым в гестационном периоде повышает шансы женщины на рождение здорового ребенка.

Ключевые слова: миастения, беременность, неврология беременных, роды при миастении

Введение

Миастения является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся образованием антител к различным антигенным мишеням периферического нейромоторного аппарата и проявляющимся патологической утомляемостью определенных групп мышц. Чаще миастенией страдают молодые женщины, в связи с чем вопросы планирования беременности и ведения пациенток в родах приобретают особую актуальность.

Совершенствование методов диагностики и лечения миастении способствовало улучшению качества жизни больных вплоть до полной компенсации нарушенных функций, что в свою очередь привело к увеличению частоты наступления беременности. Поскольку данная патология влияет на жизнь женщины, течение беременности и способность вынашивания здоровых детей, требуется детальное рассмотрение вопросов ведения беременности и родов. Недостаточно изученными остаются вопросы, связанные с особенностями

дебюта заболевания во время беременности и в послеродовом периоде, этиопатогенетические аспекты транзиторной неонатальной миастении, которая развивается лишь у трети новорожденных при абсолютной проходимости антител через плаценту [1, 2].

Материал и методы

Использованы данные электронных библиотек CYBERLENINKA, eLibrary, Google Scholar, базы PubMed. Отобраны монографии, научные обзоры, когортные исследования, а также клинические случаи с описанием способов ведения беременных с миастенией. Поиск необходимой литературы осуществлялся по ключевым словам: гендерные особенности миастении (gender characteristics of myasthenia gravis), миастения у женщин (myasthenia gravis in women), беременность при миастении (pregnancy with myasthenia gravis), ведение родов при миастении (management of childbirth with myasthenia gravis). Заявленной цели соответствовали 50 научных публикаций.

Результаты и обсуждение

Трансформация аутоиммунных процессов во время беременности, очевидно, зависит от множества обстоятельств. Физиологическая беременность по своей сути является иммунодефицитным состоянием, обеспечивающим толерантность организма матери к плоду, который можно рассматривать как полусовместимый аллотрансплантант ввиду половинной генетической чужеродности, доставшейся от сперматозоида. С целью обеспечения этого иммунодефицитного состояния выделяется ряд гормонов и белков (прогестерон, плацентарный лактоген, альфа-фетопротеин (АФП)), подавляющих как локальные, так и общие иммунные реакции и обеспечивающих особенности течения ряда аутоиммунных патологий на фоне гестации [3, 4].

Гормональные изменения в организме женщины во время беременности видоизменяют течение миастенического процесса. Реципрокные взаимосвязи гипоталамо-гипофизарной и иммунной систем приводят к тому, что изменяющийся во время беременности гормональный фон влияет на иммунитет и аутоиммунные реакции. В результате происходят изменения в течении миастении в гестационном и послеродовом периодах. Это в свою очередь обуславливает вариабельность течения патологического процесса у пациенток с миастенией от тяжелых обострений до полных ремиссий.

Многочисленные исследования разных лет с участием больших когорт пациентов позволили установить, что в группах молодых больных миастенией преобладают женщины, в то время как в возрастной категории старше 50 лет соотношение мужчин и женщин одинаково [5–7]. Имеется достоверная связь паранеопластического синдрома при патологии тимуса с полом: у пациентов детородного возраста фолликулярная гиперплазия тимуса наблюдается преимущественно у женщин (соотношение женщин и мужчин – 9:1). Данное обстоятельство позволяет предположить взаимосвязь между В-клеточными аутоиммунными процессами и влиянием половых гормонов [8, 9]. Имеются данные о том, что половые гормоны (прогестерон, эстрогены, тестостерон) способны вызывать количественные и качественные изменения в клетках иммунной системы. Так, в ряде исследований продемонстрировано их влияние на выработку цитокинов и иммуноглобулинов [10, 11]. В частности, эстрогены индуцируют иммунные процессы с участием CD4+, Th2- и В-клеток, потенцируя развитие В-клеточных аутоиммунных заболеваний. Эстрогены демонстрируют иммуностимулирующий эффект в отношении созревания, отбора и секреции антител аутореактивными В-клетками [10, 12]. В исследованиях на мышах показано, что эстрогены влияют на формирование тимуса и его функционирование, что в свою очередь предопределяет особенности развития CD4 и CD8 Т-клеток. Показано, что у мышей с дефицитом рецепторов эстрогенов альфа-объем тимуса меньше, чем у их сиблингов, что в дальнейшем приводит к эстрадиол-индуцированной атрофии вилочковой железы [13]. Эстрогены в физиологи-

ческой концентрации стимулируют экспансию CD4+, CD25+ и Treg-клеток, обеспечивающих толерантность к аутоантигенам. Нарушение экспрессии рецепторов эстрогена на тимоцитах и моноцитах периферической крови у больных миастенией обуславливает развитие аутоиммунного ответа за счет влияния на активность В-клеток и продукцию цитокинов [12, 14]. На сегодняшний день нет достоверных данных о том, влияют ли эстрогены непосредственно на ацетилхолинэстеразные рецепторы, поскольку результаты экспериментальных исследований неоднозначны. Так, R.R. Leker и соавт. [15] не установили достоверных отличий в течении экспериментальной миастении у крыс, перенесших овариэктомию. В то же время L. Delru и соавт. [16] отмечали повышенную восприимчивость животных к экспериментальной миастении под влиянием эстрогенов. Однако это не исключает того, что эстрогены способны индуцировать как про-, так и противовоспалительные реакции. В отличие от В-клеток, на которые эстрогены всегда оказывают стимулирующее воздействие, Т-клеточный эффект на аутоиммунный процесс может быть вариабельным и зависит от ряда внутренних и внешних факторов. Данное обстоятельство подтверждается наблюдениями за течением миастенического процесса в разные периоды менструального цикла, во время беременности и после родов [16]. Во время беременности уровень большинства гормонов и белков, способных подавлять общие и местные иммунные реакции (прогестерон, плацентарный лактоген, АФП, хорионический гонадотропин (ХГЧ)), закономерно повышается, что приводит к увеличению их активности и обуславливает особенности течения аутоиммунных процессов во время гестации [17, 18]. Колебания концентрации эстрогенов, вероятно, являются одной из причин флуктуирующего течения миастении в разные фазы менструального цикла и при беременности. Уровень эстрогенов увеличен в течение всей беременности с пиком секреции на 34–36-й неделе, однако концентрация прогестерона в десять раз выше концентрации эстрогенов. Таким образом, беременность позиционируется как прогестерон-доминирующее состояние. Прогестерон опосредованно через Т-лимфоциты ингибирует реакцию отторжения плода, подавляет Th1-цитокины и стимулирует выработку Th2-цитокинов. В первые недели беременности уровень прогестерона практически не отличается от второй фазы менструального цикла, но к пятой-шестой неделе его концентрация снижается, а с седьмой недели гестации вновь увеличивается, сохраняясь на высоком уровне до родов [17, 19].

В период беременности и после родов значение имеет колебание уровня кортизола, который устойчиво повышен с 12-й недели беременности, достигает пика во время родов и снижается сразу после родоразрешения. В целом кортизол обладает выраженной иммунодепрессивной активностью, подавляет иммунитет за счет снижения активности Т- и В-лимфоцитов и уменьшения выработки провоспалительных цитокинов.

Наряду с изменениями, происходящими в организме женщины, плод в свою очередь вырабатывает факто-

ры, подавляющие материнскую иммунную агрессию и способствующие сохранению беременности [19]. К таким факторам относят ХГЧ, продуцируемый трофобластом плода и стимулирующий выработку прогестерона, кортизола и дифференцировку В-клеток, продуцирующих интерлейкин 10 (В10-клетки) [20]. Данный фенотип В-клеток способствует сохранению беременности и подавляет патологические иммунные реакции, в частности продукцию фактора некроза опухоли альфа [21, 22]. Наряду с ХГЧ в желточном мешке, а затем в печени плода синтезируется АФП, угнетающий аутоиммунные воспалительные реакции и стимулирующий дифференцировку Тreg-клеток [23–25]. Во внутриутробных концентрациях АФП стимулирует апоптоз В-клеток, что служит дополнительным защитным механизмом, препятствующим проникновению материнских В-клеток к плоду.

В исследованиях показана способность АФП ослаблять аутоиммунный патологический процесс при экспериментальной миастении, что, по мнению ряда авторов, может быть обусловлено его конкуренцией в синапсе с антителами к ацетилхолиновым рецепторам [26].

В первом триместре беременности течение миастении ухудшается в 37% случаев. Улучшение и отсутствие значительной разницы в течении болезни наблюдаются в 42% случаев. В последующих триместрах, как правило, не только улучшается состояние пациенток, но и достигается полная ремиссия, даже у тех, чье состояние ухудшалось в первом триместре. Различия в течении заболевания у беременных определяются также формой миастении. Наиболее склонна к обострениям кранио-бульбарная форма. Наиболее благоприятно, по данным исследований, протекает глазная форма. Наименьшей предсказуемостью характеризуется туловищная форма, при которой на фоне беременности с одинаковой частотой наблюдаются как ремиссии, так и обострения [3, 4, 26].

Клиническая картина во время беременности и после родов имеет свои особенности у пациенток, перенесших радикальную тимэктомию. У них беременность обычно не оказывает существенного влияния на состояние, но в родах достоверно увеличивается частота осложнений, обострения миастении, а вероятность рождения больного ребенка прямо пропорциональна тяжести заболевания к моменту наступления беременности [1].

Исходя из результатов немногочисленных исследований, беременность и роды могут обуславливать изменение клинического паттерна миастении и вызывать сероконверсию с трансформацией серонегативной формы в серопозитивную [3].

В период беременности могут дебютировать многие аутоиммунные заболевания, в том числе миастения. Наиболее опасны в данном аспекте второй триместр и первый месяц после родов. При этом клиническая форма заболевания может быть любой. Прослеживается тенденция к гиперплазии тимуса за период беременности, что также может способствовать развитию миастении. Между тем проведение тимэктомии во

время гестации необоснованно. Согласно решению международного консенсуса, оперативное вмешательство следует отложить до полного послеродового восстановления независимо от патологии тимуса и клинических проявлений миастении [27].

Собственно патология в меньшей степени влияет на беременность. По мнению ряда авторов, 57% беременностей протекает без отклонений. Перечень акушерской патологии включает угрозу прерывания беременности на ранних сроках (16%), преждевременное излитие околоплодных вод (9%), преэклампсию (3%). В целом патология родов наблюдается в 41% и чаще (22%) представлена слабостью родовой деятельности. Смерть в родах происходит в 1% случаев вследствие ДВС-синдрома. Данные показатели сопоставимы с общепопуляционной патологией беременности [27].

При ведении пациенток с миастенией, планирующих беременность, следует проанализировать противопоказания к беременности, возможность коррекции факторов риска, смену терапии при необходимости. Обязательна консультация с врачом миастенического центра. Консультации повторяются при любом ухудшении состояния. Многие исследователи подчеркивают важность тимэктомии при подготовке женщин к беременности [28–33]. Так, в ходе наблюдения за 135 беременными с миастенией установлено, что у женщин, прошедших тимэктомию до гестации, в два раза снижается риск рождения детей с транзитной неонатальной миастенией [30, 33]. Вместе с тем у женщин, которым проведена тимэктомия, течение миастении во время беременности в целом более благоприятное [29, 33]. Рассматриваются вспомогательные репродуктивные технологии (экстракорпоральное оплодотворение), поскольку миастения не является противопоказанием к ней, если заболевание компенсировано [1, 4, 33].

В планировании беременности при миастении первоочередной задачей врача и пациентки является достижение ремиссии при минимальных дозах антихолинэстеразных препаратов или глюкокортикостероидов (ГКС), прием которых будет продолжаться во время беременности. Чем более качественное достижение ремиссии, тем лучше прогноз как для самой пациентки, так и для новорожденного. Достижение ремиссии определяется в отсутствие клинических симптомов и посредством электронейромиографии (ЭНМГ). ЭНМГ-мониторинг необходимо проводить сразу после наступления беременности, в каждом триместре и после родов. В совокупности эти методы считаются наиболее точными в аспекте объективизации течения беременности и родов. Для своевременной коррекции лечения мониторинг состояния (клиническое и ЭНМГ-исследование) проводят в каждом триместре и послеродовом периоде [3, 33]. Исследование титра антител при планировании беременности не обязательно, так как корреляция с состоянием матери в гестационном периоде не прослеживается [28].

При планировании беременности необходим тщательный контроль получаемой женщиной терапии. Критерий ее эффективности – достижение уровня минимальных проявлений заболевания, а в идеале –

ремиссии. Отменяются и заменяются все потенциально тератогенные препараты минимум за 12 месяцев до планируемой беременности. При этом полная отмена терапии недопустима. Применение антихолинэстеразных препаратов в периоде гестации наиболее безопасно. Из побочных эффектов, возникающих на фоне применения препаратов данной группы, описан случай гипертрофии мышечного слоя кишечной стенки у новорожденного при использовании высоких доз простигмина и микроцефалии – на фоне применения сверхвысоких доз. Препаратом выбора у беременных и планирующих беременность пациенток может быть пиридостигмин [1, 34, 35]. В многочисленных клинических исследованиях препарат показал себя с хорошей стороны в отсутствие тератогенного эффекта для человека. Предполагается также, что и другие холинэргические препараты не проявляют тератогенного эффекта, однако отсутствие достаточной доказательной базы не позволяет с уверенностью говорить об их полной безопасности для организма женщины и плода. В периоде лактации пиридостигмин может вызвать колики у ребенка. Следует учитывать, что при грудном вскармливании в организм ребенка попадает около 0,09% дозы матери из расчета на массу тела [1, 34, 35].

Относительно противопоказано применение высоких доз ГКС в первом триместре беременности, поскольку они оказывают тератогенный эффект, особенно выраженный с восьмой по 11-ю неделю, вследствие чего развиваются так называемые волчья пасть, заячья губа, или хейлосхизис, – расщелина мягкого неба и верхней губы. В зависимости от клинической ситуации может потребоваться назначение ГКС. В этом случае доза преднизолона составляет 10–15 мг/сут. Такая доза ассоциируется с минимальным индивидуальным риском. Назначение препаратов группы ГКС требует дополнительного назначения ингибиторов протонной помпы и осторожности в отношении развития остеопороза и стероидного диабета. В зависимости от продолжительности терапии и дозы препарата могут наблюдаться внутриутробная задержка роста, преждевременные роды (связанные с преждевременным разрывом плодных оболочек), переходящая гипогликемия, гипотония, нарушение баланса электролитов у новорожденных. Однако в настоящее время считается, что использование ГКС не несет в себе риска развития грубых аномалий плода [1, 34]. При наличии показаний системные ГКС при беременности применяются по следующим схемам в пересчете на преднизолон: поддерживающая доза в первом триместре составляет не более 10 мг/сут, в случае возникновения неотложных состояний дозу не ограничивают. При необходимости назначения препарата в более высоких дозах проводят контроль роста плода с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). Если лечение продолжалось вплоть до родов, необходимо проявить осторожность в отношении вероятности развития надпочечниковой недостаточности у новорожденного [1, 34]. В периоде лактации применение преднизолона и метилпреднизолона абсолютно противопоказано.

Остальные препараты из группы ГКС, даже в высоких дозах, вводимые однократно или в течение нескольких дней, не ограничивают грудное вскармливание, которое следует проводить не менее чем через три-четыре часа [1, 4, 28, 34].

Верошпирон и микофенолата мофетил применяют только по специальным показаниям, поскольку, несмотря на отсутствие данных о влиянии на человеческий плод и ребенка, в опытах на животных эти препараты продемонстрировали тератогенные свойства [34].

При наличии соответствующих показаний в ряде случаев целесообразна терапия человеческими иммуноглобулинами. У препаратов данной группы не установлено токсического воздействия на плод [1, 34, 35]. Азатиоприн и циклоспорин А исследованы недостаточно, однако заметного тератогенного эффекта у обоих препаратов не выявлено [1, 34, 36]. Тем не менее применение препаратов данной группы при специальных показаниях требует контроля УЗИ высокого разрешения. Азатиоприн проникает через плаценту. В ряде исследований на животных показан тератогенный эффект при использовании высоких доз препарата [37]. В других исследованиях на фоне применения терапевтических доз, даже на ранних сроках гестации, не зафиксировано видимого увеличения риска аномалий и выкидышей, а также преждевременных родов [38, 39]. Исследования воздействия данной группы препаратов и ГКС у пациенток не только с миастенией, но и с другими аутоиммунными патологиями, перенесшими трансплантацию, показали редкое развитие аномалий. В частности, при использовании циклоспорина А вероятность спонтанных самопроизвольных аборт и преждевременных родов была выше, чем на фоне применения ГКС и/или азатиоприна [40]. В других наблюдениях за женщинами, получавшими иммуносупрессивную терапию после трансплантации почек, установлен больший процент мертворожденных, недоношенных и маловесных детей по сравнению с контрольной группой. Между тем выжившие дети в дальнейшем, как правило, развивались без отклонений. Следует также отметить, что в указанной группе выявлены случаи синдрома дефицита внимания, нейросенсорной тугоухости и диабета 1-го типа. В то же время прямой взаимосвязи обнаруженных у детей патологий с приемом матерью указанных препаратов объективно не установлено [41].

Цитостатические препараты необходимо отменять не позднее чем за шесть месяцев до планируемой беременности. Цитостатики группы антагонистов фолиевой кислоты (метотрексат, аминоптерин) в исследованиях продемонстрировали способность провоцировать самопроизвольный аборт или в случае несостоявшегося прерывания беременности выраженные тератогенные изменения – «аминоптериновый синдром», включающий пороки развития скелета, центральной нервной системы (анэнцефалия, гидроцефалия, менингомиелоцеле) и сердечно-сосудистой системы [42].

Вопрос о сохранении и ведении беременности у пациенток с миастенией должен решаться в неврологическом отделении в первом триместре. Противопока-

заниями к беременности являются тяжелые формы, прогрессирование или декомпенсация миастении, не поддающиеся коррекции антихолинэстеразными препаратами, и миастенические кризы в анамнезе.

Весь период планирования, ведения беременности и родоразрешения контролируется совместно неврологами и акушерами-гинекологами для коррекции получаемой терапии и прерывания беременности при наличии противопоказаний к ней [43]. К схеме терапии иногда добавляют витамины группы В, аскорбиновую, глутаминовую и аденозинтрифосфорную кислоты, оротат калия (обязателен к назначению в низких дозах во время беременности).

Еще одним методом комплексной терапии пациенток с миастенией при патологии невынашивания и гинекологических нарушениях на разных сроках беременности может быть озонотерапия, показавшая хорошие результаты в отношении сохранения беременности, снижения риска возникновения гестационных осложнений, патологии родов и послеродового периода, а также улучшения адаптивных способностей новорожденного [44]. Эффективность озонотерапии связывают с регуляцией и уравниванием процессов перекисного окисления и антиоксидантной активности [45, 46]. На фоне озонотерапии отмечается обезболивающий эффект за счет противовоспалительного действия (влияние на простагландины), увеличения тканевой оксигенации и элиминации продуктов обмена [46].

В комплексном лечении беременных с миастенией положительное влияние на клиническое течение заболевания продемонстрировал инвазивный внутривенный способ введения озоноксиородной смеси. Применение данного метода позволяет снизить дозу антихолинэстеразных препаратов и ГКС, что в свою очередь служит предиктором благополучного гестационного периода [44].

Исследователи рекомендуют воздержаться от проведения плазмафереза, применения высоких доз калийсодержащих препаратов [34].

Препараты интерферона альфа, часто применяемые при простудных заболеваниях у беременных, могут спровоцировать обострение миастении. Их назначения следует избегать. Ухудшение течения болезни вызывают и некоторые антибиотики (ампициллин, пенициллин), нарушающие нервно-мышечную передачу [47].

Решая вопрос о методе родоразрешения, предпочтение следует отдавать естественным родам с адекватным обезболиванием, поскольку любое оперативное вмешательство существенно увеличивает риск развития миастенического криза. Как правило, в случае компенсации первый период родов не отличается от такового у среднестатистической женщины, так как миоциты матки являются гладкими и, следовательно, не поражаются антителами. Второй период родов может сопровождаться слабостью родовой деятельности. В родах возможно применение эуфиллина для усиления мышечного сокращения и уменьшения утомления мышц, при ослабленной родовой деятельности – антихолинэстеразных препаратов и простагландинов, при

значительном усугублении слабости – преднизолона. Для стимуляции родовой деятельности также используются окситоцин и простагландины. В случае резкого нарастания парезов во втором периоде родов показано проведение вакуум-экстракции или наложение акушерских щипцов. Для профилактики атонического кровотечения в третьем периоде родов используется окситоцин. Важным условием является возможность оказания респираторной поддержки роженице вплоть до подключения к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Поскольку роды считаются более мощным триггером обострения и дебюта миастении, чем беременность, требуется тщательное наблюдение за роженицей. При существенном ухудшении ее состояния, сопровождающемся нарушением жизненных функций и невозможностью проведения родов через естественные пути, выполняется операция кесарева сечения [47]. При необходимости оперативного вмешательства возникает вопрос об анестезиологическом пособии. Предпочтение отдается нейроксиальной анестезии. При проведении общего интубационного обезболивания необходимо воздержаться от применения седативных препаратов (бензодиазепины), а в ходе собственно оперативного вмешательства следует использовать миорелаксанты только короткого действия (Дитилин, Мивакрон, суксаметония йодид) либо воздержаться от их применения. Для премедикации или синхронизации с аппаратом ИВЛ не противопоказаны опиоидные анальгетики, общие анестетики (например, пропофол), натрия оксибутират. По окончании оперативного вмешательства вводят прозерин 1,5–0,05% и раствор атропина 0,3–0,1%. Для местной анестезии противопоказаны лидокаин и новокаин [1, 48].

Послеродовой период требует тщательного наблюдения первые 3–5 дней с целью своевременного выявления показаний к респираторной поддержке. Наблюдение неврологом новорожденных направлено на выявление и коррекцию за счет введения прозерина в первые 2–6 дней неонатальной формы миастении. Наблюдение в этом периоде ведется круглосуточно до четырех дней [48, 49].

Предпочтительно искусственное вскармливание, поскольку большинство препаратов выделяется с молоком и может негативно влиять на ребенка. Но самое главное – передаваемые ребенку с молоком матери антитела способствуют развитию неонатальной миастении [1, 47].

Не исключены и состояния новорожденного, обусловленные влиянием болезни матери на плод (но не наличием собственно наследственной патологии). Антитела к фетальным формам ацетилхолинорецепторов легко проходят трансплацентарный барьер, провоцируя нарушение нервно-мышечного органогенеза и развитие артрогрипоза [47, 50]. Артрогрипоз характеризуется множественными контрактурами суставов, повреждением, а следовательно, нарушением функционирования спинного мозга с атрофией мышечных структур. Еще одним грозным осложнением для ребенка, рожденного матерью с миастенией, является транзиторная неонатальная миастения.



Это переходящее состояние, требующее неотложной помощи и развивающееся у новорожденного в связи с предполагаемым преобладанием антител к эмбриональным γ -субъединицам над антителами к зрелым ϵ -субъединицам. В отсутствие лечения данное состояние характеризуется высокой степенью летальности из-за дыхательной недостаточности [50].

Заключение

Миастения в большинстве случаев является управляемым состоянием, требующим особой насторо-

женности у женщин детородного возраста. Планирование беременности, тщательный контроль за течением заболевания в гестационном периоде, учет индивидуальных особенностей и надлежащее отношение к этапу родоразрешения способны свести к минимуму риск развития осложнений, улучшить прогноз, повысить шансы женщины на рождение здорового ребенка и в целом улучшить качество жизни. *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. М.: Медицина, 1996.
2. Gilhus N.E., Romi F., Hong Y., et al. Myasthenia gravis and infectious disease. *J. Neurology*. 2018; 265 (6): 1251–1258.
3. Щербакова Н.И., Хрущева Н.А., Огурцова Н.Н. и др. Тайна деторождения при миастении: факторы, влияющие на течение заболевания во время беременности и риски развития транзиторной неонатальной миастении. Уникальный пример рождения здорового ребенка у семейной пары больных аутоиммунной миастенией. *Неврологический журнал*. 2017; 6: 302–312.
4. Verlohren S., Ott C.E., Meisel A., et al. Maternal acetylcholine-receptor autoantibodies causing recurrent fetal arthrogryposis. *Ultraschall Med*. 2016; 37 (Suppl 01).
5. Wlodarski R., Rezanja K., Soliven B. Myasthenia gravis: epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations. *J. Clin. Med*. 2021; 10 (11): 2235.
6. Basta I.Z., Pekmezović T.D., Perić S.Z., et al. Assessment of health-related quality of life in patients with myasthenia gravis in Belgrade (Serbia). *Neurol. Sci*. 2012; 33 (6): 1375–1381.
7. Boldingh M.I., Dekker L., Maniaol A.H., et al. An up-date on health-related quality of life in myasthenia gravis – results from population based cohorts. *Health Qual. Life Outcomes*. 2015; 13: 115.
8. Плейфер Дж. Наглядная иммунология. М.: ГЭОТАР-Медицина, 1998.
9. Ройт А., Бростофф Дж. Иммунология. М.: Мир, 2000.
10. Da Silva J.A.P. Sex hormones and glucocorticoids: interactions with the immune system. *Ann. NY Acad. Sci*. 1999; 876 (1): 102–118.
11. Oertelt-Prigione S. The influence of sex and gender on the immune response. *Autoimmun. Rev*. 2012; 11 (6–7): A479–A485.
12. Berrih-Aknin S., Le Panse R., Berrih-Aknin S. Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *J. Autoimmun*. 2014; 52: 90–100.
13. Hirahara H., Ogawa M., Kimura M., et al. Glucocorticoid independence of acute thymic involution induced by lymphotoxin and estrogen. *Cell. Immunol*. 1994; 153 (2): 401–411.
14. Nancy P., Berrih-Aknin S. Differential estrogen receptor expression in autoimmune myasthenia gravis. *Endocrinology*. 2005; 146 (5): 2345–2353.
15. Leker R.R., Karni A., Brenner T., et al. Effects of sex hormones on experimental autoimmune myasthenia gravis. *Eur. J. Neurol*. 2000; 7 (2): 203–206.
16. Delpy L., Douin-Echinard V., Garidou L., et al. Estrogen enhances susceptibility to experimental autoimmune myasthenia gravis by promoting type 1-polarized immune responses. *J. Immunol*. 2005; 175 (8): 5050–5057.
17. Акушерство: Национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
18. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. М.: РАМН, 2003.
19. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
20. Jensen F., Muzzio D., Soldati R., et al. Regulatory B10 cells restore pregnancy tolerance in a mouse model. *Biol. Reprod*. 2013; 89 (4): 1–7.
21. Mauri C., Gray D., Mushtaq N., Londei M. Prevention of arthritis by interleukin 10-producing B cells. *J. Exp. Med*. 2003; 197 (4): 489–501.
22. Carter N.A., Vasconcellos R., Rosser E.C., et al. Mice lacking endogenous IL-10-producing regulatory B cells develop exacerbated disease and present with an increased frequency of Th1/Th17 but a decrease in regulatory T cells. *J. Immunol*. 2011; 186 (10): 5569–5579.
23. Heininger K., Edler C., Toyka K.V. α -Fetoprotein and neonatal transient myasthenia gravis. *Neurology*. 1984; 34 (3): 403–404.
24. Irony-Tur-Sinai M., Grigoriadis N., Loubopoulos A., et al. Amelioration of autoimmune neuroinflammation by recombinant human alpha-fetoprotein. *Exp. Neurol*. 2006; 198 (1): 136–144.
25. Lafuste P., Robert B., Mondon F., et al. Alpha-fetoprotein gene expression in early and full-term human trophoblast. *Placenta*. 2002; 23 (8–9): 600–612.
26. Abramsky O., Brenner T. Alpha-fetoprotein inhibits antibody binding to acetylcholine receptor. Significance for myasthenia gravis and other autoimmune diseases. *Isr. J. Med. Sci*. 1979; 15 (11): 943–945.
27. Shen C., Lu Y., Zhang B., et al. Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis. *J. Clin. Invest*. 2013; 123 (12): 5190–5202.
28. Norwood F., Dhanjal M., Hill M., et al. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a UK multispecialty working group. *J. Neurol. Neurosurg. Psych*. 2014; 85 (5): 538–543.

29. Roth T.C., Rath J., Carboni G., et al. Effect of pregnancy and birth on the course of myasthenia gravis before or after transsternal radical thymectomy. *Eur. J. Cardiothoracic Surg.* 2006; 29 (2): 231–235.
30. Hoff J.M., Daltveit A.K., Gilhus N.E. Myasthenia gravis in pregnancy and birth: identifying risk factors, optimising care. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14 (1): 38–43.
31. Binks S., Vincent A., Palace J. Myasthenia gravis: a clinical-immunological update. *J. Neurol.* 2016; 263 (4): 826–834.
32. Chaudhry S.A., Vignarajah B., Koren G. Myasthenia gravis during pregnancy. *Can. Fam. Physician.* 2012; 58 (12): 1346–1349.
33. Tellez Zenteno J.F. Can we consider thymectomy before pregnancy in female patients with myasthenia gravis? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006.
34. Шефер К., Шпильман Х., Феттер К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации. М.: Логосфера, 2010.
35. Чухловина М.Л., Шабалов Н.П., Цинзерлинг Н.В. Особенности патогенеза, клиники и диагностики миастении в детском возрасте. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2006; 3: 90–96.
36. Sanders D.B., Wolfe G.I., Benatar M., et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. *Neurology.* 2016; 87 (4): 419–425.
37. Tuchmann-Duplessis H., Mercier-Parot L. Production in rabbits of malformations of the extremities by administration of azathioprine and 6-mercaptopurine. *CR Seances Soc. Biol. Fil.* 1966; 160 (3): 501–506.
38. Alstead E.M., Ritchie J.K., Lennard-Jones J.E., et al. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1990; 99 (2): 443–446.
39. Batocchi A.P., Majolini L., Evoli A., et al. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology.* 1999; 52 (3): 447–452.
40. Haugen G., Fauchald P., Sodal G., et al. Pregnancy outcome in renal allograft recipients in Norway: the importance of immunosuppressive drug regimen and health status before pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1994; 73 (7): 541–546.
41. Sgro M.D., Barozzino T., Mirghani H.M., et al. Pregnancy outcome post renal transplantation. *Teratology.* 2002; 65 (1): 5–9.
42. Buckley L.M., Bullaboy C.A., Leichtman L., Marquez M. Multiple congenital anomalies associated with weekly low-dose methotrexate treatment of the mother. *Arthritis Rheum.* 1997; 40 (5): 971–973.
43. Хрущева Н.А., Щербакова Н.И., Шабалина А.А., Костырева М.В. Миастения и беременность: механизмы взаимного влияния и прогнозирование обострений. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* 2019; 6: 46–50.
44. Дрозд О.А., Ефремов В.В., Дударев И.В. Опыт применения окислительной терапии в комплексном лечении миастении при патологии невынашивания беременности. *Главврач Юга России.* 2013; 4 (35): 29–31.
45. Сепп Е.К., Ланцова В.Б. Миастения. Клиника, диагностика, лечение и патофизиология. М., 2002; 21–48.
46. Густов А.В., Конторщикова К.Н., Потехина Ю.П. Озонотерапия в неврологии. *НГМА,* 2012; 7–14.
47. Власов П.Н., Петрухин В.А., Ахвледиани К.Н., Лубнин А.Ю. Неврологическая патология и беременность. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2023.
48. Хрущева Н.А., Щербакова Н.И., Шабалина А.А., Костырева М.М. Частота и факторы риска транзиторной неонатальной миастении. *Сеченовский вестник.* 2019; 2: 54–62.
49. Gilhus N.E., Hong Y. Maternal myasthenia gravis represents a risk for the child through autoantibody transfer, immunosuppressive therapy and genetic influence. *Eur. J. Neurol.* 2018; 25 (12): 14029.
50. Bansal R., Goyal M.K., Modi M. Management of myasthenia gravis during pregnancy. *Indian J. Pharmacol.* 2018; 50 (6): 302.

Myasthenia Gravis in Women of Reproductive Age: Planning and Management of Pregnancy and Childbirth

O.A. Kicherova, PhD, A.S. Kiseleva, L.I. Reikherth, Yu.I. Doyan, PhD

Tyumen State Medical University

Contact person: Oksana A. Kicherova, pan1912@mail.ru

Myasthenia gravis is a classic autoimmune disease characterized by the formation of antibodies to various antigenic targets of the peripheral neuromotor apparatus and manifested by pathological muscle fatigue in certain muscle groups. Improvements in diagnostic and treatment methods for the disease have contributed to an improvement in the quality of life of patients up to full compensation of impaired functions, which in turn has led to an increase in the incidence of pregnancy in women suffering from myasthenia gravis. Scientific publications for writing the review were obtained by analyzing data from scientific electronic libraries CYBERLENINKA, eLibrary, Google Scholar, and the PubMed electronic database. During the study, the following were selected: monographs, scientific reviews, cohort studies, as well as clinical cases describing methods of managing myasthenia gravis in pregnant women. 50 scientific publications met the stated goal. During the analysis of the literature used, the mechanisms of the influence of pregnancy on the course of the disease, features of planning and management of pregnancy in women suffering from myasthenia were shown. Recommendations for the management of childbirth with myasthenia gravis are considered, and data on the possibility of using certain medications during periods of gestation and lactation in women with myasthenia gravis are also provided. Based on the analysis of the presented data, it was concluded that myasthenia gravis in general is a manageable condition, careful monitoring of the course of which during the gestational period increases a woman's chances of having a healthy child.

Keywords: *myasthenia gravis, pregnancy, neurology of pregnant women, childbirth with myasthenia gravis*

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

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



Влияние хронопатологических показателей на течение дисциркуляторной энцефалопатии у больных хронической ишемической болезнью сердца, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству

М.Т. Бимусинова¹, О.А. Кичерова, д.м.н.¹, Л.И. Рейхерт, д.м.н., проф.¹,
Ю.И. Доян, к.м.н.^{1, 2}

Адрес для переписки: Мадина Тогелевна Бимусинова, bimusinova.madina@mail.ru

Для цитирования: Бимусинова М.Т., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Доян Ю.И. Влияние хронопатологических показателей на течение дисциркуляторной энцефалопатии у больных хронической ишемической болезнью сердца, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (14): 46–48.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-14-46-48

Патология цереброваскулярной системы остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в мире. В силу общности патогенетических механизмов с сердечно-сосудистыми заболеваниями целесообразно изучение влияния малоинвазивных хирургических вмешательств, в частности транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики, на неврологические проявления хронической цереброваскулярной патологии. В то же время характер и выраженность неврологических нарушений у пациентов с хроническими нарушениями мозгового кровообращения могут влиять на течение послеоперационного периода. Проанализированы данные литературы о взаимосвязи нарушений сна с неврологическими проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии, а также их влиянии на течение послеоперационного периода у больных, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, чрескожное коронарное вмешательство, транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика, хронопатология, качество сна

Патология цереброваскулярной системы наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями занимает лидирующую позицию среди причин смертности и инвалидизации в мире. Одним из ведущих методов реваскуляризации у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных сосудов является чрескожное коронарное вмешательство. Метод широко распространен не только в Европе, но и в России. Согласно данным литературы, в США ежегодно выполняется не менее 2 тыс., а в странах Европы ~600 операций на 1 млн населения [1]. За 2018 г. в России проведено 204 353 операции по ангиопластике со стентированием коронарных артерий, коронарное шунтирование выполнено 25 552 пациентам [2]. Широкое использование малоинвазивных хирургических методов лечения сердечно-сосудистой патологии, в частности транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики со стентированием, позволяет в значительной степени продлить жизнь пациентам. Вместе с тем многие аспекты, определяющие качество жизни пациентов,

перенесших подобное оперативное вмешательство, требуют тщательного изучения. Так, на течение заболевания у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, подвергшихся оперативному лечению, влияют состояние цикла «сон – бодрствование», когнитивные нарушения в виде ухудшения внимания, памяти, мышления, замедления психических процессов, появления тревожно-депрессивных симптомов вплоть до суицидальных мыслей [3]. Доказано, что сохранность когнитивных функций и качества познавательного процесса прямо пропорциональна качеству и полноте цикла «сон – бодрствование», поскольку именно во время сна человек упорядочивает и консолидирует информацию, полученную днем. При дисрегуляции цикла «сон – бодрствование» в виде инверсии или агнозии сна, частом ночном пробуждении возникают выраженные когнитивные нарушения [4, 5]. Например, при синдроме обструктивного апноэ сна у пациентов, по данным нейровизуализационного исследования, выявляется поражение передних отделов головного мозга (лобные и височные области) [6]. Вследствие этого могут



развиваться нейродегенеративные процессы, обусловленные не только гипоксией головного мозга (при синдроме обструктивного апноэ сна), но и дисрегуляцией сна [5]. По мнению ряда авторов, возникновение деменции напрямую связано с нарушением цикла «сон – бодрствование» [7]. Негативные последствия утяжеляют и замедляют реабилитационный потенциал пациентов, снижают качество их жизни, приверженность лекарственной терапии, приводят к социальной изоляции [8].

Как известно, нарушение сна не только является маркером дистресса, но и повышает риск суицидального поведения [9]. Нарушения сна играют важную роль в патогенезе метаболической дисрегуляции, стрессоустойчивости, что в конечном итоге определяет реабилитационные возможности пациентов, перенесших малоинвазивное хирургическое вмешательство. Взаимосвязь между дисрегуляцией сна и заболеваниями сердечно-сосудистой системы остается предметом дискуссии и активного клинического поиска [10, 11].

Показано, что ряд патофизиологических механизмов, связанных с обструкцией дыхательных путей во время сна, влияют на состояние коронарного кровотока [12]. В ряде публикаций [13–15] указано на распространенность нарушений дыхания во время сна у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда. Связь заболеваний сердечно-сосудистой системы с другими дисфункциями сна, прежде всего бессонницей, также показана в ряде эпидемиологических исследований [16]. Исходя из сказанного, актуально изучение распространенности и особенностей клинического течения расстройства сна у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, которым выполнено чрескожное вмешательство, причем не только на предоперационном этапе, но и в периоде послеоперационной реабилитации. С клинической точки зрения целесообразна оценка влияния методов коррекции расстройства сна на эффективность реабилитации больных. Для оценки параметров сна и хронопатологических показателей анализируют данные анамнеза заболевания и сопутствующей патологии, а также применяют специальные шкалы (Питтсбургский опросник для определения индекса качества сна (PSQI), индекс тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index – ISI), анкета балльной оценки субъективных характеристик сна (Я.И. Левин, 1995 г.), госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, шкала тревоги GAD-7, Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), батарея лобных тестов и т.д.) и актиграфию.

Для инструментальной характеристики качества сна используется полисомнография, а также упрощенные методы оценки, к которым относится актиграфия. Актиграфия представляет собой неинвазивный метод мониторинга циклов отдыха/активности человека. Небольшой актиграф, или датчик актиметрии, используется в течение недели или более для измерения общей двигательной активности. Устройство обычно находится в упаковке, напоминающей наручные часы, которую носят на запястье. Движения актиграфа постоянно записываются. Некоторые устройства дополнительно измеряют освещенность. Данные могут быть перенесены на компьютер и проанализированы в автономном

режиме. В некоторых датчиках информация передается и анализируется в режиме реального времени.

Американская академия медицины сна (AASM) разработала рекомендации для врачей, использующих актиграфию при обследовании пациентов с нарушениями сна и циркадианных ритмов. Клиницистам рекомендовано использовать актиграфию при обследовании взрослых пациентов с нарушением цикла «сон – бодрствование» и интегрировать ее в домашние устройства для тестирования апноэ во время сна, оценки общего времени сна в ходе записи (в отсутствие альтернативных объективных измерений общего времени сна) у взрослых пациентов с подозрением на нарушение дыхания во сне [17, 18]. Неотъемлемыми преимуществами актиграфии перед полисомнографией являются ее неинвазивность, экономическая эффективность, меньшая нагрузка на пациентов и способность собирать данные в течение нескольких дней/ночей. Это позволяет исследовать закономерности цикла «сон – бодрствование». Актиграфия становится распространенным методом объективной оценки параметров сна, помогающим оценить продолжительность и непрерывность сна [19]. Измерения физиологических параметров на основе актиграфии призваны помочь в проведении клинических исследований сердечной недостаточности, ориентированных на пациента.

Ежедневно в мире большое количество пациентов подвергаются оперативному вмешательству на коронарных артериях, требующему активного врачебного наблюдения не только на стационарном, но и на амбулаторном этапе. В связи с этим важно помнить, что выполнение реваскуляризации у пациентов пожилого возраста часто ассоциируется с развитием осложнений, обусловленных коморбидной патологией и тяжестью поражения коронарного русла [5, 20]. Не случайно большая часть пациентов, даже после успешных кардиохирургических оперативных вмешательств и неосложненного послеоперационного периода, остается в группе высокого риска развития нарушений дыхания во сне. В той или иной степени ишемия мозговой ткани во время операции при использовании аппаратов искусственного кровообращения и методик охлаждения, а также эмболизации мозговых артерий в сочетании с воздействием наркоза обуславливает последующий когнитивный дефицит у большинства пациентов. И если ментальные и поведенческие нарушения в раннем послеоперационном периоде проявляются психомоторной заторможенностью, нарушением ориентации вплоть до делирия, то в более поздней фазе развиваются нарушения внимания, памяти, восприятия, анализа, тревожно-депрессивные расстройства, а также нарушение цикла «сон – бодрствование» [21]. Таким образом, нарушения сна являются актуальной проблемой у больных дисциркуляторной энцефалопатией в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. Изучение параметров сна у больных ишемической болезнью сердца, которым планируется чрескожное коронарное вмешательство, позволит установить риски неблагоприятного течения послеоперационного периода. Коррекция выявленных нарушений может способствовать более благоприятному течению хронической цереброваскулярной патологии в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах. *

Литература

1. Fifth report on the provision of services for patients with heart disease. *Heart*. 2002; 88 Suppl 3 (Suppl 3): iii1–iii56.
2. vmp.rosminzdrav.ru/
3. Полуэктов М.Г., Преображенская И.С. Нарушения сна и когнитивных функций, подходы к терапии. *Психосоматика*. 2014; 1: 68–73.
4. Яценко Я.В., Вербих Т.Э., Остапчук Е.С. и др. Параметры нарушений сна у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (24): 26–30.
5. Вейн А.М., Хехт К. Сон человека. Физиология и патология. М.: Медицина, 1989.
6. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br. Med. J.* 2000; 320 (7233): 479–482.
7. Chang W.P, Liu M.E., Chang W.C., et al. Sleep apnea and the risk of dementia: a population based year follow up study in Taiwan. *PLoS One*. 2013; 8 (10): 78–85.
8. Капустенская Ж.И., Пустозеров В.Г., Ананьев А.А., Ковалева Л.П. Тревожные и депрессивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста с хронической церебральной ишемией. *Сибирский медицинский журнал*. 2009; 7: 183–184.
9. Любов Е.Б., Зотов П.Б. Нарушения сна и суицидальное поведение. Сообщение I: распространенность, влияния и взаимосвязи. *Научно-практический журнал*. 2020; 1 (38): 98–116.
10. Моое Т, Franklin K.A., Wiklund U., et al. Sleep-disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Chest*. 2000; 117 (6): 1597–1602.
11. Markus H.G., Leeuw F.E. Cerebral small vessel disease: recent advances and future directions. *Int. J. Stroke*. 2023; 18 (1): 4–14.
12. Franklin K.A., Nilsson J.B., Sahlin C., Naslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet*. 1995; 345 (8957): 1085–1087.
13. Hung J, Whitford E.G., Parsons R.W., Hillman D.R. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet*. 1990; 336 (8710): 261–264.
14. Marin J.M., Carrizo S.J., Kogan I. Obstructive sleep apnea and acute myocardial infarction: clinical implications of the association. *Sleep*. 1998; 21 (8): 809–815.
15. Доян Ю.И., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Набиева Л.В. Клинико-прогностические аспекты течения дисциркуляторной энцефалопатии у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. *Медицинская наука и образование Урала*. 2019; 1 (97): 185–188.
16. Граф Л.В., Рейхерт Л.И., Кичерова О.А., Доян Ю.И. Варианты течения хронопатологических процессов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Медицинская наука и образование Урала*. 2019; 23 (99): 166–168.
17. Smith M.T, McCrae C.S., Cheung J., et al. Use of actigraphy for the evaluation of sleep disorders and circadian rhythm sleep-wake disorders: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Sleep Med*. 2018; 14 (7): 1231–1237.
18. Рейхерт Л.И., Кичерова О.А. Коморбидность коронарных и церебральных стенозов при ишемической болезни сердца. *Медицинская наука и образование Урала*. 2020; 2 (102): 19–21.
19. Нуурра М.Т., Kronholm E. Quality of sleep and chronic illness. *J. Clin. Epidemiol*. 1989; 42 (7): 633–638.
20. Partinen M., Jamieson A., Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. *Mortality. Chest*. 1988; 94 (6): 1200–1204.
21. Gruber A., Horwood F., Sithole J., et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with metabolic syndrome but not the insulin resistance state. *Cardiovasc. Diabetol*. 2006; 5: 22.

The Influence of Chronopathological Parameters on the Course of Dyscirculatory Encephalopathy in Patients with Chronic Ischemic Heart Disease Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention

M.T. Bimusinova¹, O.A. Kicherova, PhD¹, L.I. Reikherth, PhD, Prof.¹, Yu.I. Doyan, PHD^{1,2}

¹ Tyumen State Medical University

² Regional Clinical Hospital № 2, Tyumen

Contact person: Madina T. Bimusinova, bimusinova.madina@mail.ru

Pathology of the cerebrovascular system remains one of the leading causes of mortality and disability throughout the world. Due to the similarity of pathogenetic mechanisms with cardiovascular diseases, it is advisable to study the effect of minimally invasive surgical interventions, in particular transluminal balloon coronary angioplasty, on the neurological manifestations of chronic cerebrovascular pathology. At the same time, the nature and severity of neurological disorders in patients with chronic cerebrovascular accidents may influence the course of the postoperative period in this category of patients. The authors presented a review of literature data on the relationship between sleep disorders and neurological manifestations of dyscirculatory encephalopathy, as well as their impact on the course of the postoperative period in patients undergoing percutaneous coronary intervention.

Keywords: *dyscirculatory encephalopathy, percutaneous coronary intervention, transluminal balloon coronary angioplasty, chronopathology, sleep quality*



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?

Закажите:

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

У НАС ДЕШЕВЛЕ!

СРАВНИТЕ ЦЕНЫ

И УБЕДИТЕСЬ

САМИ!



Прионные болезни. Болезнь Крейтцфельдта – Якоба

Е.С. Остапчук, к.м.н.^{1, 2}, В.Р. Король¹, Т.Э. Вербих, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Екатерина Сергеевна Остапчук, ostapchukes2008@mail.ru

Для цитирования: Остапчук Е.С., Король В.Р., Вербих Т.Э. Прионные болезни. Болезнь Крейтцфельдта – Якоба. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (14): 50–55.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-14-50-55

Прионные заболевания имеют общие клинические и патологические характеристики, такие как дегенерация нейронов и отложение аномальной формы так называемого прионного белка. Характерными чертами прионных заболеваний являются длительный инкубационный период, непродолжительное клиническое течение. Во всем мире встречаются спорадические и генетические формы прионных заболеваний, из которых генетические формы связаны с мутациями гена PRNP. Самой распространенной прионной болезнью является болезнь Крейтцфельдта – Якоба. Клинические инструменты диагностики включают визуализацию головного мозга, проведение электроэнцефалографии и исследование спинномозговой жидкости. Хотя прионные заболевания считаются относительно редкими, понимание их патогенеза и механизмов неправильной трансформации прионного белка значительно расширило знания о нейродегенеративных заболеваниях.

Ключевые слова: прионные заболевания, болезнь Крейтцфельдта – Якоба, трансмиссивные спонгиформные энцефалопатии, нейродегенеративное заболевание

Из истории вопроса

Прионные болезни (ПБ) относятся к редким нейродегенеративным заболеваниям человека и животных, вызываемым инфекционными белками – прионами. Об этих малоизученных заболеваниях известно немного, но с каждым годом попытки понять природу патологии приводят к новым открытиям, что, безусловно, дает надежду на полноценное понимание патогенеза прионных болезней. Такие знания позволят разработать эффективные меры профилактики и, может быть, лечения.

На сегодняшний день известно о нескольких болезнях человека, вызываемых прионами. Это болезнь Крейтцфельдта – Якоба (БКЯ), куру, синдром Гертсмана – Штреусслера – Шейнкера, фатальная инсомния и некоторые другие. Ведется строгий контроль ПБ, случаи заболеваний регистрируются повсеместно. В мире частота ПБ составляет около 1–15 случаев на 1 млн человек в год [1].

Понятие «прион» появилось благодаря американскому молекулярному биологу С.Б. Прюзи-не [2]. В 1982 г. ученый приблизился к разгадке

инфекционной природы белкового агента. За открытие прионов в 1997 г. С.Б. Прюзинер был удостоен Нобелевской премии. Методом его работы стали аккумуляция и очистка инфекционного агента в головном мозге хомяков, инфицированных прионами. Данное исследование помогло распознать, что возбудитель наиболее распространенной в природе трансмиссивной губчатой энцефалопатии представляет собой безнуклеиновый низкомолекулярный (27–30 кДа) белок, агент белковой природы с уникальной структурой, лишенный генома в виде ДНК или РНК, – прион (prion – proteinacious infectious particle, белковая инфекционная частица, или PrP – prion protein, прионный белок). Патологический прионный белок, который ответствен за развитие ПБ, появился в результате соматической мутации прионного гена (PRNP) или спонтанной конверсии нормального прионного белка PrP^c (от англ. *common* – обычный или *cellular* – клеточный) в его патологическую форму PrP^{Sc} (от англ. *scrapie* – почесуха овец (скрейпи), по названию одного из первых заболеваний с установленной прионной



природой) при спорадических ПБ. Накопление патологического PrP^{Sc} в дальнейшем связывается с его способностью преобразовывать PrP^C в его инфекционную форму за счет пространственных изменений. Измененный PrP^{Sc} отличается от нормального PrP^C устойчивостью к нагреванию, ультрафиолетовому и рентгеновскому облучению, что обусловлено отсутствием в ее составе нуклеиновой кислоты. Под действием прионов в головном мозге формируются фибриллы, развиваются амилоидоз и астроглиоз в отсутствие инфильтративных воспалительных реакций. В результате происходит гибель нейронов, образование вакуолей, белковых агрегатов и возникают губкообразные изменения головного мозга [1, 2].

Исходя из полученных на настоящий момент данных [3], рассматриваются несколько возможных механизмов клеточной гибели при данной патологии. Во-первых, происходит поражение синапсов, затем нейрональная гибель. Дегенерация синапсов и дендритных шипиков на начальной степени патологического процесса влияет на изоляцию нейронов от электрических стимулов и трофических факторов. Во-вторых, апоптоз является немаловажным участником патологического процесса, об этом свидетельствует появление признаков, характерных для апоптоза: фрагментации ДНК и инициирования каспазы-3 при ПБ. В-третьих, аутофагия считается еще одним механизмом клеточной гибели. При экспериментально спровоцированной БКЯ выявляются аутофагические вакуоли [4]. В-четвертых, в развитии прионных заболеваний принимает участие окислительный стресс. Наиболее чувствительные подтипы (например, парвальбумин-иммунореактивные ГАМКергические нейроны) дегенерируют первыми. В-пятых, проведенные исследования четко демонстрируют вовлечение систем процессинга протеинов в процесс формирования прионных патологий. Взаимозависимость между вовлечением эндосомально-лизосомальной системы и региональной патологией при БКЯ может свидетельствовать о том, что перегрузка этой системы приводит к изменению лизосомальных функций. Коррелирующие с региональным повреждением ткани при спорадической БКЯ, перераспределение и накопление компонентов убиквитин-протеасомной системы в ядре нейронов предполагают их вовлечение в механизмы восстановления ДНК и/или клеточной гибели [5]. В-шестых, токсические свойства PrP^{Sc} увеличиваются при нарушении антиапоптотической, антиоксидантной работы белка PrP^{Sc}. Исходя из этого, можно сделать вывод, что проявления ПБ при мутациях PrP^C связаны в большей степени с потерей нейропротективной функции PrP^C, а также с токсическим воздействием прионного белка.

Попытки изучения патогенеза привели к пониманию, что стадий формирования ПБ две – экстрацеребральная и церебральная. На первой

стадии сначала происходит интрацеребральная, интраперитонеальная или оральная инвазия, далее PrP^{Sc} поступает в органы лимфорецикулярной системы, где реплицируется. PrP^{Sc} накапливается в хронических очагах воспаления, что сопровождается развитием лимфоидных фолликул в различных органах, например печени, почках, поджелудочной и молочной железе. Вегетативная нервная система регулирует последующий перенос PrP^{Sc} в центральную нервную систему (ЦНС). Кроме того, инфицированные клетки иммунной системы способны к самостоятельному проникновению через гематоэнцефалический барьер в ЦНС. На церебральном этапе основными являются нарушения деградации PrP^{Sc} в нейроне в связи с его конформационным отличием от PrP^C и приобретение им нейротоксических свойств [6].

Загадочные и неизвестные симптомы начали обретать черты определенной патологии. Ученые умы всего мира неустанно и скрупулезно собирали малочисленную информацию, объединяясь ради достижения общей цели, стремились больше узнать о таинственном белковом агенте. В итоге была сформулирована прионная концепция, включающая в себя:

- 1) инфекционный агент – белок PrP^{Sc};
- 2) инфекционный агент PrP^{Sc}, который может синтезировать себя без нуклеиновой кислоты;
- 3) превращение белка из нормальной формы (PrP^C) в инфекционную (PrP^{Sc}) путем конформационной трансформации.

Кроме того, конформационный переход PrP^C в PrP^{Sc} может случиться спонтанно и привести к спорадическим формам ПБ, а также вследствие поступления в организм патологической формы PrP^{Sc} извне (приобретенные формы ПБ). При наследственных формах мутации в гене PRNP тоже способны приводить к переходу PrP^C в PrP^{Sc} [7, 8]. Первые попытки изучить загадочные инфекционные белковые соединения предпринимались еще в XX в. Первооткрывателем стал ученый Ганс Герхард Крейтцфельдт, в 1921 г. наблюдавший пациента с необычной симптоматикой, которая не укладывалась ни в одно известное в те времена заболевание. Детальный анализ клинической картины (быстро прогрессирующие психические нарушения, поражение центральной нервной системы и смерть) позволили выделить принципиально новое, ранее не описанное заболевание. В том же году Альфонс Якоб отметил комбинацию психических нарушений с симптомами поражения передних рогов спинного мозга, экстрапирамидной и пирамидной системы и охарактеризовал заболевание как спастический псевдосклероз, или энцефалопатия с рассеянными очагами поражения ткани мозга. Уже в 1922 г. в научной литературе стали появляться описания болезни, которую называли в честь ученых, открывших ее, болезнью Крейтцфельдта – Якоба [9, 10].

Новая эра развития изучения БКЯ началась в январе 2007 г. Невролог Л. Мануэлидис и ее коллеги из Йельского университета (США) провели масштабное исследование, по итогам которого обнаружилась вирусоподобная частица, не содержащая нуклеиновых кислот, менее чем в 10% клеток скрепи-инфицированных клеточных линий и линий клеток мыши, инфицированных БКЯ. Тогда был официально выявлен особый, новый тип инфекционных заболеваний [11].

Тем не менее причины возникновения БКЯ изучены недостаточно. Среди всех прионных энцефалопатий человека на долю БКЯ приходится 85–90%. БКЯ поражает лиц всех национальностей и расовой принадлежности, чаще мужчин, но встречается и у женщин в соотношении 1,5:1,0 [1, 12]. Изучены и выделены четыре формы БКЯ: спорадическая, семейная, ятрогенная и новый вариант БКЯ. Эпидемиологические данные, приведенные Европейским научным сообществом, свидетельствуют о низкой распространенности БКЯ. Согласно обнародованной информации, заболеваемость спорадической формой составляет примерно 1,5–2 на 1 млн в год, наследственной формой – 1 на 1 млн в год [13]. Наследственные формы БКЯ обусловлены полиморфизмом в 129-м кодоне PRNP [14].

Инкубационный период, как и при остальных формах медленных инфекций, длительный – приблизительно от четырех до 30 лет [15]. Эпидемия трансмиссивной губчатой энцефалопатии коров (коровье бешенство) в 1990-х гг. в Англии нанесла колоссальный экономический и социальный ущерб, от БКЯ умерло около 40 лиц молодого возраста. В 1995 г. в Соединенном Королевстве появилось сообщение о новом варианте БКЯ. Кроме алиментарного, возможен и ятрогенный путь передачи БКЯ. Инфекция способна передаваться в результате трансплантации донорской зараженной роговицы и твердой мозговой оболочки, при лечении препаратами человеческого гормона роста и гонадотропинов, использовании инфицированных инструментов и внутримозговых электродов в ходе нейрохирургических операций. В 1974 г. был впервые официально зарегистрирован случай развития БКЯ у пациента через 18 месяцев после пересадки роговицы от донора с установленным диагнозом БКЯ [16]. Введение инфицированных тканей в мозг приводит к наименьшему инкубационному периоду – от 15 до 20 месяцев. Введение же зараженного материала в мышцу ассоциируется с более длительным периодом – от пяти до 30 лет. При прямом воздействии на мозг человека зараженным хирургическим инструментарием или использовании зараженных внутримозговых электроэнцефалографических электродов средняя длительность инкубационного периода БКЯ составляет 18–20 месяцев. Среди всех случаев ятрогенных БКЯ большинство отмечалось у лиц, получавших человеческий соматотропный гормон (свыше 100 человек),

несколько меньше – среди пациентов, получавших гипоталамический гонадотропин. Хотя БКЯ встречается крайне редко, ученые допускают, что все-таки из 60 000 один донор может быть потенциально инфицирован, о чем ни он, ни кто-либо другой не подозревают вследствие длительного инкубационного периода. В этом случае имеются огромные риски. Предполагается, что ниже определенного уровня концентрации возбудителя БКЯ заражения не происходит [17].

По данным многочисленных авторов, БКЯ поражает людей старшей возрастной группы, в среднем в возрасте 60–70 лет. Не исключено возникновение и в более молодом возрасте. Имеются случаи появления болезни в 20–40 лет.

Клиническая картина

Клиническая картина БКЯ чрезвычайно разнообразна, а редкая встречаемость еще больше затрудняет выделение четких критериев, определяющих клинические проявления. Тем не менее выделены характерные особенности БКЯ. Известны пять стадий развития БКЯ:

- 1) продромальная стадия;
- 2) стадия первых симптомов;
- 3) развернутая стадия;
- 4) финальная стадия;
- 5) стадия продленной жизни в условиях реанимационного отделения [1].

При БКЯ наблюдается продромальный период за недели или месяцы до появления первых клинических симптомов. К продромальным синдромам относят аффективные, вегетативные нарушения, такие как рассеянность, снижение настроения, повышенная утомляемость, апатия, нарушение аппетита, снижение массы тела, потеря либидо, прогрессирующие состояния тревоги и ипохондрии с типичными паническими атаками, сильной дневной сонливостью. Неспецифические проявления в дебюте заболевания, например изменение в поведении, апатия, снижение настроения, незаинтересованность в повседневных делах, не вызывают настороженности. Обычно данные проявления связывают с усталостью, стрессом, переутомлением. Как уже отмечалось, отсутствие настороженности обусловлено крайне редкой встречаемостью. Кроме того, другие патогномичные симптомы не выявляются [18]. Изменение настроения в начале заболевания сопровождается когнитивными расстройствами различной степени выраженности, снижением памяти, внимания, бытовой и профессиональной дезадаптацией. Описаны случаи, когда на первый план выходят психотические расстройства, например страх преследования, бред, галлюцинации. Наблюдаются также общемозговые симптомы, головная боль, головокружение.

Первые проявления заболевания представляют собой зрительные нарушения: диплопию, нечеткость зрения, гемианопсию, зрительную агнозию, зрительные галлюцинации, нистагм, косоглазие [17].

Зрительная агнозия – расстройство зрительного восприятия, возникающее при поражении корковых структур задних отделов больших полушарий и протекающее при относительной сохранности элементарных зрительных функций (остроты зрения, полей зрения, цветоощущения). Для зрительной агнозии при БКЯ характерна типичная клиническая картина: больной не в состоянии с помощью зрения распознать предметы или их изображения, хотя видит их и определяет отдельные их свойства. Например, пациент может воспринимать простые фигуры, но не узнает сложные изображения из-за сужения зрительного восприятия. Отдельные элементы (форма, размер, цвет) не распознаются в совокупности, но понимание отдельных перечисленных признаков не нарушено, что делает невозможным узнавание предмета (иначе это называется душевной слепотой).

Встречается и ассоциативная агнозия – форма зрительной агнозии, при которой больной не в состоянии соотнести со своим прежним опытом видимые предметы или их изображения, распознать и определить их значение. При этом пациент не может отличить друг от друга сходные предметы или их изображения, например очки и колесо. На развернутой стадии БКЯ определяют подострую прогрессирующую деменцию, миоклонии, типичные периодические комплексы на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и нормальные показатели в спинномозговой жидкости. Нарастают когнитивные нарушения и пространственная дезориентация. У 70% пациентов могут наблюдаться апраксия ходьбы, головокружение, нистагм, мозжечковые нарушения в виде атаксии, тремора и дизартрии. Прогрессируют зрительные галлюцинации, надъядерные глазодвигательные расстройства. В 75% случаев выявляются миоклонии, у половины больных – экстрапирамидные и пирамидные нарушения.

Перечисленные симптомы неизбежно прогрессируют, в финальной стадии завершаются деменцией, акинетическим мутизмом, расстройством сознания, спастическими параличами, гиперкинезами, генерализованными миоклониями. От дебюта заболевания до смертельного исхода в среднем проходит около года.

Диагностика

Реанимационные мероприятия при БКЯ неэффективны, но могут проводиться по социальным показаниям (стадия продленной жизни) из-за отсутствия собственного дыхания. Причиной смерти на данной стадии является сердечная недостаточность.

Достоверный диагноз при жизни поставить невозможно, но, опираясь на ключевые моменты в клинической картине, можно с большой долей вероятности предположить диагноз БКЯ.

Установлены диагностические критерии БКЯ (EU, 2017).

Определенная БКЯ:

- ✓ характерная неврологическая симптоматика;
- ✓ морфологическое или иммуногистохимическое подтверждение.

Вероятная БКЯ:

- 1) прогрессирующая деменция;
- 2) не менее двух признаков из перечисленных:
 - а) миоклонус;
 - б) нарушение зрения или мозжечковая симптоматика;
 - в) пирамидные или экстрапирамидные симптомы;
 - г) акинетический мутизм;
- 3) типичные изменения при выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ), или характерный ЭЭГ-паттерн, или позитивная цереброспинальная жидкость (14-3-3).

Возможная БКЯ:

- 1) прогрессирующая деменция;
- 2) не менее двух признаков из перечисленных:
 - а) миоклонус;
 - б) нарушение зрения или мозжечковая симптоматика;
 - в) пирамидные или экстрапирамидные симптомы;
 - г) акинетический мутизм;
- 3) продолжительность заболевания – менее двух лет [19].

Диагностика БКЯ основана на клинической картине заболевания и результатах инструментальных исследований. На МРТ головного мозга выявляется церебральная атрофия. МРТ-картина БКЯ приобретает характерные черты по мере прогрессирования заболевания. Ключевыми моментами на МРТ в режимах FLAIR и DWI являются ограничение диффузии на DWI и/или повышение интенсивности сигнала на FLAIR в области скорлупы, хвостатого ядра и/или коры, которое обнаруживается у 80% пациентов со спорадической БКЯ. Диагностическое значение имеет как сочетание описанных характеристик, так и изолированное выявление изменения сигнала только от коры или только от базальных ядер. Изменения сигнала в области коры должны отмечаться как минимум в двух областях (височная, теменная, затылочная). Гиперинтенсивный сигнал от корковых извилин является одним из легко узнаваемых симптомов при БКЯ, в литературе он называется cortical ribbon sign – симптом кортикальной ленты. Симптом «подушки таламуса» характеризуется повышением интенсивности сигнала от задних отделов таламуса (подушки таламуса). Симптом хоккейной клюшки представляет собой сочетание гиперинтенсивности подушки таламуса и гиперинтенсивности медиобазальных ядер таламуса, расположенных в периакведуктальном сером веществе. При осмотре аксиальных изображений на уровне III желудочка и таламусов гиперинтенсивный сигнал в области таламуса действительно напоминает хоккейную клюшку [5].

ЭЭГ имеет диагностическое значение при БКЯ. Характерны изменения на ЭЭГ в развернутой стадии в виде двух- или трехфазных острых волн с частотой 1–2 Гц, которые обычно выявляются

на фоне общей сниженной активности. Эти периодические острые волны несимметричные и замедляются при прогрессировании заболевания. Симметричные тета- и дельта-волны могут наблюдаться перед возникновением периодических острых волн. Миоклонии не возникают до появления периодических острых волн на ЭЭГ. Данное исследование необходимо проводить в динамике по мере развития заболевания, что позволяет установить момент появления острых двух- или трехфазных волн [1, 5].

Клинический и биохимический анализы крови при БКЯ, как правило, в норме. Иммунологических маркеров данной патологии не существует. При биопсии головного мозга выявляются спонгиозформные изменения, гибель нейронов и астроглиоз. В цереброспинальной жидкости может быть небольшое повышение уровня белка (специфический маркер – белок 14-3-3). В дебюте заболевания не исключены повышение уровня эналазы как маркера гибели нейронов, увеличение концентрации молочной кислоты [1, 5].

Исходя из сказанного, можно сделать вывод, что ранней диагностики не только БКЯ, но и всей группы прионных заболеваний не существует.

Профилактика

Все формы БКЯ могут быть заразными и, безусловно, смертельными. Ятрогенные формы заболевания передаются от человека человеку при трансплантации органов, через хирургические инструменты [20]. Поскольку инфекционные агенты устойчивы к протеазам, высокой температуре, радиации и хранению в формалине, для уничтожения приона требуется гидролиз или разрушение их третичной структуры. Этого можно достичь обработкой хлорной известью, гидроксидом натрия и сильноокислыми моющими веществами. Пребывание в течение 18 минут при температуре 134 °С в герметичном паровом автоклаве не деактивирует агенты, что делает невозможным адекватное обезвреживание возбудителя. Разработаны специальные методы профилактики и защиты, благодаря которым можно обезопасить население от пагубного недуга.

Методы профилактики передачи инфекции становятся приоритетной задачей здравоохранения во всех развитых странах мира [21]. Так, зимой 2000 г. министерство здравоохранения Японии при производстве лекарственных

средств, содержащих ингредиенты животного происхождения, запретило их выпуск без строгой отчетности. Перед тем как пропустить продукт на рынок, от всех производителей без исключения требуется предоставление сведений о проведенном исследовании происхождения каждого компонента, включенного в состав при приготовлении препарата. В Республике Беларусь в 2001 г. подготовили законопроект «О мерах по предупреждению заболеваемости людей новым вариантом болезни Крейтцфельда – Якоба». В России в 2000 г. также активно разрабатывались меры по лимитированию импорта потенциально инфицированной говядины из стран ЕС, включенных в группу высокого риска. На национальном уровне главная рекомендация состоит в соблюдении универсальных мер предосторожности, а не в тотальном детальном тестировании подозрительных случаев [22, 23].

Заключение

Прионные болезни остаются малоизученными. Несмотря на статус орфанных заболеваний, ПБ встречаются чаще, чем в предыдущие десятилетия, что, безусловно, связано с повышением качества диагностики.

Прионные болезни наносят огромный экономический ущерб в развитых странах, поскольку до сих пор не разработан единый план лечения и профилактики. Предпринимаются безуспешные попытки создания лекарственных препаратов.

Отсутствие лечения, неизбежный летальный исход, существенный экономический вред объясняют актуальность рассматриваемой проблемы. Необходим поиск новых методов изучения загадочных прионных агентов [23].

Ученые разных стран продолжают активно изучать патогенез и этиологию ПБ. Появляются новые данные. Это позволяет надеяться, что рано или поздно, зная природу заболевания, ученые смогут найти способ лечения. *

Информация о финансовой поддержке.

Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Завалишин И.А., Спирина Н.Н., Бойко А.Н., Никитин С.С. Хронические инфекции. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
2. Prusiner S.B. Human prion diseases and neurodegeneration. In: Prions, prions, prions / ed. S.B. Prusiner. Berlin – Heidelberg: Sprindel Herlag, 1998.
3. Перепечаева О.Б., Трофимов А.В. Борьба с болезнью Крейтцфельда – Якоба как социальная проблема. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2014; 4 (11): 1156.



4. Недзьведь М.К., Гузов С.А. Морфологическая диагностика прионных болезней. Медицинский журнал. 2018; 1 (63): 26–29.
5. Мазуренко Е.В., Соловей Н.В., Данилкович Л.С. Болезнь Крейтцфельда – Якоба: роль современных методов обследования в прижизненной диагностике заболевания. Медицинские новости. 2019; 4 (295): 35–41.
6. Стойда Н.И., Завалишин И.А. Прионные болезни. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 112 (9–2): 59–63.
7. Abid K., Soto C. The intriguing prion disorders. Cell. Mol. Life Sci. 2006; 63 (19–20): 2342–2351.
8. Harris D., True H.L. New insights into prion structure and toxicity. Neuron. 2006; 4 (50): 353–357.
9. Creutzfeldt H.G. Uber eine eigenartige herdformige Erkrankung des Zentralnervensystems. Zeitschrift fur die Gesamte Neurologie und Psychiatrie. 1920; 57: 1–18.
10. Jakob A. Uber eigenartige Erkrankung der Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befund. Zeitschrift fur die Gesamte Neurologie und Psychiatrie. 1921; 64: 147–228.
11. Шелякина П.А. К вопросу этиологии, патогенеза и диагностики прионных заболеваний. Вселенная мозга. 2020; 2 (5): 43–45.
12. Alperovitch A. Epidemiology of Creutzfeldt – Jacob disease – past and present uncertainties. Eur. J. Neurol. 1996; 3: 500–506.
13. Светличная Т.Г., Воронов В.А., Смирнова Е.А. Удовлетворенность качеством медицинской помощи психически больным пациентам и ее определяющие факторы. Журнал неврологии и психотерапии им. С.С. Корсакова. 2022; 122 (5): 111–117.
14. Parchi P., Castellani R., Capellari S., et al. Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt – Jacob disease. Ann. Neurol. 1996; 39: 669–680.
15. Толстолуцкая А.О., Делинская Д.А. Клиническое наблюдение болезни Крейтцфельда – Якоба. Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2017; 4–6: 92–94.
16. Аннушкин В.А., Лагода О.В., Танашиян М.М. Гетерогенность когнитивных нарушений в клинической практике. Нервные болезни. 2020; 36: 26–31.
17. Шнайдер Н.А., Гусева М.Р. Прионные болезни. Офтальмологические проявления (лекция). Российская педиатрическая офтальмология. 2014; 9 (1): 64–75.
18. Сайгина О.А. Современные представления об этиопатогенезе и клинической картине болезни Крейтцфельда – Якоба. Наука современности: проблемы и решения. Сборник научных статей. М.: Перо, 2021; 4–8.
19. Mackenzie G., Will R. Creutzfeldt – Jakob disease: recent developments. F1000Res. 2017; 6: 2053.
20. Кармышева В.Я., Гулевская Т.С., Завалишин И.А. и др. Патоморфология головного мозга при прионных болезнях. М.: Медицина, 2003.
21. Жаркова С.А., Хмелева М.А., Торосян А.С., Гащенко С.Ю. Оптимизационные мероприятия в сфере организации медицинской и фармацевтической помощи населению с учетом особенностей прионных заболеваний, в частности болезни Крейтцфельда – Якоба. Медицина и фармация. Прошлое, настоящее, будущее. Сборник научных материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Орехово-Зуево, 2023.
22. Фетисов В.А., Минаева П.В., Гусаров А.А. Условия и характер работы медицинского персонала моргов Великобритании: вопросы охраны здоровья, обеспечения инфекционной безопасности и снижения рисков заражения. Судебно-медицинская экспертиза. 2018; 61 (4): 54–58.
23. Заваденко Н.Н., Хондкарян Г.Ш., Бембеева Р.Ц. Прионные заболевания человека: современные аспекты. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 118 (6): 88–95.

Prion Diseases. Creutzfeldt – Jakob Disease

Ye.S. Ostapchuk, PhD^{1,2}, V.R. Korol¹, T.E. Verbakh, PhD¹

¹ Tyumen State Medical University

² Regional Clinical Hospital № 1, Tyumen

Contact person: Yekaterina S. Ostapchuk, ostapchukes2008@mail.ru

Prion diseases share common clinical and pathological characteristics, such as neuronal degeneration and deposition of an abnormal form of the so-called prion protein. The characteristic features of prion diseases are a long incubation period and a short clinical course. Sporadic and genetic forms of prion diseases occur worldwide, of which genetic forms are associated with mutations in the PRNP gene. The most common prion disease is Creutzfeldt-Jakob disease. Clinical diagnostic tools include brain imaging, EEG, and cerebrospinal fluid testing. Although prion diseases are relatively rare diseases, understanding their pathogenesis and the mechanisms of mistransformation of the prion protein has significantly expanded knowledge about these neurodegenerative diseases.

Keywords: prion diseases, Creutzfeldt-Jakob disease, transmissible spongiform encephalopathies, neurodegenerative disease



Кортикобазальная дегенерация: описание клинического случая и подходов к лечению и реабилитации

А.В. Рыбаков, И.В. Милюхина, к.м.н.

Адрес для переписки: Аким Владимирович Рыбаков, rybakovakim.ihb@yandex.ru

Для цитирования: Рыбаков А.В., Милюхина И.В. Кортикобазальная дегенерация: описание клинического случая и подходов к лечению и реабилитации. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (14): 56–59.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-14-56-59

Представлен клинический случай развития кортикобазальной дегенерации (КБД) у 58-летней пациентки. Проанализированы стратегия выбора лекарственной терапии исходя из клинической картины заболевания, возможности персонализированной реабилитации пациентов с КБД, а также эффективность курса терапии и реабилитации у конкретной пациентки с акцентом на роли коррекции когнитивных нарушений в улучшении функции ходьбы.

Ключевые слова: кортикобазальный синдром, кортикобазальная дегенерация, дисбазия, когнитивные нарушения, мемантина гидрохлорид, реабилитация

Введение

Кортикобазальная дегенерация (КБД) представляет собой спорадическое заболевание, распространенность которого достигает 4,9–7,3 случая на 100 тыс. человек [1]. Кроме спорадических описаны редкие патоморфологически подтвержденные семейные случаи [2]. Несмотря на то что КБД считается редким нейродегенеративным заболеванием, его истинная распространенность неизвестна. Согласно данным D. Togasaki и С. Tanner [3], в структуре КБД на долю паркинсонизма приходится 4–6%. В зависимости от заболеваемости болезнью Паркинсона частота регистрации случаев КБД может составлять 0,62–0,92 на 100 тыс. человек в год [3].

КБД обычно дебютирует на 6–8-м десятилетии жизни, симптомы появляются в среднем в возрасте 63 лет (без значимого гендерного преобладания) [4]. Для КБД типичны постепенное начало и неуклонное прогрессирование, а также сочетание различных комбинаций характерных клинических признаков, таких как акинетико-ригидный синдром с недостаточным ответом на терапию препаратами леводопы, апраксия, афазия, феномен «чужой конечности», когнитивные нарушения с асимметричными корковыми атрофическими изменениями по данным нейровизуализации [5]. Совокупность клинических и радиологических симптомов называют кортикобазальным синдромом (КБС).

КБС – двигательное расстройство, сочетающееся с нарушением когнитивных и поведенческих функций. КБС остается комплексной и дискуссионной проблемой. Впервые КБС был описан в 1968 г. J.J. Rebeiz и соавт. именно как двигательное расстройство. По мере накопления научных данных был описан широкий спектр когнитивных и двига-

тельных проявлений [6]. Клинические признаки КБС могут регистрироваться не только при КБД, но и при других патологических процессах: атипичных вариантах болезни Альцгеймера [7], различных фенотипах лобно-височной дегенерации, прогрессирующем надъядерном параличе и даже прионных заболеваниях [8].

С некоторыми из перечисленных заболеваний КБД объединяют схожие патогенетические механизмы. Для КБД характерно накопление включений внутри нейронов, образованных ассоциированным с микротрубочками тау-белком (microtubule-associated protein tau, МАРТ), в связи с чем болезнь относят к группе таупатий.

Тау-белок существует в виде шести изоформ, образующихся в результате альтернативного сплайсинга его мРНК. Изоформы отличаются наличием либо отсутствием вставки в положении 29 или 58 в N-концевой области, а также добавлением или выпадением tandemного повтора, который в изоформах 4R или 3R представлен четырьмя и тремя копиями соответственно. Данные tandemные повторы расположены в C-концевой области тау-белка, называемой доменом связывания с микротрубочками. Сплайсинг транскрипта гена МАРТ затрагивает экзоны 2, 3 и 10. В патогенезе КБД участвует именно изоформа с четырьмя повторами (4R-тау-белок), что отличает ее от ряда других таупатий. Образованные тау-белком агрегаты связаны с повреждением клеток мозга, проявляющимся выраженной атрофией участков коры головного мозга (лобная, теменная и височная кора), а также серого вещества в базальных ядрах мозга (хвостатом и скорлупе) [9, 10].

Согласно систематическому обзору (2021), кроме мутаций в гене МАРТ часто встречаются мутации в гене GRN. Далее по частоте встречаемости следуют C9orf72 и PRNP [1].



При нейровизуализации (магнитно-резонансная томография, МРТ) КБД отмечаются асимметричная кортикальная атрофия, особенно в верхних отделах теменной доли, атрофические изменения лобной и височной долей, двусторонняя атрофия базальных ганглиев и мозолистого тела [11]. Паттерн атрофии при КБД отличается от такового при прогрессирующем надъядерном параличе: у пациентов с КБД чаще регистрируется атрофия в заднелатеральной и медиальной фронтальной коре при относительно сохранной анатомии ствола головного мозга [12].

Клинический случай

Пациентка Ш., 58 лет, считает себя больной с 2016 г., когда впервые появились затруднения при ходьбе. В 2018 г. стала отмечать замедленность движений в левой нижней конечности, редкие падения с невозможностью самостоятельно подняться. С 2019 г. увеличилась скованность движений, ухудшилась походка, возникли затруднения начала акта ходьбы.

В 2019 г. пациентка неоднократно обращалась в амбулаторные и стационарные лечебно-профилактические учреждения. Ей диагностировали острое нарушение мозгового кровообращения в вертебрально-базилярном бассейне, цереброваскулярную болезнь, дисциркуляторную энцефалопатию, болезнь Паркинсона, по поводу которой назначали терапию препаратами леводопы и агонистами дофаминовых рецепторов без положительной динамики. В 2022 г., через шесть лет после дебюта заболевания, выполнена МРТ головного мозга: МР-признаки асимметричных атрофических изменений коры преимущественно теменных, височных и лобных долей.

В 2023 г. пациентка обратилась в клинику Института мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской академии наук (ИМЧ РАН) по поводу замедленности и скованности при ходьбе, подергивания верхних конечностей, больше слева, вздрагивания левой нижней конечности, нарушения походки в виде прилипания стоп к полу при попытке сделать шаг и начать движение.

Семейный анамнез не отягощен. При объективном осмотре выявлены следующие симптомы: когнитивное снижение (18 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA), преимущественно нарушены зрительно-конструктивные и исполнительные навыки, снижена беглость речи, затруднен устный счет, отсроченное воспроизведение осуществлено с подсказкой категории для четырех из пяти слов, одно слово названо без подсказки), тест «ребро – ладонь – кулак» – 0/3, симметричная моторная апраксия конечностей, оробуккальная апраксия, корковая дисбазия, тест Timed up and go – 62 секунды. Определены легкая гипомимия и олигобрадикинезия с акцентом в левых конечностях, асимметричный неритмичный постуральный миоклонус в конечностях, в большей степени слева. Выявлены постуральные нарушения: ретропульсия в пробе Тевенара компенсировалась четырьмя шагами. Глазодвигательные нарушения представлены легкой неплавностью вертикальных саккад без пареза вертикального взора. Речевых нарушений, дистонии, нарушений чувствительной сферы, в том числе астереогноза, не обнаружено. Феномена «чужой конечности» нет.

На основании данных анамнеза, дополнительного инструментального обследования и клинических результатов установлен диагноз: клинически возможная КБД с выраженной корковой дисбазией, моторной апраксией конечностей, асимметричным, преимущественно левосторонним, миоклонусом конечностей, выраженными когнитивными нарушениями, легким акинетико-ригидным синдромом. Диагноз КБД сформулирован как возможный исходя из диагностических критериев М.Ж. Армстронг и соавт. (2013) в отсутствие критериев исключения КБД [13].

Пациентка находилась на стационарном лечении в клинике ИМЧ РАН. Из-за доминирования в клинической картине когнитивных и постуральных нарушений, а также наличия акинетико-ригидного синдрома основным направлением терапии была выбрана медикаментозная коррекция когнитивных нарушений и паркинсонизма с одновременной разработкой и реализацией персонализированной реабилитационной программы с акцентом на восстановление двигательных навыков, формировании корректных локомоторных паттернов, уменьшении выраженности апраксии. В рамках данной программы проводились индивидуальные занятия лечебной физкультурой, основное внимание уделялось улучшению постурального баланса. С той же целью осуществлялись тренировки с использованием специализированного оборудования, в том числе медицинского тредмила H/P/Cosmos, имитатора опорной нагрузки «Корвит», обучение скандинавской ходьбе, когнитивный тренинг. Корковая дисбазия с нарушением инициации ходьбы требовала включения в программу тренировок специальных упражнений, направленных на обучение применению внешних стимулов и трюков для преодоления «застываний»: ритмической звуковой стимуляции, устному счету и устным речевым командам («левой – правой», «раз-два» и т.п.), перешагиванию через линии на полу, выбору зрительных ориентиров за препятствием, вызывающим «застывание». Дополнительно использовался пояс с лазерной указкой-«линией».

С учетом выраженности синдрома паркинсонизма суточная доза комбинации «леводопа + карбидопа» 250 + 25 мг была увеличена до 1000 мг. Выраженность акинетико-ригидного синдрома у пациентки можно охарактеризовать как легкую. Однако при КБД для достижения ответа на терапию зачастую требуются высокие дозы. Так, согласно данным К. Комполи и соавт. (1998), средние суточные дозы леводопы могут достигать 1500 мг [14].

В терапию (off-label) был введен препарат мемантина гидрохлорид с титрацией дозы от 5 до 20 мг в сутки. После лечебных и реабилитационных мероприятий зафиксирована положительная динамика нейродинамических показателей: 19 баллов по MoCA, тест «ребро – ладонь – кулак» – 1/3, улучшение показателя теста Timed up and go до 34 секунд. Кроме того, отмечалось уменьшение выраженности олигобрадикинезии.

Обсуждение

Дисфункция ходьбы относится к наиболее частым двигательным нарушениям при КБД, а с присоединением постуральных расстройств переходит в разряд критически дезадаптирующих симптомов. Постуральные расстройства и падения в совокупности с характерными



проявлениями дисбазии встречаются у 70,3% пациентов с КБД [1], причем уже в течение первых лет от момента дебюта симптомов [15].

Согласно систематическому обзору (2021), при КБД чаще всего встречаются мутации в гене GRN. Далее по распространенности следуют MAPT, C9orf72 и PRNP [1]. С учетом генетической гетерогенности КБД прослеживается взаимосвязь преимущественного нарушения функции ходьбы с выявляемыми мутациями. Так, дисбазия отмечается у 66,7% пациентов с мутациями в генах MAPT и PRNP и у 3,6% пациентов с мутациями в гене GRN [1]. В ходе проведения генетического исследования у пациентки Ш. указанные мутации отсутствовали.

Данные литературы [16–19] свидетельствуют о связи когнитивных нарушений с дисфункцией походки. Например, у пациентов с болезнью Паркинсона в отсутствие деменции при добавлении одновременно второй когнитивной задачи параметры ходьбы нарушаются. При этом скорость когнитивной обработки задачи коррелирует с длиной шага и скоростью ходьбы, а сохранность исполнительной функции – с вариабельностью ширины шага [20].

В соответствии с принятой в настоящее время парадигмой, в патогенезе нарушения ходьбы при болезни Паркинсона ключевая роль отводится:

- 1) дофаминергическому и холинергическому дефициту;
- 2) нарушению когнитивных функций вследствие недостаточности интегративной сенсорной обработки, что не позволяет адекватно формировать внутреннюю постуральную модель;
- 3) нарушению автоматического программирования из-за снижения активности моторной области коры головного мозга;
- 4) нарушению фронто-субкортикальных регуляторных механизмов [21].

Кроме того, установлена связь между скоростью ходьбы и степенью когнитивной дисфункции. У пациентов с деменцией обычно более короткие шаги и более высокая частота шагов, что можно интерпретировать как стратегию осторожности с короткими фазами опоры и переноса. Предположительно такая стратегия используется, когда автоматичность походки нарушена, например при патологии центральной нервной системы [22].

Крайне важно раннее выявление когнитивных нарушений. Параметры походки потенциально могут иметь значение в диагностическом процессе, а также при выборе стратегии лечения.

Выбор противодементной терапии мемантина гидрохлоридом обусловлен его эффективностью при нарушениях ходьбы на фоне различных нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [21], и механизмом действия. В ряде работ показано, что мемантина гидрохлорид способен защищать холинергические нейроны от повреждения, обусловленного не только эксайтотоксичностью, но также токсическим воздействием бета-амилоида, митохондриальной дисфункцией и нейровоспалением. Кроме того, на клеточных культурах показано, что мемантина гидрохлорид может уменьшать аномальное гиперфосфорилирование тау-протеина и, как следствие, снижать скорость образования нейрофибриллярных клубочков. Мемантин

повышает долю инактивированной фосфорилированной формы GSK-3-бета – фермента, предположительно играющего основную роль в аномальном фосфорилировании тау-протеина. Снижение уровня фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости отмечается на фоне лечения у пациентов с болезнью Альцгеймера [23]. Способность снижать скорость образования нейрофибриллярных клубочков может быть полезной не только при болезни Альцгеймера, но и при других тау-патиях (лобно-височной дегенерации, прогрессирующем надъядерном параличе, КБД) [24].

Оптимальная реабилитация при нарушениях ходьбы требует рассмотрения функции передвижения с междисциплинарной точки зрения, а не только с позиций утраты исполнительных функций. Это контрастирует с подходами, которые обычно используются в исследованиях дефицита мобильности [25]. Как и другие свойства моторного контроля, автоматизм можно улучшить посредством двигательного обучения. Все здоровые люди уже в детстве достигают автоматизма ходьбы. Автоматизм достигается и при выполнении других распространенных двигательных задач, таких как речь, вождение автомобиля или набор текста. Двумя ключевыми компонентами двигательного обучения являются повторение и специфичность задачи. За счет многократной активации определенных нейронов в зависимости от задачи синаптические связи между этими нейронами усиливаются. Это одна из форм «пластичности, зависящей от активности», которая считается основным фактором моторного обучения новым задачам. Изначально процессы исполнительного контроля необходимы для управления соответствующими конкретными задачами, моделями возбуждения нейронов в нижних (например, стволовых и спинальных) центрах двигательного контроля. Однако при наличии практического опыта и двигательном обучении паттерны постепенно становятся более автоматическими и постепенно выходят из-под исполнительного контроля [25]. Хотя обучение моторике пожилых людей и/или групп населения с неврологическими нарушениями представляется сложной задачей, нет сомнений, что значительный потенциал для моторного обучения существует. Например, даже взрослые со значительным неврологическим повреждением способны добиться значительного улучшения функции ходьбы на фоне комплексной терапии [26].

Заключение

Нейродегенеративные заболевания, такие как КБС и его частное проявление КБД, представляют сложную медицинскую проблему. В актуальной литературе по-прежнему недостаточно доказательных данных о лекарственной терапии и методах восстановительного лечения при КБД. Таким образом, лечение пациентов с КБД должно быть комплексным с применением полного арсенала двигательной и нейрокогнитивной реабилитации. Выбирая медикаментозную терапию, необходимо учитывать опыт применения препаратов при других нейродегенеративных заболеваниях. Безусловно, актуальными представляются проведение в ближайшей перспективе соответствующих плацебо-контролируемых исследований и отсроченная оценка эффективности препаратов, применяемых при КБД. *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Литература

1. Arienti F, Lazzeri G, Vizziello M, et al. Unravelling genetic factors underlying corticobasal syndrome: a systematic review. *Cells*. 2021; 10 (1): 171.
2. Brown J, Lantos P.L., Roques P, et al. Familial dementia with swollen achromatic neurons and corticobasal inclusion bodies: a clinical and pathological study. *J. Neurol. Sci.* 1996; 135 (1): 21–30.
3. Togasaki D.M., Tanner C.M. Epidemiologic aspects. *Adv. Neurol.* 2000; 82: 53–59.
4. Wenning G.K., Litvan I., Jankovic J., et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1998; 64 (2): 184–189.
5. Wilson D., Le Heron C., Anderson T. Corticobasal syndrome: a practical guide. *Pract. Neurol.* 2021; 21 (4): 276–285.
6. Rebeiz J.J., Kolodny E.H., Richardson E.P. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch. Neurol.* 1968; 18 (1): 20–33.
7. Hassan A., Whitwell J.L., Josephs K.A. The corticobasal syndrome – Alzheimer’s disease conundrum. *Exp. Rev. Neurother.* 2011; 11 (11): 1569–1578.
8. Ling H., O’Sullivan S.S., Holton J.L., et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain*. 2010; 133 (7): 2045–2057.
9. Parmera J.B., Rodriguez R.D., Studart Neto A., et al. Corticobasal syndrome: a diagnostic conundrum. *Dement. Neuropsychol.* 2016; 10 (4): 267–275.
10. Кленяева А.Н., Чупров-Негочин Р.Н., Марусич Е.И. и др. Получение культуры клеток фибробластов мыши с постоянным уровнем экспрессии белка тау человека и изучение тау-зависимой цитотоксичности. Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии. 2014; 31 (3): 185–193.
11. Tokumaru A.M., O’uchi T., Kuru Y., et al. Corticobasal degeneration: MR with histopathologic comparison. *Am. J. Neuroradiol.* 1996; 17 (10): 1849–1852.
12. Grijalvo-Perez A.M., Litvan I. Corticobasal degeneration. *Semin. Neurol.* 2014; 34 (02): 160–173.
13. Armstrong M.J., Litvan I., Lang A.E., et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013; 80 (5): 496–503.
14. Kompoliti K., Goetz C.G., Boeve B.F., et al. Clinical presentation and pharmacological therapy in corticobasal degeneration. *Arch. Neurol.* 1998; 55 (7): 957–961.
15. Levin J., Kurz A., Arzberger T., et al. The differential diagnosis and treatment of atypical parkinsonism. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2016; 113 (5): 61–69.
16. Beauchet O., Launay C.P., Montero-Odasso M., et al. Anti-dementia drugs-related changes in gait performance while single and dual tasking in patients with Alzheimer disease: a meta-analysis. *Curr. Alzheimer Res.* 2015; 12 (8): 761–771.
17. Beauchet O., Allali G., Launay C., et al. Does memantine improve the gait of individuals with Alzheimer’s disease? *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011; 59 (11): 2181–2182.
18. Montero-Odasso M., Verghese J., Beauchet O., Hausdorff J.M. Gait and cognition: a complementary approach to understanding brain function and the risk of falling. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012; 60 (11): 2127–2136.
19. Broberg D.N., Wong D., Bellyou M., et al. Effects of memantine and high dose vitamin D on gait in male APP/PS1 Alzheimer’s disease mice following vitamin D deprivation. *J. Alzheimers Dis.* 2022; 85 (4): 1755–1766.
20. Stegemöller E.L., Wilson J.P., Hazamy A., et al. Associations between cognitive and gait performance during single- and dual-task walking in people with Parkinson disease. *Phys. Ther.* 2014; 94 (6): 757–766.
21. Милюхина И.В., Грачева Е.В. Влияние Акатинола Мемантина на нарушения ходьбы на развернутых стадиях болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120 (8): 27–33.
22. Zijlstra A., de Bruin E.D., Bruins N., Zijlstra W. The step lengthfrequency relationship in physically active community-dwelling older women. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2008; 104 (3): 427–434.
23. Левин О.С., Васенина Е.Е. Применение Акатинола Мемантина в клинической практике. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2015; 1: 24–33.
24. Li L., Sengupta A., Haque N., et al. Memantine inhibits and reverses the Alzheimer’s type abnormal hyperphosphorylation of tau and associated neurodegeneration. *FEBS Letters*. 2004; 566 (1–3): 261–269.
25. Clark D.J. Automaticity of walking: functional significance, mechanisms, measurement and rehabilitation strategies. *Front. Hum. Neurosci.* 2015; 9: 246.
26. Marsh B.C., Astill S.L., Utley A., Ichiyama R.M. Movement rehabilitation after spinal cord injuries: emerging concepts and future directions. *Brain Res. Bull.* 2011; 84 (4–5): 327–336.

Corticobasal Degeneration: Description of a Clinical Case and Approaches to Treatment and Rehabilitation

A.V. Rybakov, I.V. Milyukhina, PhD

N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences

Contact person: Akim V. Rybakov, rybakovakim.ihb@yandex.ru

Presented a clinical case of corticobasal degeneration (CBD) in a 58-year-old patient. Analyzed the strategy of choosing drug therapy based on the clinical picture of the disease, the possibility of personalized rehabilitation of patients with CBD, as well as the effectiveness of therapy and rehabilitation in a particular patient with an emphasis on the role of correction of cognitive impairment in improving walking function.

Keywords: corticobasal syndrome, corticobasal degeneration, dysbasia, cognitive impairment, memantine hydrochloride, rehabilitation



¹ ООО «ПланетаМед»

² Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента

Полигландулярная недостаточность в патогенезе психоневрологических расстройств у пациентов детского возраста

Т.Е. Ободзинская¹, В.О. Генералов¹, Т.Р. Садыков, к.м.н.¹,
С.В. Приказчиков², А.Н. Александренкова¹

Адрес для переписки: Тимур Русланович Садыков, veeg.russia@gmail.com

Для цитирования: Ободзинская Т.Е., Генералов В.О., Садыков Т.Р. и др. Полигландулярная недостаточность в патогенезе психоневрологических расстройств у пациентов детского возраста. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (14): 60–65.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-14-60-65

Несмотря на колоссальное количество современных исследований, этиопатогенез психоневрологических расстройств остается сложной клинической задачей, решением которой должна заниматься команда специалистов, включающая не только врача психиатра и невролога, но также эндокринолога и иммунолога для полноценного проведения дифференциальной диагностики и формирования тактики лечения. Нарушение гормонального статуса как одна из причин развития психомоторной задержки рассматривается клиницистами недостаточно часто. Как следствие, диагностика врожденных и приобретенных нарушений функции надпочечников, гипофизарной недостаточности и других гормональных расстройств, особенно протекающих в стертой субклинической форме, запаздывает, больные на протяжении длительного периода времени не получают надлежащего лечения. Полигландулярная недостаточность – не до конца изученное состояние, которое характеризуется дисфункцией сразу нескольких эндокринных желез, чаще на фоне системного аутоиммунного процесса. В статье проанализирована роль гормонов различных желез внутренней секреции в развитии центральной нервной системы, а также психоречевого и моторного развития ребенка. Представлены клинические случаи пациентов с полигландулярной недостаточностью, маскирующейся под психоневрологические синдромы, методы диагностики и терапевтические стратегии комплексной коррекции.

Ключевые слова: гормональные нарушения, полигландулярная недостаточность, психоневрологические расстройства, диагностика

Общие положения

Эндокринные расстройства – актуальная и достаточно изученная проблема, с которой сталкиваются специалисты различного профиля при ведении взрослых пациентов. Хорошо изучены вопросы патогенеза, диагностики неврологических осложнений сахарного диабета, гипо- и гипертиреоза, дисфункции других желез внутренней секреции [1, 2]. Проведены многочисленные исследования цереброваскулярных расстройств, когнитивных нарушений, поражения периферической нервной системы при эндокринных заболеваниях [2–4]. В большинстве исследований участвовали взрослые пациенты. Нередко внимание исследователей привлекают проблемы возраст-ассоциированных эндокринных и неврологических заболеваний [3, 4]. Значительно меньше исследований проведено с участием пациентов

детского возраста с сочетанными эндокринными и психоневрологическими расстройствами, в частности с поражением центральной (ЦНС) и периферической нервной системы (ПНС).

Известно, что развитие и поддержание гомеостаза организма осуществляются интегрированным взаимодействием нервной, иммунной и эндокринной систем. Для этих систем характерна тонкая взаимозависимая сеть механизмов регуляции, позволяющая под влиянием широкого спектра разнородных экзогенных факторов адекватно реагировать на раздражители и поддерживать динамическое равновесие организма. Нарушение в любом из звеньев сети становится триггером патофизиологических процессов, приводящих к дезадаптации и возникновению патологического состояния.



Сопряжение нервной и эндокринной систем посредством регулируемой секреции гормонов, нейротрансмиттеров и нейромодуляторов – важная составляющая нормального формирования, развития и функционирования нервной системы. Пролиферация, миграция, дифференцировка, созревание, выживание и интеграция нейронных сетей модулируются гормонами при становлении и развитии ЦНС как системы, а также в уже сформированной ЦНС [4, 5]. Нарушения регуляции гипоталамо-гипофизарной оси – основа сопряжения нейроэндокринной системы, важнейший механизм формирования сочетанной неврологической и эндокринной патологии.

Эндокринопатии, особенно в детском возрасте, зачастую сопровождаются психоневрологической дисфункцией, которая может быть первым проявлением или манифестацией гормональных расстройств. В клинической картине эндокринопатологии часто присутствуют миопатии, эпилептический синдром, двигательные расстройства, атаксия, поведенческие и когнитивные нарушения [5]. В то же время заболевания ЦНС помимо неврологического дефицита способны влиять на гипоталамо-гипофизарную ось, что приводит к эндокринным нарушениям. Нарушение эндокринного гомеостаза влияет на нормальное развитие ребенка и предшествует началу очерченных неврологических симптомов. Таким образом, тесное нейроэндокринное взаимодействие требует оценки гормонального профиля и его коррекции при психоневрологических заболеваниях, что особенно важно в детском возрасте для предотвращения формирования некомпенсируемых изменений [4, 6].

Гипофизарный соматотропный гормон (СТГ), выполняя разнообразные биологические функции, влияет на репродукцию, рост, выживание клеток, восстановление и обновление тканей, а также иммуномодуляцию, метаболизм, вызревание нервной ткани и нейрогенерацию. Функции СТГ реализуются посредством как рецепторного взаимодействия, так и индукции инсулиноподобного фактора роста (IGF-1). Ось «СТГ – IGF-1» играет основную роль в формировании тканей головного мозга, миелинизации и функциональном созревании. СТГ и IGF-1 являются нейротрофическими факторами как в ЦНС, так и в ПНС [7]. В постнатальном периоде высвобождение СТГ служит гомеостатическим фактором, который имеет решающее значение в поддержании метаболических процессов в различных тканях, а также пролиферации и дифференцировки клеток [7]. Внепитуитарная экспрессия СТГ определяет не только его эндокринный потенциал, но и паракринный, аутокринный и интракринный эффекты в тканях, прежде всего в репродуктивной, иммунной и нервной системах [6, 8]. Во взрослом сформированном мозге СТГ также становится мощным нейротрофическим, нейротропекторным и нейрогенеративным фактором. Кроме того, СТГ влияет на основные нейротрансмиттерные системы мозга, включая моноаминергическую и дофаминергическую, тем самым воздействуя на поведение и когнитивные функции [7, 8].

Нейропсихические проявления дефицита гормона роста у детей включают в себя расстройства моторных и когнитивных функций, которые компенсируются экзогенным введением гормона. Хорошо известен опыт применения СТГ при синдроме Прадера – Вилли – генетически детерминированном нарушении развития нервной системы, сопровождающемся эндокринной дисфункцией как периферического, так и центрального генеза [8]. СТГ, применяемый при синдроме Прадера – Вилли, способствует улучшению антропометрических показателей, компенсирует задержку развития моторных и речевых навыков, а также когнитивных функций в целом [9].

Дефицит СТГ, сопровождающийся когнитивными нарушениями, ассоциируется не только с эндокринными расстройствами, но и физиологическим старением, а также нейрональным повреждением, например после черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Нейрорегенеративные и нейротрофические эффекты СТГ позволяют эффективно использовать его в терапии нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофической склероз, болезнь Паркинсона и ЧМТ [7, 8]. Использование СТГ эффективно у педиатрических пациентов с заболеваниями ЦНС и ПНС. Так, терапия СТГ у детей с гипоксически-ишемическим повреждением ЦНС с симптомокомплексом детского церебрального паралича способствует улучшению моторных и когнитивных способностей как при дефиците гормона роста, так и без него [10, 11].

Широко известна фундаментальная роль гормонов щитовидной железы во внутриутробном и постнатальном формировании ЦНС и регуляции нейропсихологических функций. Гормоны щитовидной железы действуют практически во всех тканях организма и влияют на концентрацию и активность ферментов, основной метаболизм, потребление кислорода. По сути тиреоидные гормоны можно считать фактором роста, их дефицит ухудшает рост и развитие ребенка, даже при адекватной секреции СТГ [12]. В процессе развития нервной системы тиреоидные гормоны регулируют миграцию нейронов и их дифференцировку, а также более поздние процессы нейрогенеза, включая рост аксонов, дендритное ветвление, миелинизацию, глиогенез и синаптогенез [13].

Клинические состояния, обусловленные дефицитом тиреоидных гормонов, зависят от степени и продолжительности воздействия этого фактора. Клинический спектр синдромов достаточно широк – от задержки развития до нарушений слуха и речи, косоглазия и нарушения произвольной двигательной активности (вплоть до диплегии, атаксии) [12]. Наиболее тяжелое состояние внутриутробного гипотиреоза приводит к максимальным разрушительным последствиям для ЦНС и развитию кретинизма. Материнский гипотиреоз связан с задержкой развития нервной системы у детей и повышенным риском судорожных припадков, расстройств



аутистического спектра, дефицита внимания и гиперактивности, других психических и поведенческих расстройств [12, 14]. Гипотиреозное состояние на более поздней стадии онтогенеза также приводит к развитию психомоторных нарушений и умственной отсталости. Гипотиреоз в подростковом и взрослом возрасте проявляется повышенной утомляемостью, недостатком концентрации внимания, а в более тяжелых случаях сопровождается мышечными судорогами, психозом, атаксией и энцефалопатией со снижением когнитивных функций [12, 13]. Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной сети и гипотиреозные состояния также могут играть роль в патогенезе нейродегенерации, а коррекция гипотиреоза может быть эффективным терапевтическим средством [13, 15].

Важную роль в процессах формирования и функционирования нервной системы играют стероидные гормоны, синтезируемые в коре надпочечников и половых железах. Стероидные гормоны оказывают плейотропное воздействие на ЦНС и ПНС. Кортикостероиды в физиологических концентрациях обладают нейропротективными свойствами и определяют адекватную реакцию организма на стресс, в то время как их избыток приводит к нейротоксичности и дегенеративным изменениям нейронов, главным образом в гиппокампе [16]. Гонадостероиды обладают протективными и регенераторными свойствами. Кроме того, половые стероиды синтезируются непосредственно в структурах ЦНС и являются нейроактивными стероидами, для которых характерны ауто- и паракринные эффекты [17]. Нейростероиды оказывают локальное нейропротективное и нейротрофическое действие. Помимо этого стероидные гормоны модулируют активность ионотропных рецепторов, прежде всего глутамат- и ГАМКергических, тем самым влияя на процессы функционирования ЦНС, поведение и психические функции [18]. Влияние стероидов на иммунные функции, в том числе на микроглиальную активность, также является дополнительной составляющей нейроэндокринной интеграции.

В клинической картине дисфункции коры надпочечников, сопровождающейся нарушением секреции стероидных гормонов, присутствуют психоневрологические проявления. У детей основной составляющей надпочечниковой недостаточности, обуславливающей психоневрологический дефицит, считается дефицит половых стероидов, критически необходимых для нормального нейро- и синаптогенеза [14]. Врожденная надпочечниковая недостаточность сопровождается задержкой психомоторного развития, поведенческими и когнитивными расстройствами. Так, у детей с врожденной гиперплазией надпочечников – заболеванием, связанным с дефектом синтеза глюкокортикоидов, среди неврологической симптоматики отмечаются судорожный синдром, вялость, тремор, асимметрия сухожильных рефлексов и мозжечковые симптомы [17]. Дисфункция гипоталамо-гипофи-

зарно-адреналовой оси также связана с нейропсихическими заболеваниями детей более позднего возраста. Например, нарушение функционирования данной оси и низкие уровни глюкокортикоидов играют роль в патогенезе синдрома дефицита внимания – гиперактивности [18]. Дисбаланс стероидного равновесия, вызванный нарушениями стероидогенеза и аномально повышенной реактивностью гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси в ответ на различные триггеры, также обнаруживается при расстройствах аутистического спектра и рассматривается в качестве одного из патогенетических механизмов развития синдрома аутизма [19]. Участие стероидных гормонов в регуляции процессов нейрогенеза и нейропластичности во взрослом мозге определяет их значение в развитии нейродегенеративных заболеваний. Так, снижение уровня как женских, так и мужских половых гормонов с возрастом служит фактором риска развития нейродегенерации. Реципрокные отношения гипоталамо-гипофизарно-адреналовой и гонадной сетей определяют их сочетанное изменение при различных патологических состояниях [20, 21]. Увеличение активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси имеет место при депрессии и болезни Альцгеймера [22]. Противовоспалительные свойства половых стероидов, а также их способность стимулировать ремиелинизацию определяют эффективность гормональной терапии рассеянного склероза и других демиелинизирующих заболеваний [20]. Андрогены с анаболическими и трофическими свойствами применяют при заболеваниях двигательных нейронов, в частности при боковом амиотрофическом склерозе [20, 21]. На фоне применения заместительной гормональной терапии половыми стероидами у пациентов с болезнью Альцгеймера уменьшаются нейровоспаление, отложение амилоидных бляшек и когнитивный дефицит [20, 21].

Модуляцию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси используют у детей с нейропсихическими расстройствами. Так, применение кортикостероидов и адренкортикотропного гормона (АКТГ) считается эффективным методом терапии эпилептических синдромов, в частности синдрома Веста [23, 24]. Гормональная терапия обеспечивает контроль эпилептических приступов, в ряде случаев достигается длительная ремиссия и снижается негативное влияние на раннее развитие и риск задержки развития [25]. Исходя из сказанного, роль эндокринных расстройств в развитии психоневрологической патологии детского возраста исследована недостаточно. Встречаются немногочисленные работы по изучению обособленной гормональной дисфункции лишь в узком ряде нозологий. Эффективность гормональной терапии при психоневрологической патологии широко представлена в научной литературе, но преимущественно среди взрослых пациентов.

Накапливаются доказательства единства патогенетических механизмов развития нейродегенеративных заболеваний взрослых и психоневрологических



расстройств и нарушений нейропсихического развития у детей, в основе которых лежат системное воспаление и сопутствующие ему патобиохимические механизмы (окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, метаболические расстройства) с вовлечением ЦНС [25]. Длительно протекающее системное воспаление приводит к иммунной дисрегуляции и способствует формированию аутоиммунной агрессии. Клеточно-опосредованные иммунные механизмы являются преимущественной причиной развития приобретенной эндокринопатологии. Системная аутоагрессия приводит к полиорганным поражениям, нередко с вовлечением нескольких желез. Зачастую в таких случаях развитие симптоматики носит затяжной характер и маскируется под различные расстройства, что затрудняет диагностику истинной причины. Скрытая недостаточность эндокринных желез дебютирует на фоне интенсивных стрессорных воздействий, связанных как с биологическими, так и с психосоциальными факторами. Скрытая полигландулярная недостаточность значительно снижает нейрорегенераторный потенциал развивающегося мозга и способствует интенсификации его повреждения. Эти положения определяют необходимость установления роли эндокринопатологии у детей с психоневрологической дисфункцией, а также возможностей гормональной терапии.

Рассмотрим случаи полигландулярной недостаточности у детей с задержкой психоречевого развития и аутоподобным синдромом. Пациенты обследованы коллективом врачей, включая невролога и психиатра, проведено комплексное лабораторное обследование, индивидуально подобраны терапевтические схемы.

Клинический случай 1

Пациент В., 4 года. Из анамнеза известно, что ребенок от протекавшей физиологически беременностью. Мать наблюдалась по поводу аутоиммунного тиреоидита, с несколькими приступами реактивного артрита в анамнезе. Беременность протекала на фоне приема матерью заместительной гормональной терапии (Эутирокс). Ребенок рожден в результате естественных родов в срок, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Раннее психофизиологическое развитие без особенностей. Ребенок находился на грудном вскармливании, часто наблюдались срыгивания, в том числе фонтаном. Набор веса происходил по нижней границе нормальной прибавки. В возрасте восьми месяцев перенес острую респираторную вирусную инфекцию с обструктивным бронхитом. В возрасте девяти месяцев планово вакцинирован АКДС. Впоследствии отмечалась задержка моторного развития, ребенок начал ходить в возрасте одного года четырех месяцев. Наблюдался также регресс в психоречевом развитии: исчез лепет, к годовалому возрасту отсутствовали зрительный контакт и указательный жест, имело место нарушение ночного сна. Впоследствии ребенок стал часто болеть. По поводу задержки психомоторного развития наблюдался

у невролога, без динамики на фоне ноотропной терапии, курсов ЛФК, реабилитационной работы и массажа. В возрасте 2,5 года ребенок перенес метаболический криз с кетонемией и кетонурией, протекавший с потерей сознания и обильной рвотой. В связи с этим проходил стационарное лечение и был выписан с предварительным диагнозом надпочечниковой недостаточности, по поводу которой в течение месяца получал заместительную гормональную терапию. В дальнейшем ребенок наблюдался врачом-генетиком, которым диагноз надпочечниковой недостаточности был снят. В возрасте 2,8 года ребенок поступил под наблюдение врача-психиатра по поводу задержки психомоторного развития. На момент начала курации у пациента наблюдались аутоподобный синдром с полевым поведением, отсутствием продукции и понимания речи, а также грубые нарушения сна. Результаты лабораторных исследований: аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз в стадии субкомпенсации (тиреотропный гормон (ТТГ) – 2,9 мкМЕ/мл), надпочечниковая недостаточность (АКТГ – 93 пг/мл) со снижением уровней кортикостероидов и половых стероидов. Кроме того, выявлены системный воспалительный процесс с увеличением антител к коллагену и антинуклеарному фактору (1/640) и умеренное увеличение содержания нейроспецифических маркеров (НСЕ, С100). Амбулаторно пациенту назначили курс противовоспалительной и заместительной гормональной терапии с использованием гормонов щитовидной железы и стероидных гормонов.

На фоне лечения наблюдалась положительная динамика – нормализация лабораторных показателей гормонального и иммунного статуса (концентрация в крови ТТГ, АКТГ и уровня аутоантител, а также нейроспецифических белков). Отмечались также положительные изменения в психомоторном развитии с нормализацией крупной и мелкой моторики, ребенок освоил навыки катания на велосипеде и самокате, появилась речь, расширились виды деятельности, нормализовался сон. У пациента исключено наличие расстройства аутистического спектра. К настоящему моменту находится на курации в течение полутора лет, продолжает наблюдаться врачом-психиатром. Остается сниженной самостоятельная игра, имеет место некоторая темповая задержка, но на фоне занятий ребенок активно приобретает различные навыки.

Клинический случай 2

Пациент А., 3 года. Из анамнеза известно, что ребенок родился от третьей беременности, протекавшей физиологично. Родился в срок, вес при рождении 3350 г. Находился на искусственном вскармливании, вес набирал хорошо. В течение первого года жизни развитие без особенностей. В возрасте одного года двух месяцев перенес коронавирусную инфекцию (снижение сатурации до 86%), находился на лечении в стационаре. После выписки заболел ротавирусной



инфекцией. В возрасте 1,8 года наблюдался регресс психоречевого развития. К одному году девяти месяцев полностью отсутствовала речь, отмечалось аутоподобное поведение – отсутствие зрительного контакта и указательного жеста, нарушение контакта с детьми, стереотипии. Ребенок находился под наблюдением врача-невролога, без эффекта на фоне терапии.

В возрасте трех лет ребенок поступил на курацию в клинику к врачу-психиатру по поводу задержки психоречевого развития и аутоподобного синдрома. Результаты лабораторных исследований: системный воспалительный процесс с грубым аллергическим компонентом (иммуноглобулин E – 177,50 МЕ/мл), снижение уровня стероидных гормонов, нейровоспалительный процесс с увеличенным содержанием нейроспецифических белков (NSE, S100). По результатам расширенного иммунологического обследования обнаружены признаки хронического воспалительного процесса, изменений во внутренних органах (сердце, почки, печень, стенки желудка и кишечника), признаки изменений в щитовидной железе, а также увеличение иммунореактивности к тканям надпочечников, поджелудочной железы и нервной системы. Пациенту амбулаторно назначен курс противовоспалительной и заместительной глюкокортикостероидной терапии.

На фоне лечения наблюдалась положительная динамика клинико-лабораторных показателей. По данным лабораторных исследований, увеличение уровня стероидных гормонов до нормальных значений, снижение титра системных и органоспецифических аутоантител. У ребенка появилась речь, нормализовалось стереотипное поведение, отмечался нарастающий прогресс в приобретении новых навыков и установлении социальных контактов со сверстниками. К настоящему моменту срок курации составляет пять месяцев, ребенок остается под наблюдением врача-психиатра.

Заключение

В обоих клинических случаях выявлены системный воспалительный процесс и увеличение общей иммунореактивности с вовлечением ЦНС и эндокринных желез, формированием грубой полигландулярной недостаточности. Следует отметить, что ранее использованные стандартные схемы лечения задержки психоречевого развития и аутоподобного синдрома, являющихся ведущими клиническими проявлениями у обоих описываемых пациентов, оказались неэффективными. Противовоспалительная и заместительная гормональная терапия обеспечила патогенетически обоснованный подход к коррекции психоневрологического дефицита и качественно ускорила развитие пациентов.

Заместительная терапия позволяет не только восполнить гормональную недостаточность, что уже критически важно на этапе раннего развития ребенка, но и наряду с коррекцией системного воспаления и иммунного статуса пациента снять избыточную патологическую нагрузку на организм и увеличить его адаптационные возможности. Своевременное выявление и коррекция полигландулярной недостаточности необходимы для сохранения и поддержания высоких регенераторных способностей нервной системы ребенка. Добавление к схеме лечения половых стероидов, обладающих нейропротективными и нейротрофическими свойствами, способствует активации нейрорегенерации и интенсифицирует процесс восстановления, а при длительном истощенном состоянии является необходимым пусковым фактором его начала.

Таким образом, верификация гормонального дефицита, определение патогенетического фактора его развития и соответствующая коррекция – важные составляющие диагностического поиска и эффективной терапевтической стратегии у детей с психоневрологической патологией, в частности при задержках психоречевого развития и аутоподобном синдроме. *

Литература

1. Ковальчук В.В., Баранцевич Е.Р., Нестерин К.В. и др. Сахарный диабет и его неврологические и нейрососудистые осложнения. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (54): 56–61.
2. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 55–81.
3. Камчатнов П.Р., Баранцевич Е.Р., Кабанов А.А., Чугунов А.В. Возможность применения препарата Ипигрик у пациентов с диабетической полиневропатией. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (33): 20–28.
4. Пышкина Л.И., Тяжельников А.А., Кабанов А.А. и др. Факторы риска и приверженность лечению пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023; 123 (8–22): 52–58.
5. Yu J. Endocrine disorders and the neurologic manifestations. Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2014; 19 (4): 184–190.
6. Martínez-Moreno C.G., Calderón-Vallejo D., Harvey S., et al. Growth hormone (GH) and gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in the central nervous system: a potential neurological combinatory therapy? Int. J. Mol. Sci. 2018; 19 (2): 375–381.
7. Bianchi V.E., Locatelli V., Rizzi L. Neurotrophic and neuroregenerative effects of GH/IGF1. Int. J. Mol. Sci. 2017; 18 (11): 2441–2445.



8. Myers S.E., Whitman B.Y., Carrel A.L., et al. Two years of growth hormone therapy in young children with Prader–Willi syndrome: physical and neurodevelopmental benefits. *Am. J. Med. Genet. A.* 2007; 143 (5): 443–448.
9. Tauber M., Diene G. Prader–Willi syndrome: hormone therapies. *Handb. Clin. Neurol.* 2021; 181: 351–367.
10. Devesa J., Alonso B., Casteleiro N., et al. Effects of recombinant growth hormone (GH) replacement and psychomotor and cognitive stimulation in the neurodevelopment of GH-deficient (GHD) children with cerebral palsy: a pilot study. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2011; 7: 199–206.
11. Reimunde P., Rodicio C., López N., et al. Effects of recombinant growth hormone replacement and physical rehabilitation in recovery of gross motor function in children with cerebral palsy. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2010; 6: 585–592.
12. Prezioso G., Giannini C., Chiarelli F. Effect of thyroid hormones on neurons and neurodevelopment. *Horm. Res. Paediatr.* 2018; 90 (2): 73–81.
13. Setian N. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. *J. Pediatr. (Rio J).* 2007; 83 (5 Suppl): S209–S216.
14. Salazar P., Cisternas P., Martinez M., et al. Hypothyroidism and cognitive disorders during development and adulthood: implications in the central nervous system. *Mol. Neurobiol.* 2019; 56 (4): 2952–2963.
15. Daimon C.M., Chirdon P., Maudsley S., Martin B. The role of thyrotropin releasing hormone in aging and neurodegenerative diseases. *Am. J. Alzheimers Dis. (Columbia).* 2013; 1 (1): 10.7726/ajad.2013.1003.
16. Ouanes S., Popp J. High cortisol and the risk of dementia and Alzheimer's disease: a review of the literature. *Front. Aging. Neurosci.* 2019; 11: 43.
17. Salpietro V., Polizzi A., Di Rosa G., et al. Adrenal disorders and the paediatric brain: pathophysiological considerations and clinical implications. *Int. J. Endocrinol.* 2014; 2014: 282489.
18. Chang J.P.C., Su K.P., Mondelli V. Cortisol and inflammatory biomarker levels in youths with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence from a systematic review with meta-analysis. *Transl. Psychiatry.* 2021; 11 (1): 430.
19. Gillberg C., Fernell E., Kočovská E., et al. The role of cholesterol metabolism and various steroid abnormalities in autism spectrum disorders: a hypothesis paper. *Autism Res.* 2017; 10 (6): 1022–1044.
20. Bianchi V.E., Rizzi L., Bresciani E., et al. Androgen therapy in neurodegenerative diseases. *J. Endocr. Soc.* 2020; 4 (11): bvaa120.
21. Vegeto E., Villa A., Della Torre S., et al. The role of sex and sex hormones in neurodegenerative diseases. *Endocr. Rev.* 2020; 41 (2): 273–319.
22. Bao A.M., Meynen G., Swaab D.F. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain Res. Rev.* 2008; 57 (2): 531–553.
23. Shumiloff N.A., Lam W.M., Manasco K.B. Adrenocorticotrophic hormone for the treatment of West Syndrome in children. *Ann. Pharmacother.* 2013; 47 (5): 744–754.
24. Guang S., Mao L., Zhong L., et al. Hormonal therapy for infantile spasms: a systematic review and meta-analysis. *Front. Neurol.* 2022; 13: 772333.
25. Hong H., Kim B.S., Im H.I. Pathophysiological role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases and psychiatric disorders. *Int. Neurol.* 2016; 20 (Suppl 1): S2–S7.

Polyglandular Insufficiency in the Pathogenesis of Neuropsychiatric Disorders in Pediatric Patients

T.Ye. Obodzinskaya¹, V.O. Generalov¹, T.R. Sadykov, PhD¹, S.V. Prikazchikov², A.N. Aleksandrenkova¹

¹ PlanetaMed LLC

² Scientific Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow

Contact person: Timur R. Sadykov, veeg.russia@gmail.com

Despite the enormous amount of modern research, the etiopathogenesis of neuropsychiatric disorders remains a complex clinical task that must be handled by a team of specialists, including not only a psychiatrist and a neurologist, but also an endocrinologist and an immunologist for the full-fledged differential diagnosis and formation of treatment tactics. Hormonal status disorders as one of the causes of psychomotor retardation are not considered often enough by clinicians, as a result of which patients with congenital and acquired adrenal dysfunction, pituitary insufficiency and other hormonal disorders, especially those occurring in an erased subclinical form, are diagnosed insufficiently early and patients do not receive correct treatment for a long period of time. Polyglandular insufficiency is an insufficiently studied condition characterized by the dysfunction of several endocrine glands at once, most often against the background of a systemic autoimmune process. The article describes the importance of hormones of various endocrine glands in the development of the central nervous system, as well as the psycho-speech and motor development of the child in particular. Clinical examples of patients with polyglandular insufficiency masquerading as neuropsychiatric syndromes are discussed, diagnostic methods and therapeutic strategies for complex correction are considered.

Keywords: hormonal disorders, polyglandular insufficiency, neuropsychiatric disorders, diagnosis



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

² Видновский
перинатальный
центр

³ Воронежский
государственный
медицинский
университет
им. Н.Н. Бурденко

⁴ Московский
областной
перинатальный
центр

Глутаровая ацидурия 2-го типа у новорожденного

Г.С. Голосная, д.м.н.¹, Т.Н. Белоусова, к.м.н.², М.Ю. Новиков, к.м.н.²,
Н.Ю. Князева, к.м.н.², Д.Ю. Подкопаев², Е.Г. Трифонова²,
Д.А. Холичев, к.м.н.², Н.А. Ермоленко, д.м.н., проф.¹,
О.Н. Красноруцкая, д.м.н., проф.³, К.А. Селезнев², А.А. Скобельцын⁴

Адрес для переписки: Галина Станиславовна Голосная, ggolosnaya@yandex.ru

Для цитирования: Голосная Г.С., Белоусова Т.Н., Новиков М.Ю. и др. Глутаровая ацидурия 2-го типа у новорожденного. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (14): 66–70.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-14-66-70

Глутаровая ацидурия 2-го типа (множественная недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназы; код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – E71.3) – редкое наследственное заболевание, характеризующееся нарушением обмена аминокислот и жирных кислот. Основные клинические симптомы варьируются от тяжелых метаболических нарушений в неонатальном периоде до мышечной слабости и дыхательной недостаточности слабой степени у детей и взрослых. Неонатальная форма без врожденных пороков проявляется в течение первых 48–72 часов жизни. Представлен клинический случай глутаровой ацидурии 2-го типа, диагностированной в условиях Видновского перинатального центра. Рассмотрены клиническая картина заболевания с первых минут жизни, его течение и осложнения.

Ключевые слова: новорожденный, глутаровая ацидурия 2-го типа, отек головного мозга, кровоизлияние в мозг, гипогликемия, ДВС-синдром

Глутаровая ацидурия (ГА) 2-го типа (множественная недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназы; код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – E71.3) – редкое наследственное заболевание, характеризующееся нарушением обмена аминокислот и жирных кислот. Основные клинические симптомы варьируются от тяжелых метаболических нарушений в неонатальном периоде до мышечной слабости и дыхательной недостаточности легкой степени у детей и взрослых [1–6].

Болезнь развивается при недостатке специфических митохондриальных ферментов – электронпереносящего флавопротеина (ETF) и ETF-дегидрогеназы (ETF-QO). Дефицит любого из этих ферментов приводит к накоплению в биологических жидкостях и тканях токсичных метаболитов, обуславливающих повреждение внутренних органов.

Молекулярные механизмы

Электронпереносящий флавопротеин (ETF) и ETF-дегидрогеназа (ETF-QO; ETF:убихинон-оксидоредуктаза) – специальные ферменты, ответственные за пе-

ренос электронов в дыхательной цепи митохондрий. Они участвуют в окислении жирных кислот и аминокислот, обеспечивая организм энергией в условиях, когда ее невозможно получить из молекул глюкозы.

Причиной развития ГА 2-го типа являются мутации в генах ETFA и ETFB, кодирующих альфа- и бета-субъединицы фермента ETF, а также в гене ETFDH, кодирующем ETF-QO [7, 8].

Недостаток любого из указанных ферментов приводит к накоплению в биологических жидкостях и тканях токсичных продуктов обмена веществ: глутаровой, изовалериановой, дикарбоновых и других органических кислот.

Заболевание связано с мутациями в генах ETFA, ETFB и ETFDH, наследуется аутосомно-рецессивным путем. Чтобы болезнь проявила себя, ребенок должен унаследовать патологический аллель и от матери, и от отца. Если оба родителя – носители мутантного аллеля, риск возникновения заболевания у детей составляет 25%, риск носительства мутации – 50%, вероятность рождения здорового ребенка – 25% [9–12].



Глутаровую ацидурию 2-го типа впервые исследовал в 1976 г. врач Х. Пширембель (H. Przyrembel) с коллегами. Они описали младенца с гипогликемией и метаболическим ацидозом, от кожи которого исходил характерный запах «потных ног». В анализе мочи пациента отмечалась высокая концентрация глутаровой и молочной кислот [13].

В 1991–1994 гг. установлена связь заболевания с мутациями в генах ETFA, ETFDH и ETFB [4, 14].

Распространенность и тип наследования

Частота встречаемости ГА 2-го типа в мире – один случай на 200–300 тыс. живых новорожденных [15]. Эпидемиологических данных по России нет.

Выделяют формы ГА 2-го типа с ранним (неонатальная) и поздним началом. В свою очередь первая подразделяется на форму с врожденными пороками и без них.

Неонатальная форма с врожденными пороками манифестирует в первые 24 часа жизни младенца, сопровождается тяжелым метаболическим ацидозом, гипотонией мышц, увеличением печени и почек. Ее отличительными чертами являются врожденные пороки развития внутренних органов, лицевые аномалии, а также специфический запах «потных ног» [5, 16].

Неонатальная форма без врожденных пороков проявляется в течение первых 48–72 часов жизни. Характерны те же симптомы, что и при первой форме, а также поражение сердца и печени. Однако пороков развития других органов и лицевых аномалий нет [17].

Поздняя форма может дебютировать как в детстве, так и во взрослом возрасте. Течение болезни носит волнообразный характер. Возможны острые приступы, сопровождающиеся рвотой, гипогликемией, метаболическим ацидозом, поражением печени, и хроническое течение, при котором наблюдаются мышечная слабость, утомляемость, боль в мышцах, снижение толерантности к физической нагрузке.

Диагностика

Диагностика ГА 2-го типа включает [18–21]:

- сбор анамнеза и осмотр пациента;
- определение уровня органических кислот (глутаровой, этилмалоновой и др.) в моче и ацилкарнитина в крови с помощью тандемной масс-спектрометрии или хромато-масс-спектрометрии;
- исследование уровня ацилкарнитинов в фибробластах;
- применение нейрорадиологических методов – магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга;
- молекулярную диагностику – выявление мутаций в генах ETFA, ETFB, ETFDH.

В России обследование на ГА 2-го типа не входит в программу обязательного неонатального скрининга. Семьям с большими детьми при планировании новой беременности рекомендуется медико-генетическое консультирование врача-генетика, а также пренатальная диагностика.

Лечение

При ГА 2-го типа назначают патогенетическую диетотерапию и симптоматическую терапию. Лечение направлено на коррекцию метаболических нарушений. Для этого пациенту подбирают оптимальную диетотерапию с высоким содержанием углеводов и низким содержанием белков и жиров. Важно исключить голодание.

Медикаментозное лечение включает применение рибофлавина, коэнзима Q10, а также L-карнитина. Терапия острых состояний проводится в условиях стационара [6, 13, 22].

Прогноз заболевания зависит от тяжести симптомов. Как правило, при неонатальных формах он неблагоприятный. Поздняя форма при соблюдении врачебных рекомендаций и диетотерапии протекает более благоприятно.

В работе перинатального центра особое значение имеет диагностика наследственных заболеваний. Прежде всего это касается ситуаций с внезапным ухудшением состояния здоровья новорожденного. Оперативно выявленная патология позволяет скорректировать терапию, дать прогноз жизни и развития ребенка, а также предоставить семье ребенка необходимую информацию для дальнейшего планирования рождения детей с учетом полученных данных о заболевании. Нередко при заболеваниях, связанных с нарушением обмена веществ, симптоматика развивается стремительно, и выявленный диагноз не может повлиять на изменение терапии и прогноз жизни ребенка, но очень важен для репродуктивного прогноза семьи.

Клинический случай

Ребенок от третьей беременности. Родился 3 декабря 2023 г. Мать на учете в женской консультации не состояла. Течение беременности без особенностей. Роды третьи срочные на сроке гестации 39 недель. Безводный период 10 часов 30 минут. Вес ребенка при рождении 2730 г, рост 51 см. Окружность головы 35 см. Окружность грудной клетки 30 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Состояние при рождении удовлетворительное. Отмечалось повышение уровня С-реактивного белка до 27 мг/л. Была назначена антибактериальная терапия. В возрасте двух суток жизни отмечалось нарастание иктеричности кожного покрова при контроле уровня билирубина крови выше нормы. Начата фототерапия.

В возрасте трех суток жизни состояние с отрицательной динамикой за счет гипербилирубинемии, гипогликемия до 1,7 ммоль/л. Состояние ребенка с отрицательной динамикой 6 декабря 2023 г. в 21.00. По газам крови смешанный ацидоз. Принято решение о подключении ребенка к аппарату искусственной вентиляции легких и дальнейшей транспортировке в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН).

Назначены инфузионная терапия в физиологической потребности с учетом патологических потерь, стартовая антибактериальная терапия (ампициллин



сульбактам + гентамицин). Проведена коррекция гипогликемии. Уровень сахара в крови нормализовался. С 7 по 11 декабря выполнена иммунотерапия (габриглобин). 8 декабря зафиксированы мультифокальные тонико-клонические судороги. На амплитудно-интегрированной электроэнцефалограмме зарегистрирована судорожная активность. Консультирован неврологом, противосудорожная терапия согласована. На фоне некупирующихся судорог назначили титрование лидокаина. Отмечалось нарастание неврологической симптоматики, кома 1-й степени.

С 8 декабря проведена ротация антибактериальной терапии (стартовая терапия отменена, назначены меропен + ванкомицин в возрастной дозе) и назначена противовирусная терапия (ацикловир) с учетом ухудшения состояния ребенка в виде судорожного синдрома (нельзя исключить нейроинфекцию), нестабильности гемодинамики, увеличения лейкоцитоза. Наблюдались электролитные нарушения, нарушения кислотно-щелочного баланса. Проводилась коррекция инфузионной терапии.

Гемодинамика нестабильна, поддерживается вазоактивными препаратами.

Нейросонография: признаки диффузного повышения эхогенности паренхимы головного мозга. Нарушение мозгового кровотока по типу гиперперфузии. Ультразвуковое исследование: признаки следового количества выпота в брюшной полости, обеднения почечного кровотока. Энтеральное питание не получал до стабилизации состояния. Учитывая гипераммониемию, после телемедицинской консультации (ТМК) в Национальном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова 8 декабря в схему терапии ввели бензоат натрия 15% внутривенно в стартовой дозе 200 мг/кг/сут с увеличением по показаниям.

9 декабря отмечалось развитие ДВС-синдрома: повышенная кровоточивость из мест инъекций, по желудочному зонду патологическое отделяемое по типу «кофейной гущи», стул с примесью крови, по данным коагулограммы – гипокоагуляция. Проведена трансфузия свежзамороженной плазмы, геморрагический синдром купирован. С 10 по 11 декабря отмечалось увеличение уровня аммиака в крови до 527 мкмоль/л, дозу бензоата натрия пошагово увеличили до 400 мг/кг/сут внутривенно, дотацию жиров в парентеральном питании приостановили. К терапии добавили левокарнитин 200 мг/кг/сут внутривенно. В динамике уровень аммиака со снижением до 139 мкмоль/л. Из-за сохранявшегося повышенного уровня аммиака крови дозу бензоата натрия увеличили до 500 мг/кг/сут.

К 11 декабря гемодинамические показатели стабилизировались, кардиотоническая терапия отменена. В неврологическом статусе отрицательная динамика – угнетение сознания до комы 3-й степени. Судорог клинически нет. На осмотр не реагирует. Арефлексия, атония. Зрачки широкие, на свет не реагируют.

Результаты первичного обследования на наследственные болезни веществ (НБО) от 7 декабря – отрицательно. Принято решение начать энтеральное питание в трофическом объеме, возобновить дотацию белков и жиров под контролем уровня аммиака крови.

12 декабря проведена ТМК в НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова. Рекомендованы анализ спектра органических кислот в моче, молекулярно-генетическое исследование, панель НБО.

На фоне проводимого лечения состояние оставалось очень тяжелым. Неврологический статус прежний: кома 3-й степени. Кожные покровы иктеричные, по данным биохимического анализа крови – гипербилирубинемия за счет прямой фракции.

Получены данные из лаборатории селективного скрининга (газовая хроматография образцов мочи) Медико-генетического научного центра (МГНЦ) им. академика Н.П. Бочкова: значительное повышение ряда метаболитов, органические ацидурии – данные могли носить вторичный характер или быть обусловлены рядом наследственных заболеваний (митохондриальная патология, наследственные болезни с поражением печени и т.д.). ТанDEMная масс-спектрометрия (ТМС) и ДНК-диагностика крови в работе.

Осмотр невролога: церебральная ишемия 3-й степени. Кома 3-й степени.

В плане обследования рекомендована МРТ головного мозга в условиях ОРИТН Московского областного перинатального центра.

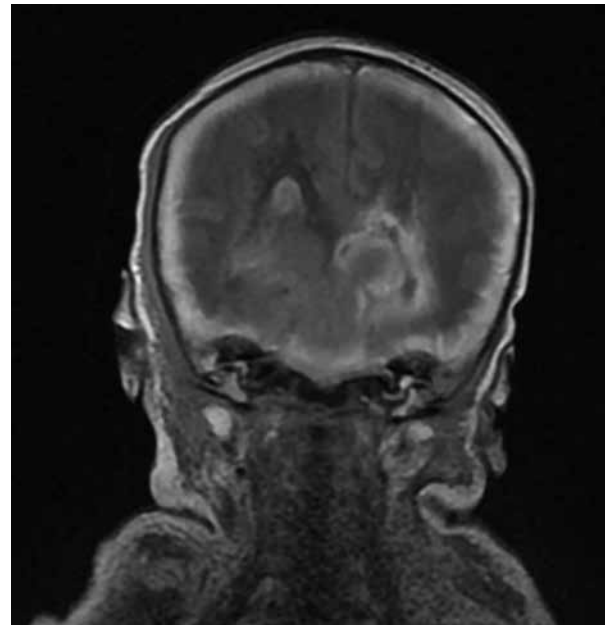
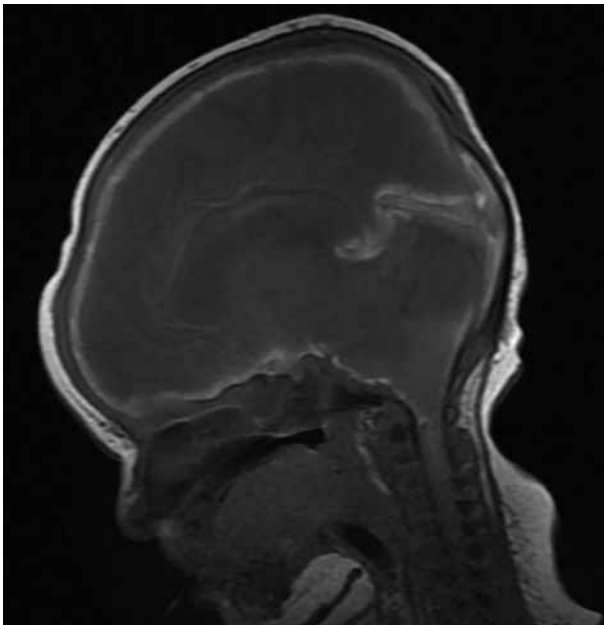
МРТ от 28 декабря: отек головного мозга с вклинением на уровне краниовертебрального перехода. Внутривентрикулярное кровоизлияние 3-й степени. Субарахноидальное кровоизлияние (САК) (рисунок).

28 декабря специалисты МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова направили в ОРИТН-2 Видновского перинатального центра заключение ТМС (спектр ацилкарнитинов, аминокислот): повышение концентрации ацилкарнитина (C2), изо-/бутирилкарнитина (C4) и гексаноилкарнитина (C6). Данные изменения могут наблюдаться при множественной недостаточности ацил-КоА дегидрогеназ. Проводится ДНК-диагностика.

Выявлена патология – глутаровая ацидурия 2-го типа. С учетом анамнестических, клинических, инструментальных данных 29 декабря проведена врачебная комиссия о присвоении паллиативного статуса. В возрасте 52 суток жизни наступила смерть при явлениях нарастающего отека головного мозга. Родители отказались от вскрытия по религиозным причинам.

Диагноз клинический:

- 1) основной: P91.0 – ишемия мозга 3-й степени. Гипоксически-геморрагическое поражение головного мозга. Отек головного мозга с вклинением на уровне краниовертебрального перехода. САК;
 - 2) осложнения: P91.5 – неонатальная кома 3-й степени;
- ✓ P90 – судороги новорожденного в анамнезе;
 - ✓ P52.2 – внутривентрикулярное (нетравматическое) кровоизлияние 3-й степени у плода и новорожденного;



МРТ от 28 декабря 2023 г.: отек головного мозга с вклинением на уровне краниовертебрального перехода. Внутрижелудочковое кровоизлияние 3-й степени. Субарахноидальное кровоизлияние

- ✓ P28.5 – дыхательная недостаточность у новорожденного 3-й степени;
- ✓ P29.8 – другие сердечно-сосудистые нарушения, возникшие в перинатальном периоде, купированы;
- 3) конкурирующий: E88.8 – другие уточненные нарушения обмена веществ (глутаровая ацидурия 2-го типа, гипераммониемия);
- 4) сопутствующие: P37.9 – врожденная инфекционная болезнь неуточненная (с поражением головного мозга, легких) в стадии разрешения;
- ✓ P60 – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови у плода и новорожденного, купировано (криопреципитат свежзамороженной плазмы – 9 и 15 декабря 2023 г.);
- ✓ P70.9 – преходящее нарушение углеводного обмена у плода и новорожденного неуточненное. Врожденный гиперинсулинизм (?);
- ✓ P05.0 – маловесный для гестационного возраста плод;
- ✓ P61.8 – анемия тяжелой степени (гемотранфузия – 26 декабря 2023 г.)

Заключение

К сожалению, в представленном случае причина наследственного заболевания была выявлена, когда структуры мозга были подвержены тяжелым изменениям, а состояние ребенка не удалось компенсировать. Тем не менее определение причин подобных изменений позволило установить диагноз и провести в семье медико-генетическое консультирование для планирования беременности. *

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование.

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.

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

Литература

1. Loehr J.P., Goodman S.I., Frerman F.E. Glutaric acidemia type II: heterogeneity of clinical and biochemical phenotypes. *Pediatr. Res.* 1990; 27 (3): 311–315.
2. Angle B., Burton B.K. Risk of sudden death and acute life-threatening events in patients with glutaric acidemia type II. *Mol. Genet. Metab.* 2008; 93 (1): 36–39.
3. Байдакова Т.М., Букина В.М., Гончаров О.В. и др. Диагностика наследственных болезней обмена веществ на основе сочетания методов тандемной масс-спектрометрии и энзимодиагностики. *Медицинская генетика.* 2005; 1: 28–33.
4. Николаева Е.А. Органические ацидемии, сопровождающиеся судорожным синдромом. Диагностика и лечение эпилепсии у детей. Можайск: Терра, 1997; 395–426.
5. The neurology of neonatal hereditary metabolic diseases. *Neurology of hereditary metabolic diseases of children.* Ed. G. Lyon, R.D. Adams, E.H. Kolodny. New York: McGraw-Hill, 1996; 6–44.



- Colombo I., Finocchiaro G., Garavaglia B., et al. Mutations and polymorphisms of the gene encoding the beta-subunit of the electron transfer flavoprotein in three patients with glutaric acidemia type II. *Hum. Mol. Genet.* 1994; 3 (3): 429–435.
- Yamada K., Kobayashi H., Bo R., et al. Clinical, biochemical and molecular investigation of adult-onset glutaric acidemia type II: characteristics in comparison with pediatric cases. *Brain Dev.* 2016; 38 (3): 293–301.
- Ларионов В.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению редких заболеваний. СПб., 2014.
- Fabre A., Baumstarck K., Cano A., et al. Assessment of quality of life of the children and parents affected by inborn errors of metabolism with restricted diet: preliminary results of a cross-sectional study. *Health Qual. Life Outcomes.* 2013; 11: 158.
- Yamada K., Taketani T. Management and diagnosis of mitochondrial fatty acid oxidation disorders: focus on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J. Hum. Genet.* 2019; 64 (2): 73–85.
- Olsen R.K.J., Koňářiková E., Giancaspero T.A., et al. Riboflavin-responsive and -non-responsive mutations in FAD synthase cause multiple acyl-CoA dehydrogenase and combined respiratory-chain deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 2016; 98 (6): 1130–1145.
- Pooja M., Subasree R., Sumanth S. Multiple acyl CoA dehydrogenase deficiency: uncommon yet treatable disorder. *Neurol. India.* 2017; 65 (1): 177–178.
- Gautschi M., Weisstanner C., Slotboom J., et al. Highly efficient ketone body treatment in multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency-related leukodystrophy. *Pediatr. Res.* 2015; 77 (1–1): 91–98.
- Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. М.: Литтерра, 2017.
- Al-Essa M.A., Rashed M.S., Bakheet S.M., et al. Glutaric aciduria type II: observations in seven patients with neonatal- and late-onset disease. *J. Perinatol.* 2000; 20 (2): 120–128.
- Przyrembel H., Wendel U., Becker K., et al. Glutaric aciduria type II: report on a previously undescribed metabolic disorder. *Clin. Chim. Acta.* 1976; 66 (2): 227–239.
- Olsen R.K., Andresen B.S., Christensen E., et al. Clear relationship between ETF/ETFDH genotype and phenotype in patients with multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Hum. Mutat.* 2003; 22 (1): 12–23.
- Yotsumoto Y., Hasegawa Y., Fukuda S., et al. Clinical and molecular investigations of Japanese cases of glutaric acidemia type 2. *Mol. Genet. Metab.* 2008; 94 (1): 61–67.
- Goodman S.I., Markey S.P., Moe P.G., et al. Glutaric aciduria; a 'new' disorder of amino acid metabolism. *Biochem. Med.* 1975; 12 (1): 12–21.
- Indo Y., Glassberg R., Yokota I., Tanaka K. Molecular characterization of variant alpha-subunit of electron transfer flavoprotein in three patients with glutaric acidemia type II – and identification of glycine substitution for valine-157 in the sequence of the precursor, producing an unstable mature protein in a patient. *Am. J. Hum. Genet.* 1991; 49 (3): 575–580.
- Endo M., Hasegawa Y., Fukuda S., et al. In vitro probe acylcarnitine profiling assay using cultured fibroblasts and electrospray ionization tandem mass spectrometry predicts severity of patients with glutaric aciduria type 2. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2010; 878 (20): 1673–1676.
- Vieira P., Myllynen P., Perhoma M., et al. Riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with hepatoencephalomyopathy and white matter signal abnormalities on brain MRI. *Neuropediatrics.* 2017; 48 (3): 194–198.

Type 2 Glutaric Aciduria in a Newborn

G.S. Golosnaya, PhD¹, T.N. Belousova, PhD², M.Yu. Novikov, PhD², N.Yu. Knyazeva, PhD², D.Yu. Podkopaev², Ye.G. Trifonova³, D.A. Holichev, PhD², N.A. Yermolenko, PhD, Prof.¹, O.N. Krasnorutskaya, PhD, Prof.³, K.A. Seleznev², A.A. Skobeltsyn⁴

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Vidnov Perinatal Center

³ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University

⁴ Moscow Regional Perinatal Center

Contact person: Galina S. Golosnaya, ggalosnaya@yandex.ru

Glutaric aciduria type 2 (multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency; code according to the International Classification of Diseases of the 10th revision – E71.3) is a rare hereditary disease characterized by impaired metabolism of amino acids and fatty acids. The main clinical symptoms range from severe metabolic disorders in the neonatal period to mild course in the form of muscle weakness and respiratory failure in children and adults. The neonatal form without congenital malformations manifests itself during the first 48–72 hours of life. Presented a clinical case of type 2 glutaric aciduria diagnosed in the conditions of the Vidnovsky Perinatal Center. Considered the clinical picture of the disease from the first minutes of life, the course of the disease and complications.

Keywords: newborn, type 2 glutaric aciduria, cerebral edema, cerebral hemorrhage, hypoglycemia, DIC syndrome

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

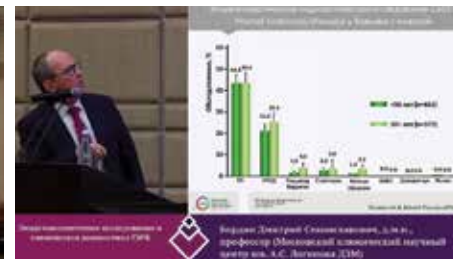


Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



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





Ангионеврологический пациент. Когнитивные и психоэмоциональные расстройства. Взаимосвязь и дополнение

Острые нарушения мозгового кровообращения и их осложнения по-прежнему остаются одними из основных причин смертности и инвалидизации в нашей стране. Актуальным принципам ранней реабилитации постинсультных пациентов и рациональной фармакотерапии постинсультных когнитивных нарушений и депрессии был посвящен симпозиум, организованный в рамках XX Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения».



Д.м.н., профессор
В.В. Ковальчук

Председатель Общества реабилитологов Санкт-Петербурга, руководитель многопрофильного Центра медицинской реабилитации, заведующий отделением реабилитации пациентов с нарушением функций центральной нервной системы Городской больницы № 38 им. Н.А. Семашко, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Виталий Владимирович КОВАЛЬЧУК в начале выступления перечислил принципы адекватного ведения и эффективной реабилитации пациентов после инсульта, к основным из которых относятся мультидисциплинарный принцип ведения пациентов; своевременное и раннее начало реабилитации; соблюдение правил постуральной коррекции и перемещения пациента; своевре-

Медицинская реабилитация на первом этапе. Принципы, преимущества и риски ранней реабилитации

менная и адекватная медикаментозная терапия; профилактика, выявление возможных осложнений инсульта и грамотное ведение пациентов с данными осложнениями; выявление Pull- и Push-синдромов.

РеабИТ – реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) прежде всего направлена на сохранение преморбидного статуса социализированности пациента посредством профилактики синдрома последствий интенсивной терапии (ПИТС). Причинами ПИТС выступают иммобилизация, когнитивные и социально-бытовые ограничения. К синдромам и симптомам ПИТС можно отнести такие как инфекционно-трофические, вегетативно-метаболические, нейромышечные, эмоционально-когнитивные, а также ухудшение качества жизни, ведь ПИТС включает только те синдромы, которые не связаны с неотложным состоянием, послужившим поводом для госпитализации в ОРИТ.

Одним из ведущих мероприятий комплекса РеабИТ является ранняя мобилизация пациента,

основная задача которой состоит в поддержании и/или восстановлении максимального значения гравитационного градиента (ГГ). Гравитационный градиент – это максимальный угол вертикализации пациента, при котором не наступает развитие ортостатической недостаточности. Основным условием, обеспечивающим поддержание и увеличение ГГ, является ранняя вертикализация пациента¹.

Ранняя вертикализация считается залогом успеха в восстановлении больного после инсульта, но имеются определенные требования к состоянию пациента и абсолютные противопоказания к вертикализации. Важны также стратификация рисков пассивной вертикализации и знание факторов риска плохой переносимости процедуры вертикализации. Кроме того, встречаются так называемые стоп-сигналы, требующие прекращения процедуры.

Одним из основных факторов риска плохой переносимости процедуры вертикализации считается снижение резерва вазодилатации, который можно определить

¹ Алашеев А.М., Анисимова Н.Н., Белкин А.А. и др. Вертикализация пациентов в процессе реабилитации. Клинические рекомендации Союза реабилитологов России. М., 2014.

XX Междисциплинарная конференция с международным участием
«Вейновские чтения»

по коэффициенту овершута. Коэффициент овершута – это и показатель резерва вазодилатации, и критерий выбора режима вертикализации. Если коэффициент овершута менее 3%, то риск плохой переносимости процедуры вертикализации является высоким. В таком случае вертикализация в первые двое-трое суток не осуществляется.

К основным стоп-сигналам, требующим прекращения процедуры вертикализации, относят нарастание очаговой неврологической симптоматики, существенное снижение артериального давления (на 15 мм рт. ст. и более), выраженное ухудшение кровотока тканей головного мозга (уменьшение линейной скорости кровотока на 10% и более).

Выделяют несколько режимов двигательной реабилитации в ОРИТ: активный, активно-пассивный и пассивный, выбор которых зависит от состояния пациента и возможности установить с ним контакт.

Важно, что профилактика укорочения мышц и спастичности должна осуществляться уже на первом этапе реабилитации, для чего можно использовать такие методы, как постуральная коррекция, пассивная и активная кинезиотерапия.

По мнению профессора В.В. Ковальчука, деятельность эрготерапевта в ОРИТ необходима. Именно эрготерапевт должен решать задачи сенсорной стимуляции, профилактики сенсорной депривации и переключения пациента на доступную ему в данный момент продуктивную деятельность. Важным направлением комплекса мероприятий РеабИТ считается профилактика нутритивного

дефицита и дисфагии. Исследования показали, что адекватное потребление именно белка наиболее значимо для поддержания мышечной массы и снижения смертности в острой фазе инсульта, а потребление калорий ограничивается 60–80% от суточной нормы человека в обычных условиях^{2,3}.

Тихая аспирация как проявление нарушения глотания может стать грозным осложнением инсульта, поскольку создается иллюзия, что пациент беспрепятственно глотает. На самом деле происходит незаметная аспирация вследствие нарушения чувствительной части блуждающего нерва и соответственно подавления кашлевого рефлекса при аспирации, причиной чего может являться питье пациентом воды после удачной экстубации. Следует помнить, что в течение двух суток после экстубации пациента нельзя поить водой, возможно лишь применение загустителей.

Медикаментозная терапия пациентов после инсульта предусматривает применение нейротропных препаратов. Однако далеко не все из них эффективны при проведении медикаментозной нейрореабилитации. Для успешной терапии и реабилитации пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга необходимо обеспечение правильной нейропластичности, для чего необходимо в первую очередь оказывать влияние на восстановление и формирование адекватных межнейронных взаимодействий с помощью обеспечения структурных компонентов клеточных мембран.

В условиях сосудистых заболеваний головного мозга имеет место дефицит ацетилхолина. Пыта-

ясь его компенсировать, организм может черпать ацетилхолин из мембран клеток. Таким образом, дефицит ацетилхолина приводит к деструкции мембран для поддержания холинергической трансмиссии. Поэтому активация синтеза ацетилхолина является важным требованием, предъявляемым к нейротропному препарату.

Таким действием обладает Холитилин® (холина альфосцерат), оказывающий дозозависимое, стимулирующее действие на выделение ацетилхолина из пресинаптической щели. Данный препарат содержит 40,5% метаболитически защищенного холина, который не синтезируется в организме. Холин как донатор ацетилхолина восстанавливает связи между нейронами, оказывает побуждающий эффект, поэтому его можно активно применять на раннем этапе реабилитации с целью повышения уровня сознания.

Холитилин® демонстрирует полную биоэквивалентность оригинальному препарату. Препарат Холитилин® показан к применению при нарушениях мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу, психорганическом синдроме на фоне дегенеративных заболеваний и инволютивных процессов головного мозга, при когнитивных расстройствах, мультиинфарктной деменции, а также нарушении поведения и аффективной сферы в пожилом возрасте.

Согласно обновленным клиническим рекомендациям 2023 г., Холитилин® является препаратом выбора в терапии когнитивных расстройств⁴.

Препарат произведен из европейской субстанции (Германия). Действующее вещество включено

² McClave S.A., Taylor B.E., Martindale R.G., et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr. 2016; 40 (2): 159–211.

³ Zusman O., Theilla M., Cohen J., et al. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. Crit Care. 2016; 20 (1): 367.

⁴ Сосудистые когнитивные расстройства, включая постинсультные нарушения. Алгоритмы диагностики и лечения. Терапия. 2023; 9 (45): 228–260.



в 12 стандартов по лечению пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга. Форма выпуска: капсулы 400 мг № 14, 28, 56. Рекомендуемая схема приема Холитилина – по одной капсуле три раза в день. Длительность приема определяется индивидуально. Разнообразие форм выпуска способствует индивидуальному подбору фасовки с учетом длительности курса терапии⁵. Важно, что курс лечения этим препаратом доступнее по сравнению с аналогами. Незаменимым предшественником фосфатидилхолина (лецитина) – основного фосфолипида нейрональных мембран считается препарат Цересил® Канон (цитиколин). Его уникальность заключается в способности корректировать метаболические и белоксинтетические процессы как в сосудистой стенке, так и в клетках, прежде всего мембранах. Действующее вещество препарата цитиколин служит донатором холина при биосинтезе ацетилхолина, а также увеличивает синтез дофамина – нейромедиатора, вовлеченного в обеспечение двигательных и когнитивных процессов, что крайне важно в восстановительном периоде инсульта и при хронической ишемии мозга⁶. Следовательно, применение препарата Цересил Канон способствует усилению образования ацетилхолина и дофамина. При проведении патогенетической терапии у пациентов с инсультом важно также учитывать развивающуюся при ишемии глутаматную эксайтотоксичность. Цитиколин (Цересил® Канон) за счет блокады выброса глутамата и ингибирования глутамат-индуцируемого апоптоза препятствует развитию эксайтотоксичности, а также снижает кон-

центрацию глутамата в синапсах при острой ишемии.

В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) показано значимое улучшение функционального восстановления пациентов на фоне применения цитиколина к третьему месяцу после перенесенного ишемического инсульта⁴.

В ряде исследований продемонстрирована эффективность препарата Цересил® Канон у пациентов с хронической ишемией головного мозга, когнитивными расстройствами, инсультом.

В собственном исследовании докладчика изучалась эффективность медикаментозной реабилитации цитиколином у постинсультных пациентов⁷. Пациенты были разделены на равнозначные группы: группа терапии цитиколином (n = 525) и группа пациентов, не получавших данный препарат (n = 525). Цитиколин назначался в течение первых двух месяцев, пятого-шестого и 10–11-го месяцев инсульта по схеме: внутривенно по 1000–2000 мг № 10, затем перорально по 1000 мг один раз в день в течение двух месяцев.

Согласно результатам исследования, в группе терапии цитиколином высокий уровень адаптации отмечался у 81,5% пациентов по сравнению с 64,3% пациентов, не получавших цитиколин. Цитиколин благоприятно воздействовал на восстановление сексуальной активности (55,4 против 29,3%) и способность вождения автомобиля (21,1 против 10,7%). На фоне терапии цитиколином у пациентов значимо снижалась распространенность синдрома неглекта и Push-синдрома по сравнению с пациентами, не получавшими данный препарат

(32,1 и 25,2% против 58,4 и 45,4% соответственно).

В исследовании А.Н. Боголеповой и соавт. (2020) показано, что Цересил® Канон оказывает выраженное подавляющее влияние на постинсультную когнитивную недостаточность. На фоне терапии препаратом Цересил® Канон (цитиколин) улучшение когнитивных функций наблюдалось у 84,8% пациентов, полное восстановление когнитивных функций – у 39,4%⁸.

Показаниями к применению препарата Цересил® Канон (цитиколин) являются острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии), восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, черепно-мозговая травма (ЧМТ) – острый и восстановительный период, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга.

Препарат Цересил® Канон, содержащий японскую субстанцию, выпускается в ампулах для парентерального применения и в виде раствора для перорального приема, что дает возможность проводить ступенчатую терапию. Цересил® Канон назначают по одной ампуле (1000 мг) каждые 12 часов внутривенно капельно или внутримышечно с первых суток развития ишемического инсульта или ЧМТ, с пятого дня применяют препарат в форме раствора для приема внутрь по 500–2000 мг один-два раза в день. Курс лечения – не менее шести недель.

Чтобы повысить эффективность медикаментозной терапии у пациентов с нарушением мозгового кровообращения и одновременно снизить риск полипрагмазии, можно использовать препараты,

⁵ Инструкция по применению лекарственного препарата Холитилин капсулы. ЛРС-004850/10 от 28.05.2010. Дата переоформления 29.11.2023.

⁶ Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update. Rev. Neurol. 2011; 52 Suppl 2: S1–S62.

⁷ Ковальчук В.В. Организация и проведение восстановительного лечения пациентов с инсультами. Методические рекомендации. М.: Конти-Принт, 2012.

⁸ Боголепова А.Н., Бурд С.Г., Лебедева А.В., Коваленко Е.А. Опыт применения цитиколина у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020; 12 (4): 43–48.



XX Междисциплинарная конференция с международным участием
«Вейновские чтения»

сочетающие в себе несколько активных компонентов. Например, препарат Мексигон® (этилметилгидроксипиридина сукцинат + пиридоксин). Уникальное сочетание компонентов в одном препарате и синергизм их действия

позволяют активировать обменные процессы, особенно при гипоксии, улучшить метаболизм и кровоснабжение тканей головного мозга, снизить агрегацию тромбоцитов, улучшить микроциркуляцию, а также потенци-

ровать анксиолитическое действие⁹. «С этой точки зрения мы активно используем Мексигон® на первом и последующих этапах реабилитации», – констатировал профессор В.В. Ковальчук в заключение.

**Рациональная фармакотерапия
постинсультных когнитивных нарушений**

По данным мировой статистики, представленным профессором кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, руководителем отдела когнитивных нарушений Федерального центра мозга и нейротехнологий, д.м.н. Анной Николаевной БОГОЛЕПОВОЙ, инсульт считается второй по значимости причиной смертности и третьей по значимости причиной инвалидизации¹⁰.

Ежегодно в мире случается свыше 12 млн инсультов, по статистике – у каждого четвертого жителя планеты. Важно, что 63% инсультов возникают у пациентов в возрасте до 70 лет. По оценкам, 101 млн человек страдают от последствий инсульта, и за последние 30 лет этот показатель удвоился¹⁰. До 80% выживших после инсульта имеют двигательные расстройства, до 70% – когнитивные нарушения (КН).

Различают ранние и поздние постинсультные КН (ПИКН). Ранние ПИКН выявляются в первые три месяца после инсульта, поздние ПИКН – в более поздние сроки, но не позднее года после инсульта¹¹.

ПИКН могут проявляться в виде фокальных (многофункцио-

нальных) нарушений, связанных с очаговым поражением мозга и захватывающих только одну когнитивную функцию (афазия, амнезия, апраксия, агнозия), нередко в виде постинсультного умеренного когнитивного расстройства или постинсультной деменции (множественные КН, вызывающие нарушение социальной адаптации). Постинсультная деменция развивается у трети больных и увеличивает риск развития повторного инсульта, затрудняет восстановление повседневной активности, снижает приверженность терапии и приводит к социальной дезадаптации.

Постинсультные КН влекут за собой значительное снижение качества жизни больных и их близких, снижение приверженности проводимой терапии и профилактическим мероприятиям, затруднение реабилитационного процесса, повышение риска соматических осложнений, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний.

Важно помнить, что КН отличаются от других последствий инсульта неуклонным прогрессированием и служат независимым фактором риска развития повторного инсульта. Поэтому ключевое значение в подходах к терапии ПИКН имеет предупреждение дальнейшего повреждения мозга. Для этого применяется комплекс мер, включающий в себя адек-



Д.м.н., профессор
А.Н. Боголепова

ватную коррекцию сосудистых факторов риска, в частности артериальной гипертензии с помощью гипотензивных средств и антиагрегантов (антикоагулянтов). При выраженном когнитивном дефиците назначается противодементная терапия (ингибиторы холинэстеразы, мемантин). Особое значение придается медикаментозной и немедикаментозной реабилитации, направленной на восстановление двигательных, сенсорных и речевых функций после инсульта.

С учетом выраженности и высокого риска прогрессирования ПИКН целесообразным представляется использование препаратов с нейропротекторным действием. Одним из таких препаратов является цитиколин (Цересил® Канон), включенный в клинические рекомендации Минздрава России по лечению ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки (ТИА) у пациентов любых возрастных групп с целью улуч-

⁹ Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. Тройственный синергизм этилметилгидроксипиридина сукцината, магния и витамина В₆: молекулярные механизмы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017; 9 (1): 42–49.

¹⁰ Feigin V.L., Brainin M., Norrving B., et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. Int. J. Stroke. 2022; 17 (1): 18–29.

¹¹ Левин О.Г. Современные подходы к диагностике и лечению постинсультных когнитивных нарушений. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2014; 1: 40–46.



шения функционального исхода к третьему месяцу инсульта. Эффективность цитиколина отмечалась при длительности терапии шесть недель. Однако предполагается, что более продолжительная терапия эффективнее¹².

Эффективность цитиколина (Цересил® Канон) в отношении КН обусловлена способностью стимулировать биосинтез фосфолипидов мембран нейронов, нормализовать энергетические процессы в митохондриях, улучшать холинергическую нейротрансмиссию. Препарат препятствует развитию глутаматергической эксайтотоксичности, блокируя вызванный ишемией выброс глутамата, увеличивает обратный захват глутамата, снижая его синаптическую концентрацию при острой ишемии. В фазе восстановления цитиколин увеличивает концентрацию глутамата, способствуя улучшению когнитивных функций. В отдельных РКИ сообщается о значимом улучшении функционального восстановления у пациентов, получавших цитиколин, к третьему месяцу ишемического инсульта⁴.

В исследовании М.В. Путилиной (2011) цитиколин применяли в течение 24 часов от момента появления симптомов инсульта с последующим непрерывным приемом на протяжении шести месяцев¹³. Исследование продемонстрировало безопасность и эффективность препарата в профилактике КН после инсульта по сравнению с плацебо при курсовом применении. Эффект сохранился и по окончании терапии.

В проведенном профессором А.Н. Боголеповой совместно с коллегами наблюдательном ис-

следовании оценивали эффективность и безопасность препарата Цересил® Канон у пациентов с постинсультными КН. Пациенты в течение трех месяцев получали питьевой раствор препарата Цересил® Канон в дозе 1000 мг/сут⁸. Результаты исследования продемонстрировали эффективность питьевого раствора препарата Цересил® Канон в терапии пациентов с постинсультными КН. После терапии препаратом Цересил® Канон улучшение когнитивных функций было зарегистрировано у 84,8% больных. При этом отрицательной динамики по Монреальской шкале когнитивных функций (MoCA) не выявлено. Полное восстановление когнитивных функций зарегистрировано у 39,4% пациентов. Количество больных с дементными расстройствами снизилось на 43% – до четырех человек. На фоне приема препарата Цересил® Канон увеличение баллов по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) зарегистрировано у 87,9% пациентов, у 12,1% больных когнитивные функции сохранились на прежнем уровне, без отрицательной динамики.

По результатам оценочных шкал (HADS), после курса терапии препаратом Цересил® Канон количество пациентов с тревогой и депрессией уменьшилось до 8 (24, 3%) и 6 (18,2%) соответственно. В целом отмечалась достоверная положительная динамика показателей по шкале HADS. На момент завершения исследования (через три месяца) 82% больных эффект от приема препарата Цересил® Канон назвали положительным. На фоне терапии Цересил® Канон наблюда-

лась выраженная положительная динамика показателя субъективной оценки пациентов общего самочувствия ($p < 0,001$).

Таким образом, Цересил® Канон, выпускаемый в виде раствора для приема внутрь, обладает хорошей переносимостью, оказывает положительное влияние на когнитивные функции и эмоциональные нарушения у постинсультных пациентов.

Наличие трех форм выпуска препарата Цересил® Канон способствует проведению ступенчатой терапии.

Усиленным ноотропом по праву считается препарат Винпотропил®, в состав которого входит уникальная комбинация винпоцетина и пирацетама, разработанная фармкомпанией «Канонфарма продакшн» совместно с Сеченовским университетом под руководством академика Н.Н. Яхно. Эффективность, безопасность и переносимость Винпотропила подтверждены клинически¹⁴. Широкая линейка форм выпуска препарата Винпотропил® обеспечивает индивидуальный подбор терапевтической дозы и длительности курсовой терапии^{15,16}.

Применение препарата Винпотропил® достоверно улучшает и восстанавливает когнитивные функции. Эффект синергизма действий комбинации винпоцетина и пирацетама позволяет влиять на кальциевые сигнальные пути и регулировать дофаминергический синапсис, что крайне важно при когнитивных расстройствах. Это дает возможность достаточно широко его использовать в лечении когнитивных нарушений, в том числе после инсульта.

¹² Инструкция по медицинскому применению препарата Цересил Канон раствор для внутривенного и внутримышечного введения ЛП-004473 от 25.09.2017.

¹³ Путилина М.В. Цитиколин в коррекции сосудистых когнитивных нарушений и профилактике сосудистой деменции после инсульта. Лечащий врач. 2011; 11.

¹⁴ Яхно Н.Н., Захаров В.В. Применение Винпотропила при дисциркуляторной энцефалопатии с недементными когнитивными нарушениями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010; 11: 13–16.

¹⁵ Инструкция по медицинскому применению препарата Винпотропил капсулы. Р № 002632/01 от 15.05.2009. Дата переоформления 20.02.2018.

¹⁶ Инструкция по медицинскому применению препарата Винпотропил таблетки, покрытые оболочкой. ЛП-001935 от 15.05.2009. Дата переоформления 11.03.2023.



Причины и следствия постинсультной депрессии. Возможности терапии антидепрессантами

По словам профессора кафедры нервных болезней, руководителя отдела неврологии и клинической нейрофизиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.И. Сеченова, д.м.н. Гюзяли Рафкатовны ТАБЕЕВОЙ, проблема постинсультной депрессии (ПИД), несмотря на наличие четкого определения и критериев, по-прежнему остается дискуссионной. Весомый вклад в развитие ПИД вносит сложно диагностируемая прединсультная депрессия.

По оценкам, частота ПИД у постинсультных больных составляет порядка 33%, между тем в 50–80% случаев ПИД остается недиагностированной. Стойкая депрессия не только увеличивает заболеваемость, но также вызывает нарушение социального функционирования и увеличивает риск самоубийств. Это состояние способно отрицательно влиять на когнитивную функцию, функциональное восстановление и выживание пациентов в постинсультном периоде¹⁷.

В исследовании Y. Yang и соавт. (2016) с пятилетним наблюдением (n = 2324) оценивали факторы дезадаптации после перенесенного ишемического инсульта. Установлено, что наибольший относительный риск (ОР) демонстрируют повторный инсульт (ОР 4,1), КН (ОР 2,7) и депрессия (ОР 1,8). Именно эти три фактора вносят наибольший вклад в дезадаптацию пациентов после инсульта¹⁸.

С одной стороны, депрессия – независимый фактор риска развития инсульта, с другой – фактор риска

формирования заболеваний, повышающих риск развития инсульта. Так, депрессия в 2 раза и более увеличивает заболеваемость артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ТИА, фибрилляцией предсердий.

Временные характеристики возникновения постинсультной депрессии у пациентов различны. У определенного процента больных ПИД может манифестировать в первые три дня после перенесенного инсульта. Однако в 46% случаев депрессия развивается в первые два месяца после инсульта, а в 12% случаев – через год. Длительность депрессии в среднем составляет 12–18 месяцев. В исследовании С. Kang и соавт. (2021) показано, что большая часть выборки (67%) имеют траекторию устойчивой депрессии, которая характеризуется низким уровнем депрессивных симптомов¹⁹.

Большая и малая ПИД имеют разные исходы: у большинства пациентов с большой депрессией ее проявления в течение года улучшаются, а у пациентов с малой депрессией в большинстве случаев отмечается персистенция симптомов при двухлетнем наблюдении²⁰.

В клинической картине ПИД по сравнению с депрессией в популяции наблюдаются меньшая тяжесть и распространенность ангедонии, более слабая связь тревоги с депрессией, меньшая представленность нарушений аппетита. Для клинической картины постинсультной депрессии характерны психомоторная заторможенность и аффективная лабильность.



Д.м.н., профессор
Г.Р. Табеева

Прединсультная депрессия может быть важным фактором ПИД, однако ее эпидемиология плохо изучена. Согласно систематическому обзору и метаанализу междисциплинарных баз данных с момента их создания и до июля 2017 г., общая распространенность депрессии перед инсультом составила 11,6%. Распространенность прединсультной депрессии варьировалась в зависимости от метода оценки, при этом клиническое интервью предполагает более высокую распространенность прединсультной депрессии (17%)²¹.

В исследовании с 25-летним периодом наблюдения совокупная доля тех, кто когда-либо вспоминал, что у них была депрессия на протяжении всей жизни, составила 13,6%. К концу исследования на последнем интервью только 4,5% респондентов вспомнили о депрессии, случившейся когда-либо в жизни. Таким образом, люди склонны забывать предшествующие эпизоды депрессии.

У людей, страдающих депрессией, меньше шансов дожить до старости. В результате меньшая доля пожилых людей страдает депрессией. Одна из трех женщин и один из пяти мужчин имеют депрессию к 65-летнему возрасту.

¹⁷ Liu L., Xu M., Marshall I.J., et al. Prevalence and natural history of depression after stroke: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS Med.* 2023; 20 (3): e1004200.

¹⁸ Yang Y., Shi Y.-Z., Zhang N., et al. The disability rate of 5-year post-stroke and its correlation factors: a national survey in China. *PLoS One.* 2016; 11 (11): e0165341.

¹⁹ Kang C., You Y., Park J.S., et al. Utilization of biomarkers for the prognostic prediction of cardiac arrest survivors using a multi-modal approach. *World J. Emerg. Med.* 2024; 15 (2): 131–134.

²⁰ Robinson R.G., Bolduc P.L., Price T.R. Two-year longitudinal study of poststroke mood disorders: diagnosis and outcome at one and two years. *Stroke.* 1987; 18 (5): 837–843.

²¹ Taylor-Rowan M., Momoh O., Ayerbe L., et al. Prevalence of pre-stroke depression and its association with post-stroke depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med.* 2019; 49 (4): 685–696.



У пациентов с постинсультной депрессией смертность в течение года после инсульта на 50% выше, чем у пациентов без депрессии. Постинсультная депрессия считается важным предиктором плохого восстановления повседневной активности и снижения качества жизни. Показано, что десятилетняя выживаемость пациентов без депрессии выше по сравнению с пациентами с постинсультной депрессией – 59% выживших против 30% выживших²².

Важно, что постинсультная депрессия является фактором риска развития повторного инсульта. Число повторных инсультов у пациентов с ПИД на 56% выше, чем у пациентов без депрессии.

Постинсультной депрессии зачастую сопутствуют когнитивные дефекты и функциональные нарушения. Оценка психического статуса (MMSE) больных после инсульта показала наличие когнитивного дефекта у 49% пациентов с малой ПИД и у 59% пациентов с большой ПИД. Существует прямая связь между нарушением физического функционирования и тяжестью постинсультного депрессивного синдрома. Не случайно в исследованиях продемонстрировано благоприятное влияние достижения ремиссии ПИД на показатели повседневного функционирования при лечении антидепрессантами.

В лечении и профилактике ПИД наиболее патогенетически оправданным является назначение антидепрессантов, что доказано во многих плацебо-контролируемых исследованиях²³. Сообщается также, что многим больным, перенесшим инсульт, не рекомендуется назначать

трициклические антидепрессанты из-за их потенциальных побочных эффектов. Поэтому при ПИД чаще используются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Среди СИОЗС наилучшей переносимостью характеризуются сертралин и эсциталопрам.

Сертралин Канон (сертралин) – антидепрессант селективного действия с выраженным противотревожным эффектом. Показаниями к применению Сертралина Канон являются большие депрессивные эпизоды, обсессивно-компульсивные расстройства у взрослых и детей в возрасте шести лет и старше, панические расстройства (с агорафобией и без), посттравматические стрессовые расстройства (ПТСР), социальная фобия. Препарат Сертралин Канон включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Сертралин Канон (сертралин) – мощный специфический ингибитор обратного захвата серотонина. В ингибировании обратного захвата серотонина (5HT) сертралин в 100–200 раз превосходит амитриптилин, в 9 раз – флувоксамин, в 5 раз – флуоксетин, в 2 раза – кломипрамин. Сертралин селективно угнетает обратный захват серотонина пресинаптической мембраной нейронов головного мозга и тромбоцитами.

Хорошая переносимость препарата Сертралин Канон обусловлена незначительным влиянием на обратный захват норадреналина и дофамина, он не обладает средством к мускариновым (холинергическим), гистаминовым, гамма-аминомасляным, бензодиазепиновым и адренергическим рецепторам.

В РКИ сертралин продемонстрировал наибольшую эффективность, переносимость и наименьшую частоту случаев досрочного прекращения терапии. В настоящее время он включен в 23 стандарта по лечению больных психоневрологического профиля²⁴.

Препарат Эсциталопрам Канон (эсциталопрам) – антидепрессант выбора в терапии тревожно-аффективных расстройств. Это наиболее эффективный антидепрессант для предупреждения постинсультной депрессии и восстановления когнитивных функций^{25–27}.

Эффективность эсциталопрама в профилактике постинсультной депрессии изучали К. Mikami и соавт. (2011)²⁸. Согласно полученным данным, у пациентов, принимавших эсциталопрам, улучшались показатели нейропсихологических тестов (отсроченная память, непосредственное запоминание).

В исследовании R.E. Jorge и соавт. (2010)²⁹ отмечалось положительное влияние эсциталопрама на когнитивные функции постинсультных больных, обусловленное усилением выработки нейротрофических факторов, пролиферацией нервной и глиальной тканей, увеличением аксонального спрутинга, формированием новых синапсов.

Эсциталопрам Канон показан к применению при депрессивных расстройствах, паническом расстройстве с агорафобией и без нее, обсессивно-компульсивных расстройствах. Наличие трех форм выпуска препарата Эсциталопрам Канон обеспечивает индивидуальный подбор терапевтической дозы. *

²² Morris P.L., Robinson R.G., Andrzejewski P, et al. Association of depression with 10-year poststroke mortality. *Am. J. Psychiatry.* 1993; 150 (1): 124–129.

²³ Mortensen J.K., Andersen G. Pharmacological management of post-stroke depression: an update of the evidence and clinical guidance. *Expert Opin. Pharmacother.* 2021; 22 (9): 1157–1166.

²⁴ Филагова Е.Г. Постинсультная депрессия. *Медицинский совет.* 2017; 1S: 47–51.

²⁵ Инструкция по медицинскому применению препарата Эсциталопрам Канон капсулы, ЛП-003471 от 26.02.2016. Дата переоформления 02.03.2021.

²⁶ Громова Л.А., Чайка Л.А., Гомон О.Н., Меркулова Ю.В. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: современное положение в терапии депрессий. *Рациональная фармакотерапия.* 2008; 3 (8).

²⁷ Костюченко С.И. Применение эсциталопрама у больных после ишемического инсульта. *Практикующему неврологу.* 2012; 7 (53): 95–97.

²⁸ Mikami K., Jorge R.E., Moser D.J., et al. Increased frequency of first episode poststroke depression following discontinuation of escitalopram. *Stroke.* 2011; 42 (11): 3281–3283.

²⁹ Jorge R.E., Acion L., Moser D., et al. Escitalopram and enhancement of cognitive recovery following stroke. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2010; 67 (2): 187–196.

ХОЛИТИЛИН®

холина альфосцерат



Мыслить ясно

Препарат выбора
для лечения сосудистых
когнитивных расстройств
различного генеза¹

Старческая псевдо-

МЕЛАНХОЛИЯ

Эмоциональная

ЛАБИЛЬНОСТЬ

КОГНИТИВНЫЕ

Повышенная

РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ

Мультиинфарктная

ДЕМЕНЦИЯ²

1. Сосудистые когнитивные расстройства, включая постинсультные нарушения. Алгоритмы диагностики и лечения. Терапия. 2023; 9(4S): 228–260. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4suppl.228-260>

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Холитилин® капсулы, ЛСР-004850/10 от 23.06.2010 г.



www.canonpharma.ru

Доступен в аптеках города и на интернет-площадках:

[здравсити♥ру](#) [apteka.ru](#) [Ютека](#) [ЕАПТЕКА](#)

141100, г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105 Тел.: +7 (495) 797-99-54, +7 (495) 797-96-63



Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

25–27 СЕНТЯБРЯ 2024

XII ПЕТЕРБУРГСКИЙ
МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ПМФЗ **ФОРУМ**
ЗДОРОВЬЯ
ПМФЗ-2024

**КЛЮЧЕВОЕ СОБЫТИЕ ГОДА
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**



**ВЫСТАВКА
КОНГРЕСС
ФЕСТИВАЛЬ
МОЛОДЕЖНЫЙ
ФОРУМ**

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
КВЦ «ЭКСПОФОРУМ»

12+



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

Литература:

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

* для в/в формы введения

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

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

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

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

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



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ



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>