

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№

7

ТОМ 20
2024НЕВРОЛОГИЯ
И ПСИХИАТРИЯ № 1

Эффективность
адъювантной терапии
у пациентов с болью
в нижней части спины

6

Оценка факторов,
прогнозирующих
госпитальную
летальность,
при ишемическом
инсульте

18

Подходы
к коррекции афазии
при болезни Альцгеймера
и иной
нейродегенеративной
патологии

30



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Акатинол

Если дальше не вяжется

Проверено временем

**Акатинол — оригинальный препарат
для лечения сосудистой деменции
и деменции при болезни Альцгеймера****

Доказано исследованиями

Акатинол способствует улучшению
состояния пациента при:

- когнитивных нарушениях¹
- снижении повседневной активности²
- поведенческих расстройствах³
- проблемах общения⁴



1. Pomara N et al, Journal of Alzheimer Disease and Associated Disorders 2007;21(1):60-64, 2. Winblad B et al, Journal of Nutrition, Health & Aging 2010;14(9):770-774, 3. Kishi T et al, Neuropsychiatric Disease and Treatment 2017;13:1909-1928, 4. Saxton J et al, Journal of Alzheimer's Disease 2012;28(1):109-118

Акатинол Мемантин*. Регистрационные номера: П N014961/01, ЛП-000652. Показания к применению: деменция альцгеймеровского типа, сосудистая деменция, смешанная деменция всех степеней тяжести (ИМП ЛП N014961/01, Акатинол Мемантин 10 мг). Деменция средней и тяжелой степени выраженности при болезни Альцгеймера, умеренно-выраженная и умеренно-тяжелая сосудистая деменция (ИМП ЛП Акатинол Мемантин 20 мг, ЛП - 000652). Противопоказания согласно ИМП ЛП Акатинол Мемантин 10 мг: индивидуальная повышенная чувствительность к препарату, выраженные нарушения функции почек, беременность, грудное вскармливание, дети до 18 лет (в связи с недостаточностью данных) Противопоказания согласно ИМП ЛП Акатинол Мемантин 20 мг: индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата, тяжелая печеночная недостаточность, дети до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по безопасности и эффективности). Способ применения и дозы согласно ИМП ЛП Акатинол Мемантин 20 мг: назначают в течение 1-й недели терапии в дозе 5 мг/сут, в течение 2-й недели — в дозе 10 мг/сут, в течение 3-й недели — в дозе 15 мг/сут, начиная с 4-й недели — 20 мг/сут. Способ применения и дозы согласно ИМП ЛП Акатинол Мемантин 10 мг: 1 неделя - 5 мг в сутки, 2 неделя - 10 мг в сутки, 3 неделя - 15 - 20 мг в сутки. Побочное действие: часто встречаются головная боль, сонливость, одышка, запор, головокружение, гиперчувствительность к компонентам препарата, повышение артериального давления, повышение биохимических показателей функции печени, нарушение равновесия. Форма выпуска: таблетки 10 мг, № 30, 90. Таблетки 20 мг, № 28, 56, 98. Производитель: «Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА», 60318, Германия, Франкфурт-на-Майне.

Перед применением ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению.

* Полная информация о препарате — в инструкции по медицинскому применению. ** Согласно ИМП ЛП Акатинол Мемантин 10 мг, 20 мг



ООО «Мерц Фарма»: 123112, Москва, Пресненская наб., 10, блок С «Башня на набережной».
Тел.: (495) 653 8 555, Факс: (495) 653 8 554
www.merz.ru; www.memin.ru

Merz-2416440 от 26.02.2024
РЕКЛАМА

МАТЕРИАЛ ПРЕДОСТАВЛЕН В КАЧЕСТВЕ ИНФОРМАЦИОННОЙ
ПОДДЕРЖКИ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

Эффективная фармакотерапия. 2024.
Том 20. № 7.
Неврология и психиатрия

ISSN 2307-3586

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

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

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

Effective Pharmacotherapy. 2024.
Volume 20. Issue 7.
Neurology and Psychiatry

ISSN 2307-3586

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

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

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

Редакционная коллегия

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

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

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

- Н.Н. УSOVA, А.П. САВОСТИН, Л.Р. АХМАДЕЕВА,
Э.Н. АХМАДЕЕВА
Адьювантная терапия боли в спине: результаты
рандомизированного контролируемого исследования 6
- З.Р. УМАХАНОВА, Т.С. МАГОМЕДОВА, Л.Г. ГЕЙБАТОВА,
А.С. АБАСОВА, Ф.С. МАМЕДОВ
Оценка качества жизни женщин с неврологическими
расстройствами после гистерэктомии 12

Ретроспективные исследования

- Х. МУСАЕВА, Э.М. МАМЫТОВА, Л.Р. АХМАДЕЕВА,
Д.И. БАКАЕВА, А.М. МАМЫТОВ
Факторы, ассоциированные с ранней госпитальной
летальностью у пациентов с острым ишемическим инсультом 18
- Т.Н. БЕЛОУSOVA, Г.С. ГОЛОСНАЯ, И.А. КУЛИКОВ,
Д.А. ХОЛИЧЕВ, Т.Ю. КИРШЕВА
Влияние аномалии инвазии плаценты на развитие
ишемии головного мозга у новорожденных 26

Обзор

- Е.Е. ВАСЕНИНА, О.С. ЛЕВИН
Афазия при типичной и атипичной (речевой) формах
болезни Альцгеймера 30
- Е.Е. ВАСЕНИНА
Стресс, тревога и когнитивные расстройства 38

Клиническая практика

- Ю.И. ДОЯН, В.А. КУЗИНА, А.В. КОКУХИН,
О.А. КИЧЕРОВА
Синдром умеренной энцефалопатии с обратимым
поражением валика мозолистого тела (MERS): данные
литературы и собственные клинические наблюдения 48
- Т.Е. ОБОДЗИНСКАЯ, В.О. ГЕНЕРАЛОВ, Т.Р. САДЫКОВ,
С.В. ПРИКАЗЧИКОВ, А.Н. АЛЕКСАНДРЕНКОВА
Патогенетические подходы к коррекции
иммунометаболического статуса пациентов
с синдромом Дауна 52

Медицинский форум

- Инновационный комбинированный подход к лечению
когнитивных нарушений: ментальный тренинг
и современная ноотропная терапия 58
- Клуб экспертов «Пациент с мигренью в повседневной
практике: клинический профиль и выбор оптимальной
терапии» 68
- Коморбидность нарушений сна:
комбинированная терапия для комбинированной патологии 74

Contents

Clinical Studies

- N.N. USOVA, A.P. SAVOSTIN, L.R. AKHMADEEVA,
E.N. AKHMADEEVA
Adjuvant Therapy of Low Back Pain:
Results of Randomized Controlled Trial
- Z.R. UMAKHANOVA, T.S. MAGOMEDOVA,
L.G. GEYBATOVA, A.S. ABASOVA, F.S. MAMEDOV
Assessment of the Quality of Life of Women
with Neurological Disorders After Hysterectomy

Retrospective Studies

- Kh. MUSAEVA, E.M. MAMYTOVA, L.R. AKHMADEEVA,
D.I. BAKAEVA, A.M. MAMYTOV
Factors Associated with Early Hospital Mortality in Patients
with Acute Ischemic Stroke
- T.N. BELOUSOVA, G.S. GOLOS NAYA, I.A. KULIKOV,
D.A. KHOLICHEV, T.Yu. KIRSHEVA
The Effect of the Anomaly of Placental Invasion
on the Development of Cerebral Ischemia in Newborns

Review

- E.E. VASENINA, O.S. LEVIN
Aphasia As a Core Symptom of Classical and Atypical Variants
of Alzheimer's Disease
- E.E. VASENINA
Stress, Anxiety and Cognitive Impairment

Clinical Practice

- Yu.I. DOYAN, V.A. KUZINA, A.V. KOKUHIN,
O.A. KICHEROVA
Mild Encephalopathy with Reversible
Splenic Lesion (MERS): Literature Data
and Own Clinical Observations
- T.Ye. OBODZINSKAYA, V.O. GENERALOV, T.R. SADYKOV,
S.V. PRIKAZCHIKOV, A.N. ALEXANDRENKOVA
Pathogenetic Approaches to Correction
of Immunometabolic Status of Patients
with Down Syndrome

Medical Forum

- Innovational Combined Approach to the Treatment
of Cognitive Disorders: Mental Training
and Contemporary Nootropic Therapy
- The Experts' Club 'A Patient with Migraine
in the Everyday Practice: Clinical Profile
and Selection of Optimal Therapy'
- Comorbidity of Sleep Disorders:
Combined Therapy for Combined Pathology



Gynecology
school



ПРАВО НА ЖИЗНЬ

III ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

17–19 апреля



РЕГИСТРАЦИЯ

2024
ОЧНО

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Москва, ФГБУ «НМИЦ АГП
им. В.И. Кулакова»,

ул. Академика Опарина, д. 4



II КОНГРЕСС
ЭСТЕТИЧЕСКАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ
И ANTI-AGE МЕДИЦИНА
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ



РЕГИСТРАЦИЯ

19–20 апреля



¹ Гомельский
государственный
медицинский
университет

² Башкирский
государственный
медицинский
университет

Адьювантная терапия боли в спине: результаты рандомизированного контролируемого исследования

Н.Н. Усова, к.м.н.¹, А.П. Савостин¹, Л.Р. Ахмадеева, д.м.н., проф.²,
Э.Н. Ахмадеева, д.м.н., проф.²

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

Для цитирования: Усова Н.Н., Савостин А.П., Ахмадеева Л.Р., Ахмадеева Э.Н. Адьювантная терапия боли в спине: результаты рандомизированного контролируемого исследования. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (7): 6–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-7-6-11

Боль в нижней части спины (БНЧС) является распространенной глобальной проблемой здравоохранения и общества в целом.

Цель – оценить влияние гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорида на выраженность и характеристики болевого синдрома, уровень тревоги и депрессии в комплексном лечении пациентов с БНЧС.

Материал и методы. Обследовано 122 стационарных пациента (71 (57,7%) мужчина, 52 (42,3%) женщины, средний возраст – $50,7 \pm 10,9$ года) с неспецифической и корешковой БНЧС. Пациенты случайным образом (с использованием онлайн-генератора случайных чисел) были разделены на две группы. В основной группе дополнительно использовали гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид в таблетках 250 мг три раза в день в течение десяти дней. Пациенты группы сравнения получали стандартное лечение. Выраженность болевого синдрома оценивали по визуальной аналоговой шкале, DN4, PainDetect, Мак-Гилловскому болевому опроснику, опроснику центральной сенситизации, шкалам Спилбергера – Ханина и депрессии Бека. Статистическую обработку осуществляли в программе STATISTICA 12.0.

Результаты. После проведенного курса лечения выявлены значимые различия между основной группой и группой сравнения по сенсорным, аффективным составляющим Мак-Гилловского болевого опросника, а также при оценке боли по эвалюативной шкале. При этом в группе пациентов, получавших гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид, отмечалось значимое снижение перечисленных показателей, что может указывать на его эффективность в плане эмоционального восприятия болевого синдрома пациентами. В основной группе, где к схеме терапии добавляли гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид, наблюдалось значимое снижение реактивной тревожности по сравнению с группой сравнения.

Заключение. Объективно зафиксированы положительные эффекты при добавлении гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорида к основному лечению у пациентов с БНЧС как неспецифического, так и радикулярного характера, в частности на сенсорный и эмоциональный компоненты болевого ответа, а также уменьшение уровня реактивной тревожности. Это свидетельствует о возможности рассмотрения в клинической практике данного вещества в качестве адьювантной терапии при дорсалгиях, особенно у пациентов с высоким уровнем тревожности.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид, адьювантная терапия боли, тревога



Введение

Боль в нижней части спины (БНЧС) считается распространённой глобальной проблемой здравоохранения и общества в целом. По оценкам экспертов, в 2019 г. в мире число пациентов с БНЧС составило 568,4 млн, или 6972,5 случая на 100 тыс. населения [1]. Боль в спине существенно влияет на качество жизни и является основной причиной лет, прожитых с инвалидностью. Так, по БНЧС этот показатель для мирового населения составляет 64,9 млн лет (для сравнения: при сахарном диабете – 38,6 млн лет, при хронической обструктивной болезни легких – 30,6 млн лет) [1].

По данным статистики, в Российской Федерации распространённость хронической боли в спине среди населения достигает 26–33% [2].

Для лечения БНЧС разработано множество терапевтических, реабилитационных и хирургических методик. Наиболее распространёнными лекарственными средствами с высоким уровнем доказательности признаны нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты центрального действия, которые помогают значительному числу пациентов, особенно с острой болью в спине [3, 4].

При наличии у пациентов хронической боли в спине, в частности на фоне радикулопатии, задача врача многократно усложняется в силу снижения эффективности НПВП и миорелаксантов, необходимости подбора адъювантного лечения и возможного оперативного вмешательства. К патогенетическим механизмам хронизации боли в спине относят депрессию, тревогу. В связи с этим в качестве противоболевых адъювантов часто используются антидепрессанты и антиконвульсанты [3, 4], которые характеризуются рядом побочных эффектов и снижают качество жизни пациентов.

Применение психоаналептиков, в частности гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорида, в комплексной терапии БНЧС недостаточно изучено. Гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид облегчает ГАМК-опосредованную передачу нервных импульсов в центральной нервной системе (прямое воздействие на ГАМК-рецепторы) и оказывает транквилизирующее, психостимулирующее, антиагрегантное и антиоксидантное действие [5]. Для гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорида характерны избирательный вариант торможения с преимущественным влиянием на ГАМК-рецепторы и способность легко проникать через гематоэнцефалический барьер [5]. Указанный препарат не нуждается в длительной титрации и наращивании дозы, обладает хорошим профилем переносимости и небольшим числом нежелательных явлений, что выгодно отличает его от ряда антиконвульсантов и антидепрессантов. Основными показаниями

к назначению гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорида являются астенические и тревожно-невротические состояния, тревожность, страхи, невроз навязчивых состояний, психопатия. При этом использование гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорида в качестве адъюванта при хронической БНЧС изучено недостаточно, что обусловило актуальность настоящего исследования.

Цель – оценить влияние гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорида на выраженность и характеристики болевого синдрома, уровень тревоги и депрессии в комплексном лечении пациентов с БНЧС.

Материал и методы

Обследование проводилось на базе неврологических отделений учреждения здравоохранения «Гомельская университетская клиника – областной госпиталь инвалидов ВОВ» в 2019–2022 гг.

Было обследовано 123 стационарных пациента (71 (57,7%) мужчина, 52 (42,3%) женщины, средний возраст – $50,7 \pm 10,9$ года), получавших лечение в неврологическом отделении по поводу неспецифической либо корешковой БНЧС на фоне дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника. Пациенты дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования утвержден этическим комитетом УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Пациенты случайным образом (с использованием онлайн-генератора случайных чисел [6]) были в соотношении 1:5 разделены на две группы. В основной группе в качестве адъювантной терапии БНЧС дополнительно к стандартному лечению использовали гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид (препарат Фенибут) в таблетках 250 мг три раза в день в течение десяти дней. Пациентам группы сравнения назначали стандартное лечение в соответствии с клиническим протоколом Министерства здравоохранения Республики Беларусь [7].

Пациенты обследованных групп были сопоставимы по половозрастным характеристикам (табл. 1).

Таблица 1. Характеристики пациентов обследованных групп

Характеристики	Основная группа	Группа сравнения	p
Количество пациентов, абс.	21	102	–
Средний возраст, лет	$51,0 \pm 10,8$	$50,7 \pm 10,9$	ns
Мужчины, абс. (%)	35 (64,8)	65 (63,1)	ns
Женщины, абс. (%)	19 (35,2)	38 (36,9)	ns



Интенсивность боли верифицировали по десяти-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ): пациент оценивал выраженность боли на момент осмотра, при самом сильном приступе и в среднем за последние четыре недели. Количество баллов от 1 до 3 свидетельствовало о слабой боли, 4–6 – об умеренной, 7–10 – о выраженной.

Для оценки нейропатического компонента болевого синдрома проводили анкетирование по скрининговым шкалам DN4 (Douleur Neuropathic 4 Questions) и PainDetect.

DN4 состоит из десяти вопросов о наличии и характере боли. Каждый ответ «да» оценивается в 1 балл. Сумма баллов 4 и более указывает на нейропатический характер боли.

PainDetect позволяет выявить наличие или отсутствие нейропатической боли по ряду позитивных и негативных симптомов и знаков; спонтанной боли, парестезии, дизестезии, двигательных и чувствительных нарушениях в указанной пациентом области.

Для установления описательных характеристик болевого синдрома применяли Мак-Гилловский болевой опросник, который включает ряд слов, сходных по смысловому значению, но различающихся интенсивностью передаваемого ими болевого ощущения. Подклассы образуют три основных класса: сенсорную шкалу, аффективную шкалу и эвалюативную (оценочную) шкалу. Дескрипторы сенсорной шкалы (1–13-й подклассы) характеризуют боль в терминах механического или термического воздействия, изменения пространственных или временных параметров. Аффективная шкала (14–19 подклассы) отражает эмоциональную сторону боли в терминах напряжения, страха, гнева или вегетативных проявлений. Эвалюативная шкала (20-й подкласс) состоит из пяти слов, выражающих субъективную оценку интенсивности боли пациентом. Каждое выбранное слово имеет числовой показатель, соответствующий порядковому номеру слова в подклассе. Подсчет сводится к определению двух показателей: индекса числа выбранных дескрипторов, который представляет собой сумму выбранных слов, и рангового индекса боли – суммы порядковых номеров дескрипторов в субклассах. Оба показателя могут быть подсчитаны для сенсорной и аффективной шкал отдельно или вместе. Эвалюативная шкала представляет собой вербальную ранговую шкалу, в которой выбранное слово соответствует определенному рангу. Мак-Гилловский опросник позволяет охарактеризовать в динамике не только интенсивность боли, но и ее сенсорный и эмоциональный компоненты.

Для оценки уровня центральной сенситизации (ЦС) использовали опросник центральной сенситизации (CSI). В исследовании применяли

часть А, включающую 25 вопросов, связанных с клиническими проявлениями ЦС. На каждый вопрос можно дать один из четырех ответов по шкале Ликерта (от 0 до 4), в которой 0 соответствует частоте признака «никогда», 4 – «всегда». Результат трактуется следующим образом: 0–29 баллов – субклиническая ЦС, 30–39 баллов – легкая, 40–49 баллов – умеренная, 50–59 баллов – выраженная, 60–100 баллов – критическая ЦС [8]. Уровень тревоги анализировали по шкале оценки тревожности Спилбергера – Ханина. Это позволило определить дифференцированное измерение тревожности как состояния (реактивная тревожность – РТ) и как личностного свойства (личностная тревожность – ЛТ). Анкета состоит из 40 утверждений: 20 предназначены для оценки РТ и 20 – для оценки ЛТ. Возможны четыре варианта выбора в зависимости от соответствующего представленного состояния. Итоговый рассчитанный показатель рассматривается как уровень тревожности: до 30 баллов – низкий, 31–44 балла – умеренный, свыше 45 баллов – высокий.

Уровень депрессии устанавливали на основании опросника Бека, включающего 21 утверждение с последующей балльной оценкой: 0–9 – отсутствие депрессивных симптомов, 10–15 – легкая депрессия (субдепрессия), 16–19 – умеренная, 20–29 – выраженная (средней тяжести), 30–63 – тяжелая депрессия.

Информацию о пациентах заносили в электронную базу данных, после чего осуществляли ее статистическую обработку в программе STATISTICA 12.0. Поскольку большинство изученных параметров не соответствовали закону нормальному распределения, данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (LQ; UQ), где LQ – 25-й перцентиль, UQ – 75-й перцентиль. Расхождения между выборками оценивали методами непараметрической статистики: для проверки гипотезы о различии независимых выборок использовали U-критерий Манна – Уитни, различие групп в динамике доказывали с помощью критерия Уилкоксона. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы считали равным 0,05.

Результаты

Болевой синдром у пациентов обследованных групп описан с помощью шкал и опросников, представленных в табл. 2.

Установлено, что пациенты обеих групп до лечения были сопоставимы по всем параметрам, описывающим болевой синдром (интенсивность боли, опросники нейропатической боли, оценка вербальных дескрипторов Мак-Гилловского болевого опросника, центральная сенситизация). После курса лечения наблюдалась значимая разница между основной группой и группой сравнения по сенсорным, аффективным



Таблица 2. Описательные характеристики болевого синдрома у пациентов обследованных групп, Me [LQ; UQ]

Показатель		Основная группа	Группа сравнения	p при сравнении групп
<i>Интенсивность болевого синдрома по ВАШ</i>				
Балл ВАШ на момент опроса	до лечения	6,0 [5,0; 7,0]	6,0 [4,0; 8,0]	> 0,05
	после лечения	3,5 [2,0; 4,5]*	4,0 [2,0; 4,0]*	> 0,05
<i>Выраженность нейропатической боли</i>				
Балл по опроснику DN4	до лечения	4,0 [2,5; 5,0]	4,0 [3,0; 5,0]	> 0,05
	после лечения	2,5 [1,0; 4,0]*	2,0 [0; 4,0]*	> 0,05
Балл по опроснику PainDetect	до лечения	14,0 [12,0; 19,0]	15,0 [12,0; 18,0]	> 0,05
	после лечения	7,5 [5,0; 12,5]*	9,0 [5,0; 12,0]*	> 0,05
<i>Описательные характеристики боли по Мак-Гилловскому болевому опроснику</i>				
Сенсорный ИЧВД	до лечения	8,5 [6,0; 11,0]	9,0 [6,0; 11,0]	> 0,05
	после лечения	3,0 [2,0; 4,5]*	4,0 [3,0; 7,0]*	0,044
Аффективный ИЧВД	до лечения	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [3,0; 5,0]	> 0,05
	после лечения	1,0 [1,0; 2,0]*	2,0 [2,0; 3,0]*	> 0,05
Сенсорный РИБ	до лечения	19,5 [9,5; 25,0]	20,0 [13,0; 25,0]	> 0,05
	после лечения	5,5 [3,5; 8,5]*	9,0 [4,0; 13,0]*	> 0,05
Аффективный РИБ	до лечения	8,0 [5,5; 10,0]	8,0 [5,0; 10,0]	> 0,05
	после лечения	2,0 [1,0; 3,0]*	4,0 [2,0; 5,0]*	0,0007
Эвалюативная шкала	до лечения	3,0 [2,5; 4,0]	3,0 [3,0; 4,0]	> 0,05
	после лечения	1,0 [1,0; 2,0]*	2,0 [1,0; 2,0]*	0,009
<i>Дисфункциональная составляющая боли</i>				
Опросник центральной сенситизации	до лечения	33,0 [26,5; 37,5]	34,0 [25,0; 38,0]	> 0,05
	после лечения	24,0 [19,0; 28,5]*	23,0 [19,0; 25,0]*	> 0,05

* Значимое различие показателей при сравнении в группе до и после лечения, $p < 0,005$.

Примечание. ИЧВД – индекс числа выбранных дескрипторов. РИБ – ранговый индекс боли.

составляющим Мак-Гилловского болевого опросника, а также при оценке боли по эвалюативной шкале. При этом в группе пациентов, получавших в комплексном лечении в качестве адъюванта гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид, отмечалось значимое снижение перечисленных показателей, что свидетельствовало о его эффективности в плане эмоционального восприятия болевого синдрома пациентами.

Кроме того, при внутригрупповом сравнении показателей в динамике зафиксировано значимое уменьшение болевого синдрома по всем исследуемым параметрам в обеих группах ($p < 0,05$).

С учетом существенного вовлечения в формирование болевого синдрома эмоционального

компонента, согласно данным Мак-Гилловского опросника, был проведен углубленный анализ реактивной и личностной тревоги и уровня депрессии у пациентов обследуемых групп (табл. 3).

При сравнении уровня реактивной и личностной тревоги, а также депрессии до лечения значимых отличий в группах не зарегистрировано. После курса терапии у пациентов основной группы, получавших гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид, зафиксировано значимое снижение реактивной тревожности в отличие от группы сравнения. При анализе значений тревоги и депрессии в динамике установлено значимое снижение указанных показателей у пациентов обеих групп ($p < 0,05$).



Таблица 3. Уровень тревоги и депрессии у пациентов исследуемых групп, Ме [LQ; UQ]

Показатели		Основная группа	Группа сравнения	p при сравнении групп
Реактивная тревожность	до лечения	33,5 [30,0; 35,0]	35,0 [30,0; 39,0]	> 0,05
	после лечения	30,0 [27,0; 31,5]*	33,0 [29,0; 36,0]*	0,009
Личностная тревожность	до лечения	37,0 [35,0; 42,0]	35,0 [29,0; 42,0]	> 0,05
	после лечения	30,0 [27,0; 31,5]*	33,0 [28,0; 38,0]*	> 0,05
Уровень депрессии	до лечения	13,5 [5,0; 15,0]	11,0 [3,0; 15,0]	> 0,05
	после лечения	7,0 [5,0; 10,5]*	10,0 [3,0; 14,0]*	> 0,05

* Значимое различие показателей при сравнении в группе до и после лечения, $p < 0,05$.

Обсуждение

В настоящее время Международной ассоциацией по изучению боли принята биопсихосоциальная модель болевого синдрома, которая свидетельствует о взаимодействии трех компонентов при формировании болевых ощущений: физического, психического и социального [9]. Боль в спине является ярким примером указанной модели. При болевом синдроме в нижней части спины взаимодействуют все три механизма формирования болевого синдрома, которые требуют своевременной коррекции и мультидисциплинарного подхода [10–13].

Отчетливых доказательств, позволяющих назначать всем пациентам с БНЧС единую схему терапии, недостаточно [13]. Кроме того, БНЧС остается весьма распространенной и значительно ухудшающей качество жизни проблемой, изучением которой мы занимаемся давно [14, 15]. Не случайно различные адъювантные методы, позволяющие повысить эффективность традиционных подходов, анализируются в ряде

современных отечественных [16, 17] и международных [13] публикаций. В научных базах данных нам не удалось обнаружить исследований гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорида в качестве адъюванта при БНЧС, хотя его эффективность при тревожных и астенических расстройствах, нарушениях сна, невротических расстройствах продемонстрирована рядом авторов [5, 18, 19].

Выводы

В исследовании показаны влияние гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорида в комплексном лечении БНЧС на сенсорные и эмоциональные компоненты болевого синдрома, а также эффективность в уменьшении уровня реактивной тревожности. Это свидетельствует о возможности использования данного препарата в качестве адъювантного средства у пациентов с БНЧС, особенно на фоне повышенной тревожности [20]. *

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Chen S., Chen M., Wu X., et al. Global, regional and national burden of low back pain 1990–2019: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2019. *Orthop. Translat.* 2021; 32: 49–58.
2. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. М.: АММ Пресс, 2016.
3. Амелин А.В., Ахмадеева Л.Р., Ачкасов Е.Е. и др. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии». Российское межрегиональное общество по изучению боли, 2021 // painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/%D0%94%D0%B8%D1%81%D0%BA_%D0%A0%D0%B0%D0%B4%D0%B8%D0%BA_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D0%91_2020.pdf.
4. Амелин А.В., Ахмадеева Л.Р., Ачкасов Е.Е. и др. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины». Российское межрегиональное общество по изучению боли, 2021 // [painrussia.ru/educational-programs/2020/zoom/%D0%9A%D0%A0_%D0%91%D0%A1_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D0%91_2020_%D1%84%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BB%20\(1\).pdf](http://painrussia.ru/educational-programs/2020/zoom/%D0%9A%D0%A0_%D0%91%D0%A1_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D0%91_2020_%D1%84%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BB%20(1).pdf).
5. Дробижев М.Ю., Федотова А.В., Кикта С.В. и др. Феномен аминокислоты. РМЖ. 2016; 24: 1657–1663.
6. <https://randomus.ru/>
7. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18 января 2018 г. № 8 «Об утверждении клинического протокола „Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население)“» // [minzdrav.gov.by/upload/dadfiles/CProtokol/КП%20Диагностика%20и%20лечение%20пациентов%20с%20заболеваниями%20нервной%20системы%20\(взрослое%20население\)%2018.01.2018%20№%208.pdf](http://minzdrav.gov.by/upload/dadfiles/CProtokol/КП%20Диагностика%20и%20лечение%20пациентов%20с%20заболеваниями%20нервной%20системы%20(взрослое%20население)%2018.01.2018%20№%208.pdf).



8. Есин О.Р., Горобец Е.А., Хайруллин И.Х. и др. Опросник центральной сенситизации – русскоязычная версия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120 (6): 51–56.
9. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Биопсихосоциокультурная модель и хроническая боль. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2013; 1: 31–36.
10. Karran E.L., Grant A.R., Moseley G.L. Low back pain and the social determinants of health: a systematic review and narrative synthesis. Pain. 2020; 161 (11): 2476–2493.
11. Shraim M.A., Masse-Alarie H., Hall L.M., et al. Systematic review and synthesis of mechanism-based classification systems for pain experienced in the musculoskeletal system. Clin. J. Pain. 2020; 36 (10): 793–812.
12. Vlaeyen J.W.S., Maher C.G., Wiech K., et al. Low back pain. Nat. Rev. Dis. Primers. 2018; 4 (1): 52.
13. Gianola S., Barger S., Del Castillo G., et al. Effectiveness of treatments for acute and subacute mechanical non-specific low back pain: a systematic review with network meta-analysis. Br. J. Sports Med. 2022; 56 (1): 41–50.
14. Ахмадеева Л.Р., Закирова Э.Н., Сетченкова Н.М. и др. Оценка качества жизни при наиболее частых формах первичных цефалгий и дорсалгий. Боль. 2008; 1 (18): 20–24.
15. Ахмадеева Л.Р., Раянова Г.Ш. Острые неспецифические боли в пояснице как медико-социальная проблема. Современные проблемы науки и образования. 2016; 3: 113.
16. Давыдов О.С., Кукушкин М.Л. Поверхностное тепло в лечении неспецифической боли в спине и шее (обзор литературы). Российский журнал боли. 2023; 21 (3): 50–58.
17. Кукушкин М.Л. Витамины группы В (В₁, В₆, В₁₂) в комплексной терапии болевых синдромов. Российский журнал боли. 2019; 17 (3): 39–45.
18. Зыков В.П., Комарова И.Б. Возможность использования аминокислоты в практике детского невролога. РМЖ. 2013; 24: 1166–1167.
19. Дробижев М.Ю., Калинина Е.В., Антохин Е.Ю. и др. Практика применения антипсихотиков и корректоров в психиатрии. Первые результаты программы АНКОРПСИ (АНтипсихотики и КОРректоры в ПСИхиатрии). Социальная и клиническая психиатрия. 2015; 25 (2): 65–77.
20. Ахмадеева Л.Р., Терегулова Д.Р. Тревожные и депрессивные состояния и их связь с болевым синдромом у пациентов, находящихся на стационарном лечении. Проблемы женского здоровья. 2012; 7 (2): 23–28.

Adjuvant Therapy of Low Back Pain: Results of Randomized Controlled Trial

N.N. Usova, PhD¹, A.P. Savostin¹, L.R. Akhmadeeva, PhD, Prof.², E.N. Akhmadeeva, PhD, Prof.²

¹ Gomel State Medical University

² Bashkir State Medical University

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

Low back pain (LBP) is a common global health and social problem.

The purpose of the study was to evaluate the effect of gamma-amino-beta-phenylbutyric acid hydrochloride on the severity and characteristics of pain, the level of anxiety and depression in the complex treatment of patients with LBP.

Material and methods. 122 inpatient patients (71 (57.7%) male, 52 (42.3%) female, average age – 50.7 ± 10.9 years) with nonspecific and radicular LBP were examined. Patients randomly (using an online random number generator) were divided into two groups. In the main group, gamma-amino-beta-phenylbutyric acid hydrochloride was additionally used in 250 mg tablets three times a day for ten days. Patients in the comparison group received standard treatment. Pain syndrome was examined using the VAS, DN4, PainDetect, McGill Pain Questionnaire, Central Sensitization Questionnaire, Spielberger-Hanin and Beck Depression Scales. Statistical processing was carried out using the STATISTICA 12.0 program.

Results. After the course of treatment, a significant difference between the main and comparison groups was detected in the sensory and affective components of the McGill Pain Questionnaire, as well as in assessing pain on the evaluative scale. At the same time, in the group of patients receiving gamma-amino-beta-phenylbutyric acid hydrochloride, there was a significant decrease in the above indicators, which indicates its effectiveness in terms of the emotional perception of pain by patients. In the main group using gamma-amino-beta-phenylbutyric acid hydrochloride, there was a significant decrease in reactive anxiety compared to the comparison group.

Conclusion. The influence of gamma-amino-beta-phenylbutyric acid hydrochloride in the complex treatment of LBP on the sensory and emotional components of the pain, as well as a decrease in the level of reactive anxiety, was revealed. This indicates the possibility of using this drug as an adjuvant agent for LBP, especially in patients with increased levels of anxiety.

Keywords: low back pain, gamma-amino-beta-phenylbutyric acid hydrochloride, adjuvant pain therapy, anxiety



Оценка качества жизни женщин с неврологическими расстройствами после гистерэктомии

З.Р. Умаханова, Т.С. Магомедова, Л.Г. Гейбатова, А.С. Абасова,
Ф.С. Мамедов

Адрес для переписки: Тейли Султановна Магомедова, mteyli@mail.ru

Для цитирования: Умаханова З.Р., Магомедова Т.С., Гейбатова Л.Г. и др. Оценка качества жизни женщин с неврологическими расстройствами после гистерэктомии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (7): 12–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-7-12-16

Введение. Качество жизни основано на субъективном восприятии социального, физического, эмоционально-психологического состояния больного и является независимой характеристикой. После гистерэктомии снижается качество жизни и развивается ряд неврологических расстройств.

Материал и методы. Обследовано 136 пациенток после гистерэктомии с неврологическими расстройствами (средний возраст – $44,7 \pm 1,3$ года). Основную группу составили 74 (54,4%) больных, которым после операции назначали менопаузальную гормональную терапию с антидепрессантами. В контрольную группу вошли 62 (45,6%) пациентки, которые получали только менопаузальную гормональную терапию.

Результаты и обсуждение. Через три месяца качество жизни считали удовлетворительным 48 (64,9%) пациенток основной группы, плохим – 7 (9,4%). 19 (25,7%) женщин отмечали улучшение качества жизни или сохранение на прежнем уровне (хорошее). Только через год на хорошее качество жизни указали 63 (85,1%) пациентки, удовлетворительное – 7 (9,4%) и плохое – 4 (5,5%). В отдаленном периоде хорошим качеством жизни назвали абсолютное большинство обследованных (83,8%), удовлетворительным – 11 (14,9%), плохим – 1 (1,3%) пациентка.

Через три месяца после гистерэктомии хорошее качество жизни отмечали 15 (24,3%) пациенток, удовлетворительное – 29 (46,7%), плохое – 18 (29,0%). Через год 41 (66,2%) больная оценила данный показатель как хороший, 14 (22,6%) – удовлетворительный, 7 (11,2%) – плохой. В отдаленном периоде абсолютное большинство пациенток (67,8%) качество жизни определили как хорошее, 16 (25,8%) – удовлетворительное и 4 (6,4%) – плохое.

Заключение. При оценке качества жизни в предоперационном периоде имеет место снижение показателей физической активности, психического функционирования, после гистерэктомии – снижение показателей психического, ролевого и социального функционирования.

Ключевые слова: качество жизни, гистерэктомия, неврологические расстройства



Введение

На основании клинической картины, результатов лабораторно-инструментальных показателей, сроков нахождения в стационаре, послеоперационных осложнений оценивается эффективность оперативной тактики ведения пациенток. В последнее время для оценки эффективности терапии и прогноза исхода заболевания используются функциональные параметры, в частности показатели качества жизни пациенток [1–3].

Качество жизни основано на субъективном восприятии социального, физического, эмоционально-психологического состояния больного [4, 5]. По сравнению с общим статусом состояния больного во время лечения в прогностических целях оценка качества жизни является независимой характеристикой [6, 7]. При наличии гинекологической патологии одним из эффективных и часто выполняемых оперативных вмешательств считается гистерэктомия. Но после операции не исключены снижение качества жизни больных и развитие неврологических расстройств. К распространенным неврологическим послеоперационным осложнениям относятся синдром хронической тазовой боли, нарушения функционирования мочевыделительной системы, кишечника, расстройства сна, снижение сексуальной функции, мононейропатия [8].

Работ, в которых были бы отражены неврологические расстройства при оценке качества жизни пациенток, развившиеся после гистерэктомии, немного [9–11].

Материал и методы

Обследовано 136 больных после гистерэктомии (средний возраст – $44,7 \pm 1,3$ года), у которых в раннем послеоперационном и отдаленном периодах развились неврологические расстройства. Пациентки методом случайной выборки были разделены на две группы. Основную группу составили 74 (54,4%) больных, которым после гистерэктомии в комплексе реабилитационных мероприятий в отношении неврологических расстройств назначали менопаузальную гормональную терапию с антидепрессантами. В контрольную группу вошли 62 (45,6%) пациентки, применявшие традиционную менопаузальную гормональную терапию после удаления матки.

В ходе исследования использовался опросник «Качество жизни женщин», разработанный специалистами Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова [12], включающий такие разделы, как физическая активность, сексуальная жизнь, психическое состояние, социальная активность, ролевое функционирование, самооценка состояния здоровья, самооценка качества жизни. По пятибалльной шкале субъективно женщина оценивала самочувствие в зависимости от интенсивности ощущения, которое определялось следующим образом: 1 балл – незначительное, иногда; 2 балла – незначительное, но всегда; 3 балла – средней степени; 4 балла – повышенное; 5 баллов – сильное.

Для оценки боли применяли шкалы и опросники боли: шкалы DN4 и LANSS, опросник для оценки центральной сенситизации, визуальную аналоговую шкалу.

Результаты и обсуждение

При обследовании выявлено 36 (26,4%) пациенток с хронической послеоперационной болью, 4 (3,0%) пациентки с травматической невромой, 2 (1,4%) – с мононейропатией, 42 (30,9%) – расстройствами сексуальной функции, 32 (23,6%) – нарушением высшей мозговой деятельности, 15 (11,0%) – расстройством сна, 5 (3,7%) пациенток с дисфункцией нижних мочевыводящих путей и кишечника.

В предоперационном периоде физическая активность обследованных женщин колебалась от 1 до 5 баллов. На вялость, сонливость, усталость, разбитость организма жаловались все пациентки, что указывало на изменения физической активности средней и незначительной степени, обусловленные большими размерами миомы матки и образований яичников, болевым синдромом. При этом имели место аномальные маточные кровотечения, приводившие к анемии. У 119 (87,5%) женщин, предъявлявших свыше трех жалоб, отмечались нарушения обычного режима, ухудшение общего самочувствия, снижение трудоспособности.

У 26 (35,1%) пациенток основной группы через месяц не выявлено изменений физической активности, у 48 (64,9%) они определялись на уровне «незначительно, всегда» (незначительное улучшение недостатка физической активности). Через полгода в 42 (56,8%) случаях показатели улучшились до уровня «незначительно, иногда», в то время как в 32 (43,2%) сохранялся прежний уровень – «незначительно, всегда». В отдаленном периоде после гистерэктомии прежнюю физическую активность отмечали 58 (78,3%) пациенток, «незначительно, иногда» – 16 (21,7%).

В контрольной группе имело место некоторое снижение уровня физической активности. Через месяц из 47 (75%) женщин с исходно сильной и повышенной физической активностью у 19 (40,4%) отмечалось ее повышение до средней степени. Через 3–12 месяцев после операции в 34 (54,9%) случаях показатели улучшились до средней степени. 28 (45,1%) женщин оценивали данный показатель как «незначительно, всегда». Через год степень нарушений определялась как «незначительно, иногда» у 21 (33,9%) пациентки, полностью физическая активность восстановилась у 41 (66,1%) больной. В отдаленном периоде у 13 (21,0%) пациенток физическая активность восстановилась полностью, 15 (24,1%) имели среднюю и 34 (54,9%) незначительную степень нарушений.

При развитии неврологических расстройств после гистерэктомии включение в комплекс менопаузальной гормональной терапии антидепрессантов эффективно устраняет негативную симптоматику и улучшает физическую активность пациенток.



Снижение частоты сексуальных контактов, воздержание от половой жизни, чувство дискомфорта и неудовлетворенность сексуальной жизнью – частые неврологические нарушения после удаления матки.

В основной группе до гистерэктомии изменения сексуального влечения средней степени и неудовлетворенность отмечала каждая вторая пациентка (55,4%). В связи с прекращением маточных кровотечений, купированием болевого синдрома, отсутствием страха наступления нежелательной беременности через 1–3 месяца уровень сексуальных расстройств снижался до незначительного. Через 12 месяцев на показатель «незначительно, иногда» указывали 26 (35,1%) пациенток, отсутствие сексуальных нарушений отмечали 15 (20,2%) женщин.

В контрольной группе сексуальные нарушения (дискомфорт и диспареуния, снижение выделения влагалищного секрета) средней степени наблюдались в 36 (58,0%) случаях. Через шесть месяцев нарушение сексуальных проявлений повышенной степени имело место в 22 (35,4%) случаях, средней степени – в 25 (40,3%), через 12 месяцев – в 32 (51,7%) и 15 (24,1%) случаях соответственно. В отдаленном периоде повышенные нарушения сексуального характера выявлены у 14 (22,5%) женщин, средней и незначительной степени – у 26 (42,0%) и 22 (35,5%) пациенток соответственно.

Подавленность настроения, проявление нервозности, тревожности, неудовлетворенность и отсутствие интереса к жизни, эмоциональная лабильность свидетельствуют о наличии психоэмоциональных расстройств. В основной группе в 59 (79,8%) случаях отмечалась повышенная степень психоэмоциональных нарушений, в 15 (20,2%) параметры были стабильными.

Через неделю после гистерэктомии снижение уровня данного показателя до среднего отмечалось в 48 (64,9%) случаях, хотя в 11 (14,9%) он оставался повышенным. Тем не менее через 1–3 месяца в 59 (79,8%) случаях отмечалось увеличение показателя до повышенного уровня. Спустя полгода у 48 (64,9%) женщин показатель снизился до уровня «незначительно, всегда», 16 (21,7%) женщин отмечали средний уровень нарушений. Через 12 месяцев в каждом втором случае (55,4%) пациентки не жаловались на проявления психоэмоционального характера, в 18 (24,3%) – показатель снизился до уровня беспокойства. В отдаленном периоде психоэмоциональные нарушения средней степени наблюдали у 33 (44,5%) пациенток, незначительной – у 28 (37,9%). Подобные нарушения отсутствовали у 13 (17,6%) женщин.

В контрольной группе повышенный уровень депрессии и подавленности зафиксирован у 24 (38,7%) женщин, высокий – у 16 (25,9%), средний – у 22 (35,4%). Через 3–6 месяцев уровень возрос до высокого в 21 (33,9%) случае, до повышенного – в 30 (48,3%), среднего – в 11 (17,8%). Через год у 34 (54,9%) женщин степень проявлений снизилась до незначительной, у 28 (45,1%) осталась на прежнем уровне.

Через два года в 18 (29,0%) случаях выявлен повышенный уровень нарушений психоэмоционального характера, в 27 (43,6%) и 17 (27,4%) – средний и незначительный соответственно.

Нетерпимостью к окружающим, желанием находиться в одиночестве, изменениями характера общения с друзьями и родственниками определяется роль социального функционирования. В основной группе в связи с тревогой в ожидании предстоящей операции в 8 (10,9%) наблюдениях зарегистрирована повышенная степень изменений социального функционирования, в 37 (50,0%) – отдельные нарушения параметров, в 29 (39,1%) случаях нарушений не выявлено. Через три месяца уровень снизился со среднего до незначительного. Через шесть месяцев нарушения отсутствовали. В 18 (24,3%) случаях в отдаленном периоде показатель не превышал отметки «незначительно, иногда».

В контрольной группе при оценке показателей социального функционирования в 19 (30,7%) случаях имело место желание побыть в одиночестве, в 16 (25,9%) и 12 (19,3%) – нетерпимость по отношению к другим людям и ограничение числа встреч с друзьями соответственно. Как в предоперационном периоде, так и после гистерэктомии в 15 (24,1%) случаях не выявлено каких-либо изменений уровня данного показателя. В 13 (21,0%) наблюдениях он оценивался как повышенный, в 34 (54,9%) не превышал среднего уровня. Через год после операции у 43 (69,3%) женщин подобных нарушений не зафиксировано. В 19 (30,7%) случаях уровень снизился до незначительного. В отдаленном периоде в 37 (59,7%) случаях изменений показателей социального функционирования не выявлено, 25 (40,3%) женщин указывали на незначительную степень нарушений.

Неполный рабочий день, изменения в отношениях с детьми и супругом, снижение интереса к хобби, утомляемость в делах домашнего хозяйства, проблемы на работе являются аспектами ролевого функционирования качества жизни. У 29 (39,1%) пациенток основной группы подобные изменения отсутствовали. Однако 18 (24,3%) пациенток указывали на превышающие среднюю степень проблемы на работе, 11 (14,9%) – на изменения в отношениях в семье, 15 (20,2%) – на быструю утомляемость после ведения домашнего хозяйства. Эти нарушения исчезли полностью через 3–6 месяцев. Лишь у 10 (16,2%) больных имела место степень нарушений уровня «незначительно, иногда» в отдаленном периоде.

В контрольной группе 18 (29,0%) пациенток отмечали проблемы на работе, 13 (21,0%) – изменения в отношениях в семье, каждая четвертая – ограничение времени трудового дня и быструю утомляемость при ведении домашних дел (25,9 и 24,1% соответственно). Необходимость ограничения трудовой деятельности через 1–3 месяца отсутствовала у 37 (59,7%) пациенток, средняя степень выраженности данного показателя выявлена у 25 (40,3%) больных. Через 6–12 месяцев снижение уровня данного показателя



до среднего и незначительного отмечалось у 6 (11,2%) и 12 (19,3%) пациенток соответственно. В отдаленном периоде незначительное изменение и изменение средней степени имело место в 16 (25,9%) и 14 (22,5%) случаях соответственно.

Наличие болевого синдрома, изменение функции мочевыделительной системы и кишечника учитывали при анализе самооценки общего состояния здоровья пациентки. В основной группе у 33 (44,5%) женщин в предоперационном периоде выявлены проблемы со сном, тревога, депрессия, нарушение функции мочеиспускания и кишечника, болевой синдром внизу живота и поясничной средней степени выраженности. В течение 3–6 месяцев эти симптомы полностью купировались или снизились до уровня «незначительно, иногда» у 22 (29,8%) и 12 (16,2%) пациенток соответственно. Лишь 4 (5,4%) женщины отмечали их наличие через год, правда незначительной степени выраженности. В отдаленном периоде абсолютное большинство пациенток (79,8%) жалоб не предъявляли, лишь в 15 (20,2%) случаях выявлены нарушения незначительной степени.

В контрольной группе проблемы со сном, нарушение функции мочевыделительной системы и кишечника, наличие боли внизу живота и спине отмечали 40 (64,5%) пациенток с повышенной и средней степенью нарушений. Через 6–12 месяцев почти у каждой второй обследованной (45,1%) указанные симптомы купировались, у каждой третьей (33,9%) снизились до уровня «незначительно, иногда». В отдаленном периоде в 40 (64,6%) случаях нарушений не зафиксировано, в 22 (35,4%) случаях отмечалась незначительная степень нарушений.

В предоперационном периоде при оценке качества жизни по трехбалльной системе плохим его назвали 30 (40,5%) пациенток основной группы, удовлетворительным и хорошим – 25 (33,8%) и 19 (25,7%) женщин соответственно (рис. 1).

Через три месяца на удовлетворительное качество жизни указывали 48 (64,9%) обследованных, плохое – 7 (9,4%), улучшение или сохранение на прежнем хорошем уровне – 19 (25,7%). Через шесть месяцев улучшение данного показателя отмечали 56 (75,7%) женщин, удовлетворительное и плохое качество жизни – 13 (17,5%) и 5 (6,8%) пациенток соответственно. Только через год на хорошее качество жизни указали 63 (85,1%) пациентки, удовлетворительное – 7 (9,4%), плохое – 4 (5,5%). В отдаленном периоде о хорошем качестве жизни говорило абсолютное большинство обследованных (83,8%), удовлетворительном – 11 (14,9%), плохом – 1 (1,3%) пациентка.

В контрольной группе 16 (25,9%) женщин оценили свое качество жизни как хорошее, 20 (32,2%) и 26 (42,0%) – как удовлетворительное и плохое соответственно (рис. 2).

Через три месяца после гистерэктомии на хорошее качество жизни указывали 15 (24,3%) пациенток, удовлетворительное – 29 (46,7%), плохое – 18 (29,0%) женщин. Через шесть месяцев в каждом втором слу-

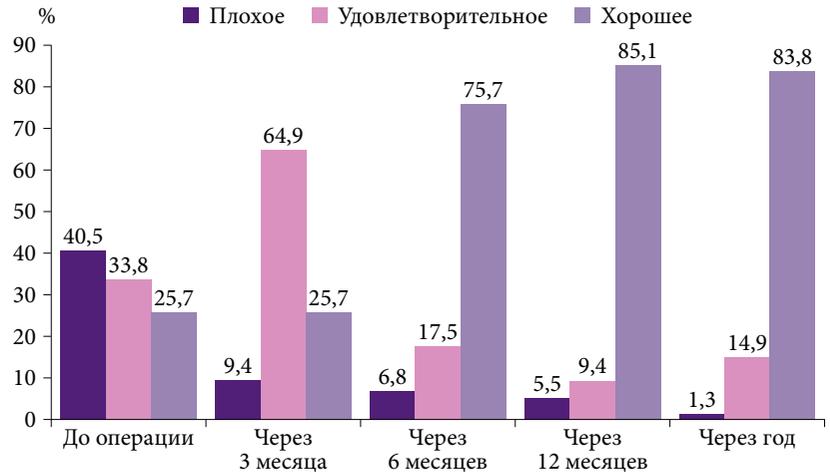


Рис. 1. Оценка качества жизни у пациенток основной группы



Рис. 2. Оценка качества жизни у пациенток контрольной группы

чае (50,0%) показатели оценивались как хорошие, в 19 (30,7%) и 12 (19,3%) случаях – удовлетворительные и плохие соответственно. На следующий год 41 (66,2%) женщина оценила качество жизни как хорошее, 14 (22,6%) – удовлетворительное, 7 (11,2%) – плохое. В отдаленном периоде абсолютное большинство пациенток (67,8%) считали качество жизни хорошим, 16 (25,8%) – удовлетворительным и лишь 4 (6,4%) – плохим.

Заключение

При оценке качества жизни в предоперационном периоде отмечается снижение показателей физической активности, психического функционирования, после гистерэктомии – снижение параметров психического, ролевого и социального функционирования. Применение менопаузальной гормональной терапии и антидепрессантов в целях улучшения качества жизни пациенток в периоде послеоперационной реабилитации благоприятно влияет на социально-психологическую адаптацию женщин после хирургического вмешательства. *



Литература

1. Киек М.А., Долгов Г.В. Оценка качества жизни гинекологических пациенток. Обзор литературы. Сибирский научный медицинский журнал. 2022; 42 (1): 30–40.
2. Кравченко Е.Н., Безнощенко Г.Б., Цыганкова О.Ю., Кропмаер К.П. Реабилитация после гинекологических операций в репродуктивном возрасте. Мать и дитя в Кузбассе. 2019; 78 (3): 18–22.
3. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007.
4. Péus D., Newcomb N., Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. BMC Med. Inform. Decis. Mak. 2013; 13: 72.
5. Панкратов В.В., Ягудаева И.П., Давыдов А.И. Качество жизни, связанное со здоровьем: терминология, методология, особенности оценки в акушерско-гинекологической практике. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012; 11 (2): 22–33.
6. Салуквадзе Т.С. Хирургическое лечение опущения и выпадения внутренних половых органов и качество жизни женщин: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2007.
7. Yeung S.Y., Kwok J.W.K., Law S.M., et al. Uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire: a Chinese translation and validation study. Hong Kong Med. J. 2019; 25 (6): 453–459.
8. Солопова А.Г., Блинов Д.В., Бегович Ё. и др. Неврологические расстройства после гистерэктомии: от патогенеза к клинике. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2022; 14 (1): 54–64.
9. Coyne K.S., Harrington A., Currie B.M., et al. Psychometric validation of the 1-month recall Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life questionnaire (UFS-QOL). J. Patient Rep. Outcomes. 2019; 3 (1): 57.
10. Тетелютина Ф.К., Короткова М.Н., Сушенцова Т.В. и др. Качество жизни женщин после хирургического лечения миомы матки. Вятский медицинский вестник. 2020; 3: 39–45.
11. Pokrzywinski R., Soliman A.M., Chen J., et al. Responsiveness evaluation and recommendation for responder thresholds for endometriosis health profile-30: analysis of two phase III clinical trials. J. Women's Health. 2020; 29 (2): 253–261.
12. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Аскольская С.И. Гистерэктомия и здоровье женщины. М.: Медицина, 1999.

Assessment of the Quality of Life of Women with Neurological Disorders After Hysterectomy

Z.R. Umakhanova, T.S. Magomedova, L.G. Geybatova, A.S. Abasova, F.S. Mamedov

Dagestan State Medical University

Contact person: Teyli S. Magomedova, mteyli@mail.ru

Introduction. The quality of life is based on the subjective perception of the patient's social, physical, emotional and psychological state and is an independent characteristic. After hysterectomy, a decrease in the quality of life of patients and the development of a number of neurological disorders were revealed.

Material and methods. 136 patients with neurological disorders after hysterectomy were examined (average age 44.7 ± 1.3 years). The main group consisted of 74 (54.4%) patients who were prescribed menopausal hormone therapy with antidepressants after surgery. The control group included 62 (45.6%) patients with menopausal hormone therapy alone.

Results and discussion. In the main group, after 3 months, the quality of life was determined satisfactory by 48 (64.9%) of the surveyed, 7 (9.4%) rated poor, 19 (25.7%) improved or remained at the same good level. Only a year later, 63 (85.1%) patients rated their quality of life as good, 7 (9.4%) as satisfactory and 4 (5.5%) as bad. In the long-term period, the absolute (83.8%) majority of the surveyed considered the quality of life as good, 11 (14.9%) as satisfactory, and only 1 (1.3%) patient rated it as bad.

When assessing the quality of life 3 months after hysterectomy, 15 (24.3%) patients were considered good, 29 (46.7%) satisfactory and 18 (29.0%) bad. A year later, 41 (66.2%) patients rated it as good, 14 (22.6%) satisfactory, 7 (11.2%) bad. In the long-term period, the absolute (67.8%) majority of patients defined the quality of life as good, 16 (25.8%) as satisfactory and only 4 (6.4%) as poor.

Conclusion. When assessing the quality of life in the preoperative period, there is a decrease in indicators of physical activity, mental functioning, after hysterectomy, mental, role and social functioning.

Keywords: quality of life, hysterectomy, neurological disorders

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

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





¹ Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

² Башкирский государственный медицинский университет

Факторы, ассоциированные с ранней госпитальной летальностью у пациентов с острым ишемическим инсультом

Х. Мусаева¹, Э.М. Мамытова, д.м.н.¹, Л.Р. Ахмадеева, д.м.н., проф.²,
Д.И. Бакаева¹, А.М. Мамытов¹

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

Для цитирования: 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.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-7-18-24

Выявление факторов, прогнозирующих госпитальную летальность среди пациентов с ишемическим инсультом, важно для обеспечения своевременного и надлежащего лечения, а также для улучшения его результатов.

Цель – изучить факторы, ассоциированные с ранней госпитальной летальностью у пациентов с острым ишемическим инсультом.

Материал и методы. В ходе ретроспективного сравнительного когортного одноцентрового исследования проанализированы медицинские записи 80 пациентов старше 18 лет с диагнозом «ишемический инсульт», госпитализированных в инсультное отделение крупной многопрофильной больницы третичного уровня. Пациенты были разделены на две группы – умершие ($n = 40$) и выжившие ($n = 40$).

Результаты. У пациентов, которые вошли в основную исследуемую группу (умершие от ишемического инсульта или его осложнений), госпитальная летальность ассоциировалась с изначальной тяжестью состояния за счет сопорозного сознания (31 (69%); $p \leq 0,001$), коротким сроком пребывания в больнице (27 (60%); $p \leq 0,001$), нестабильной гемодинамикой и дыхательной недостаточностью (25 (55,5%); $p \leq 0,001$), что потребовало применения аппарата искусственной вентиляции легких (20 (44,4%); $p \leq 0,001$) и урологического катетера (45 (100%); $p \leq 0,001$), гиперкреатинемией (238 ± 232 ммоль/л; $p \leq 0,05$), гипергликемией (23 (51,1%); $p \leq 0,001$) и гипертермией (20 (44,4%); $p \leq 0,001$), а также признаками нарастающего отека мозга с явлениями дислокации (17 (37,7%); $p \leq 0,001$).

Заключение. Полученные результаты продемонстрировали важность стратификации групп риска летального исхода с учетом рассчитанных прогностически значимых показателей для индивидуального подбора тактики ведения с целью уменьшения вероятности наступления летального исхода у пациентов с ишемическим инсультом.

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

Введение

Инсульт остается глобальной проблемой и ведущей причиной заболеваемости и смертности в мире. В структуре острых нарушений мозгового кровообращения на долю ишемического инсульта приходится примерно 87% [1]. Несмотря на достижения в лечении острого инсульта, эффективность тромболитической и эндоваскулярных вмешательств, общий уровень смертности от ишемического инсульта остается высоким, особенно среди пациентов с тяжелым инсультом [2]. Выявление предикторов летального исхода у пациентов в остром периоде ишемическо-

го инсульта важно для обеспечения своевременного и надлежащего лечения и улучшения его результатов. Предикторы госпитальной летальности у пациентов с ишемическим инсультом изучают в разных странах. В качестве важных предикторов смертности ранее были определены возраст, сопутствующие заболевания и подтип инсульта [3–5]. Установлено, что ряд лабораторных показателей, таких как повышенный уровень глюкозы в крови и лейкоцитоз, также могут служить предикторами внутрибольничного неблагоприятного исхода [6, 7]. Однако не до конца изучены некоторые потенциально важные предикторы.



Например, вопросы влияния на госпитальную летальность гиперкреатинемии, гипертермии и кардиореспираторной недостаточности, осложнений и других факторов, таких как гиперкоагуляция, этническая принадлежность, требуют всестороннего изучения.

Цель исследования – изучить факторы, ассоциированные с ранней госпитальной летальностью у пациентов с острым ишемическим инсультом. Проанализирована связь между рядом анамнестических, клинических, нейровизуализационных и лабораторных данных и низкой выживаемостью у взрослых пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Материал и методы

В ходе ретроспективного когортного одноцентрового исследования проанализированы данные 80 пациентов в возрасте старше 18 лет с диагнозом «ишемический инсульт», госпитализированных в инсультное отделение самой крупной многопрофильной больницы третичного уровня Кыргызской Республики с 1 января по 30 июня 2021 г. Диагноз инсульта был установлен в соответствии с клиническим протоколом по ведению пациентов с острым ишемическим инсультом (ИИ) или транзиторной ишемической атакой на госпитальном этапе, а также обновленным руководством Американской кардиологической ассоциации/Американской ассоциации инсульта (2023). Все случаи ИИ, вошедшие в данное исследование, кодировались согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра в рубриках I63.3, I63.4 и I63.5. Инсульт диагностирован неврологом на основании результатов нейровизуализационного исследования. Проанализированы стато-демографические, анамнестические, клинические, радиологические и лабораторно-инструментальные данные историй болезни пациентов. Комитет по медицинской этике при Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева одобрил протокол исследования от 27 апреля 2022 г. Учитывались демографические данные пациентов (возраст, пол, адрес и история болезни), базовые характеристики при поступлении в больницу (результаты физического, в том числе неврологического, обследования, лабораторные данные (параклинические, биохимические, гемостазиограмма и т.д.), догоспитальный прием лекарств, результаты доплерографического ультразвукового исследования сонной артерии, а также протоколы аутопсий). Инсульт верифицирован при поступлении с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии (МРТ), в отдельных случаях подкрепленных бесконтрастной МР-ангиографией. Отмечался первоначальный объем поражения. Статистический анализ выполнен с использованием статистического программного обеспечения SPSS 23. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных значений. Нормальность распределения количественных данных выражена в виде среднего и стандартного отклонения. Сравнение между группами проведено с использованием t-критерия Стьюдента. Значения считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Демографическая характеристика умерших и выживших пациентов с диагнозом «ишемический инсульт»

Демографические параметры	Умершие (n = 40)	Выжившие (n = 40)	p
Мужской пол	19 (48,9%)	16 (42,2%)	0,52
Возраст, лет	71,6 ± 10,3 72 (34–90)	70,0 ± 9,4 71 (49–94)	0,35
Возрастные градации, лет (согласно классификации ВОЗ)			0,66
■ 18–44	1 (2,2%)	0	
■ 45–59	5 (13,3%)	6 (15,6%)	
■ 60–74	18 (46,7%)	21 (53,3%)	
■ 75–90	14 (35,6%)	12 (31,1%)	
■ > 90	1 (2,2%)	0	
Этническая принадлежность:			0,17
■ славянская	15 (37,8%)	10 (26,7%)	
■ тюркоязычная*	24 (62,2%)	29 (73,3%)	

* Многие национальности населения центрально-азиатского происхождения: кыргызы, узбеки, казахи, уйгуры и др.

Примечание. ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

Таблица 2. Факторы риска и сопутствующие заболевания

Факторы риска и сопутствующие заболевания	Умершие (n = 40)	Выжившие (n = 40)	p
Избыточный вес	16 (40%)	15 (37,8%)	0,83
Градации ИМТ, кг/м ² :			0,09
■ 16–18,5 (дефицит)	0	1 (4,4%)	
■ 18,5–25 (норма)	6 (15,6%)	10 (26,7%)	
■ 25–30 (избыточный)	8 (20%)	11 (28,9%)	
■ 30–35 (ожирение 1-й степени)	10 (26,7%)	10 (26,7%)	
■ 35–40 (ожирение 2-й степени)	8 (22,2%)	2 (6,7%)	
■ > 40 (смертельное ожирение)	6 (15,6%)	2 (6,7%)	
САД, мм рт. ст.	161,3 ± 26,2 165 (110–220)	165,1 ± 27,7 170 (130–220)	0,61
ДАД, мм рт. ст.	96,1 ± 13,6 95 (70–120)	94,7 ± 16,7 100 (70–180)	0,33
Градации АД по классификации АНА-2017, мм рт. ст.:			≤ 0,001
■ 120/80	4 (11,1%)	0	
■ 120/129	2 (6,7%)	0	
■ 130–139/80–89	0	8 (22,2%)	
■ 140–159/90–99	7 (17,8%)	8 (20,0%)	
■ ≥160/≥100	25 (64,4%)	23 (57,8%)	
АГ ¹	37 (93,3%)	38 (95,6%)	0,65
Нарушение функции почек ²	22 (55,6%)	5 (13,3%)	≤ 0,001
ИБС ³	34 (86,7%)	39 (97,8%)	< 0,05
ХОБЛ ⁴	4 (11,1%)	2 (6,7%)	0,45
СД ⁵	15 (37,8%)	8 (22,2%)	0,11
ХБП ⁶	14 (35,6%)	15 (37,8%)	0,83

¹ Любое гипертоническое состояние независимо от типа (симптоматическое или эссенциальное), стадии, тяжести (срочное или неотложно-неотложной помощи), начала (впервые возникшее или длительное), контроля (контролируемое или неконтролируемое), когда АД превышает 140/90 мм рт. ст.

² Любой ненормальный случай, когда уровень креатинина превышает 1 мг/дл независимо от остроты состояния при госпитализации для лечения инсульта (то есть острое повреждение почек и хроническое заболевание почек не различались).

³ Любая форма ИБС, выявленная при первом обращении к врачу, независимо от анамнестических и документальных данных.

⁴ ХОБЛ диагностируется при клиническом обследовании (хрипы, крепитание) и документируется с помощью визуализации независимо от причины и тяжести.

⁵ Уровень глюкозы в крови при диабете соответствует лабораторным определениям, приведенным в текущих рекомендациях Американской диабетологической ассоциации, независимо от лечения и уровня HbA1c.

⁶ Хроническое заболевание почек, определяемое в соответствии с действующими Клиническими рекомендациями по острому почечному повреждению (KDIGO), независимо от терапии.

Примечание. ИМТ – индекс массы тела. АГ – артериальная гипертензия. ИБС – ишемическая болезнь сердца. ХБП – хроническая болезнь почек.



Таблица 3. Продолжительность госпитализации

Продолжительность госпитализации, койко-дни	Умершие (n = 40)	Выжившие (n = 40)	p
До одного дня	3 (8,9%)	0	≤ 0,001
До трех дней	20 (51,1%)	2 (4,4%)	
До одной недели	1 (2,2%)	0	
До двух недель	6 (15,6%)	34 (86,7%)	
Свыше двух недель	8 (22,2%)	3 (8,9%)	

Таблица 4. Показатели функционирования жизненно важных органов и терморегуляции при поступлении

Параметр	Умершие (n = 40)	Выжившие (n = 40)	p
Температура при госпитализации:			≤ 0,001
■ субфебрильная – 37–38 °С	12 (31,1%)	0	
■ фебрильная – 38,1–39,0 °С	4 (11,1%)	0	
■ гектическая > 40 °С	1 (2,2%)	0	
Тахипноэ	4 (11,1%)	0	< 0,05
Гипоксемия:			≤ 0,001
■ ≥ 95 (нормальные значения)	22 (55,6%)	38 (95,6%)	
■ < 95	17 (44,4%)	2 (4,4%)	
Тахикардия	17 (44,4%)	4 (11,1%)	< 0,01

Результаты

Пациенты были разделены на две группы – основную (40 умерших) и контрольную (40 выживших). Демографическая характеристика больных на момент первичного осмотра представлена в табл. 1. Основные демографические показатели (возраст, пол, национальная принадлежность) умерших и выживших были схожими, статистически не отличались.

Как видно из табл. 1, средний возраст в группе умерших составил $71,6 \pm 10,3$ года, мужчин насчитывалось 19 (48,9%).

Коронарная болезнь сердца, гипертония и дисфункция почек были наиболее распространенными факторами риска как среди умерших, так и среди выживших, реже наблюдалась хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Статистически достоверной разницы между исследуемыми группами по этим факторам риска не зафиксировано (табл. 2). Но отмечались статистически достоверные различия между частотой встречаемости заболеваний почек среди умерших и выживших. Так, дисфункция почек зарегистрирована у 22 (55,6%) умерших и 5 (13,3%) выживших ($p \leq 0,001$). Коронарная болезнь сердца в отличие от болезней почек у выживших регистрировалась чаще, чем у умерших, – 39 (97,8%) и 34 (86,7%) соответственно ($p \leq 0,05$). Что касается связи ХОБЛ, сахарного диабета и хронических заболеваний почек с неблагоприятным исходом, статистически достоверной разницы между группами не выявлено.

Различий между группами в отношении повышения уровня артериального давления (АД), разницы между значениями систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) на момент поступления

в отделение не наблюдалось (табл. 2). Так, при сравнении уровней САД и ДАД между исследуемыми группами установлено, что как у умерших, так и выживших при поступлении в стационар средние значения САД были высокими – в пределах $161,3 \pm 26,2$ мм рт. ст. у умерших и $165,1 \pm 27,7$ мм рт. ст. у выживших. Уровень ДАД также превышал нормальные значения – $96,1 \pm 13,6$ мм рт. ст. у умерших и $94,7 \pm 16,7$ мм рт. ст. у выживших. У пациентов основной группы, госпитализированных в отделение по поводу ИИ, по сравнению с пациентами контрольной отмечался большой разброс градаций АД согласно классификации Американской ассоциации кардиологов (АНА) 2017 г. В обеих группах уровень АД часто превышал 160/100 мм рт. ст. Статистически достоверной разницы между группами умерших и выживших не зафиксировано. Пограничные значения АД 130–139/80–89 мм рт. ст. не регистрировались среди умерших. В то же время такие значения имели место у 8 (22,2%) выживших ($p \leq 0,001$).

Нами также был оценен показатель длительности пребывания в стационаре, указывающий на тяжесть состояния и характер течения заболевания (табл. 3). У пациентов, у которых острый сосудистый процесс завершился летальным исходом, пребывание в стационаре было непродолжительным. Этот срок достоверно отличался от срока пребывания в стационаре пациентов, которые были выписаны для дальнейшего реабилитационного лечения ($p \leq 0,001$). Так, у 51,1% пациентов с ИИ основной группы смерть наступила в течение первых трех суток с момента поступления в отделение, у 8,9% – через сутки, у 2,2% – в течение первых семи дней. 14-дневный порог преодолели 37,8% пациентов основной и 34 (86,7%) пациентов контрольной групп. Гиперергическая реакция в виде лихорадки в дебюте заболевания наблюдалась у 17 (44,4%) умерших, у 12 (31,1%) из них температура тела поднималась до субфебрильных цифр, у 4 (11,1%) – до фебрильных и у 1 (2,2%) – до гектических показателей. В группе выживших случаев повышения температуры тела не зафиксировано. По данному параметру имела место высокая достоверность различий между группами (табл. 4).

Функции жизненно важных органов также были значительно нарушены у пациентов с ИИ основной группы. Степень отклонения параметров гемодинамики и дыхания у них заметно отличалась от аналогичного показателя в группе выживших ($\leq 0,001$). Симптомы дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, такие как тахипноэ (4 (11,1%)), гипоксемия (22 (55,6%)) и тахикардия (17 (44,4%)), в пять-шесть раз чаще встречались в группе умерших (табл. 4).

В неврологическом статусе наблюдалось четыре вида симптомокомплексов: общемозговая, очаговая, менингеальная и вторичная стволовая симптоматика. Зафиксирована статистически достоверная разница в частоте развития неврологических симптомов между умершими и выжившими. Обращал на себя внимание тот факт, что у умерших достоверно чаще



сочетались два неврологических симптомокомплекса – очаговый и общемозговой. Такая клиническая картина встречалась у 22 (55,6%) пациентов основной группы. В группе выживших самым частым симптомокомплексом был синдром очагового поражения мозга – 24 (62,2%) случая. В группе выживших отсутствовали менингеальные и вторичные стволовые симптомы (табл. 5).

Один из важных показателей тяжести состояния и углубленного нарушенного сознания – потребность в применении урологического катетера. В основной группе он был установлен в 40 (100%) случаях, в контрольной – в 8 (20%) ($p \leq 0,001$) (табл. 6). Еще более тяжелым показателем угрозы жизни является необходимость подключения к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ). У 18 (45%) умерших отмечалась дыхательная недостаточность из-за тяжести состояния, они нуждались в подключении к аппарату ИВЛ, но сроки его установки были разными. В контрольной группе не было пациентов, нуждавшихся в ИВЛ, что свидетельствовало о высокой степени достоверности различий между группами по этому параметру ($p \leq 0,001$) (табл. 6).

Пациентов основной группы подключали к аппарату ИВЛ в день госпитализации, в первые три дня, через 3–7 дней и спустя семь дней. Чаще ухудшение состояния у умерших отмечалось на 3–7-е сутки, в связи с чем возникала потребность в аппаратном дыхании у 45% умерших. Ухудшение состояния с последующим применением аппарата ИВЛ в другие сроки также имело место, но в основной группе срок использования ИВЛ был более продолжительным (табл. 6).

Уровень сознания – важный показатель тяжести инсульта. В исследовании выявлены статистически значимые различия между группами по данному параметру. У пациентов основной группы уже в дебюте заболевания отмечалось грубое угнетение сознания до степени сопора ($10,3 \pm 2,4$), у пациентов контрольной группы – нарушение более легкой степени – до уровня оглушения ($13,1 \pm 1,9$).

При анализе частоты встречаемости подтипа ИИ по классификации TOAST 1993 г. установлено, что самым частым подтипом был атеротромботический инсульт – 32 (82,2%) пациента основной группы и 20 (50%) пациентов контрольной. Вторым по частоте был лакунарный инсульт, который стал причиной госпитализации 3 (8,9%) пациентов основной и 10 (26,7%) пациентов контрольной групп. Третьим по частоте был кардиоэмболический инсульт – 2 (6,7%) и 8 (20%) пациентов соответственно. В обеих группах выявлено по одному случаю криптогенного инсульта (табл. 7).

Результаты сравнения объемов и количества инфарктов в группах не показали статистически значимой разницы (табл. 8). Как у умерших, так и выживших чаще встречались крупные очаги ишемии головного мозга – 48,8 и 42,2% случаев соответственно. Лакунарные инфаркты как группе выживших, так и в группе

Таблица 5. Характер неврологической симптоматики при госпитализации

Неврологические симптомы	Умершие (n = 40)	Выжившие (n = 40)	p
Очаговые	6 (15,6%)	24 (62,2%)	$\leq 0,001$
Общемозговые + очаговые	22 (55,6%)	15 (37,8%)	
Общемозговые + очаговые + менингеальные	10 (26,7%)	0	
Общемозговые + очаговые + вторичные стволовые	1 (2,2%)	0	

Таблица 6. Необходимость в установлении урологического катетера и подключении к аппарату ИВЛ

Показатель	Умершие (n = 40)	Выжившие (n = 40)	p
Применение урологического катетера	40 (100%)	8 (20%)	$\leq 0,001$
Срок установки аппарата ИВЛ:			
■ в день поступления	5 (11%)	0	
■ в первые три дня	4 (9%)	0	
■ в первые 3–7 дней	7 (18%)	0	
■ спустя 7 дней	2 (7%)	0	
Отсутствие потребности в ИВЛ	22 (55%)	40 (100%)	

Таблица 7. Подтипы инсульта по TOAST (1993)

Подтип инсульта	Умершие (n = 40)	Выжившие (n = 40)	p
Атеротромботический	32 (82,2%)	20 (51,1%)	$< 0,05$
Кардиоэмболический	2 (6,7%)	8 (20,0%)	
Лакунарный	3 (8,9%)	10 (26,7%)	
Криптогенный	1 (2,2%)	1 (2,2%)	

Таблица 8. Размеры и количество очагов инфаркта

Размер и количество инфарктов	Умершие (n = 40)	Выжившие (n = 40)	p
Один лакунарный инфаркт (до 1,5 см ²)	2 (6,7%)	8 (22,2%)	$< 0,01$
Два и более лакунарных очага	5 (13,3%)	7 (17,8%)	
Размер инфаркта более 1,5 см ²	9 (24,4%)	7 (17,8%)	
Два больших инфаркта в двух разных бассейнах	7 (17,8%)	0	
Один лакунарный инфаркт и один крупный инфаркт	5 (13,3%)	0	
Один крупный инфаркт	9 (24,4%)	16 (42,2%)	

умерших выявлены в 40% случаев. Статистически значимой разницы между группами по данному параметру не установлено.

При анализе осложнений инсульта зафиксирована статистически достоверная разница между группами ($p \leq 0,001$). Так, у умерших самыми частыми осложнениями были комбинированные осложнения (интрацеребральные + экстрацеребральные), церебральный отек и геморрагическая трансформация инфаркта. Значительно реже наблюдались острое повреждение почек или декомпенсация хронического заболевания почек (2 (4,4%)). В контрольной группе в 36 (91,1%) случаях заболевание протекало без осложнений. Только у двух больных заболевание



Таблица 9. Осложнения на фоне инсульта

Осложнения	Умершие (n = 40)	Выжившие (n = 40)	p
Церебральный отек	15 (37,8%)	2 (4,4%)	≤ 0,001
Геморрагическая трансформация инфаркта	6 (15,6%)	2 (4,4%)	
Комбинированные осложнения	16 (40,0%)	0	
Острое повреждение почек	2 (4,4%)	0	
Септические осложнения	1 (2,2%)	0	
Острый коронарный синдром	3 (6,7%)	2 (4,4%)	

Таблица 10. Уровень глюкозы в сыворотке крови и гликемический профиль в день поступления

Параметр	Умершие (n = 40)	Выжившие (n = 40)	p	
Глюкоза в сыворотке крови, ммоль/л	8,7 ± 3,5 7,9 (2,8–18)	6,1 ± 2,1 5,5 (3–14)	≤ 0,001	
Гликемический профиль, ммоль/л	умеренная гипергликемия	9 (24,4%)	4 (11,1%)	≤ 0,001
	выраженная гипергликемия	8 (20,0%)	8 (20,0%)	

Таблица 11. Показатели жирового обмена в день поступления

Показатель жирового обмена	Умершие (n = 40)	Выжившие (n = 40)	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 ± 1,5 5 (2–8)	4,6 ± 1,1 4,5 (2,7–7,5)	≤ 0,05
Гиперхолестеринемия	18 (46,7%)	8 (22,2%)	≤ 0,05

Таблица 12. Гемостазиограмма в день поступления

Параметр	Умершие (n = 40)	Выжившие (n = 40)	p
Фибриноген, г/л	4950,1 ± 1697,8 3999 (2095–9888)	3793,2 ± 964,5 3888 (2004–7540)	≤ 0,001
ПТИ, %	98,8 ± 10,8 98 (68–110)	91,6 ± 8,7 94 (72–106)	≤ 0,001
Отклонения гемостазиограммы в сторону гиперкоагуляции	17 (44,4%)	3 (8,9%)	≤ 0,001
Отклонения гемостазиограммы в сторону гипокоагуляции	3 (6,7%)	9 (24,4%)	

осложнилось церебральным отеком и еще у двух – острым коронарным синдромом (табл. 9).

Были оценены показатели углеводного обмена. У пациентов основной группы отмечался достоверно повышенный уровень глюкозы в периферической крови. Его среднее значение составило $8,7 \pm 3,5$ ммоль/л. У пациентов контрольной группы данный показатель составил $6,1 \pm 2,1$ ммоль/л ($p \leq 0,001$). У 9 (24,4%) пациентов основной группы отмечался выраженный сдвиг гликемического профиля в сторону умеренной гипергликемии, у 20 (51,1%) – выраженная гипергликемия. В контрольной группе выраженная гипергликемия

регистрировалась в 2,5 раза реже – 8 (20,0%) случаев ($p \leq 0,001$). Умеренная гипергликемия имела место у 4 (11,1%) пациентов (табл. 10).

Показатели жирового обмена оценивали по уровню общего холестерина. Его уровень у умерших был достоверно выше, чем у выживших, – $5,1 \pm 1,5$ и $4,6 \pm 1,1$ ммоль/л соответственно ($p \leq 0,05$). Сказанное относится и к гиперхолестеринемии – 18 (46,7%) и 8 (22,0%) пациентов соответственно ($p \leq 0,05$) (табл. 11).

В качестве показателя функционирования почек анализировали значения креатинина в сыворотке венозной крови. В основной группе этот показатель был в 2,6 раза выше, чем в контрольной, – $256,6 \pm 232,1$ и $96,6 \pm 43,5$ мкмоль/л соответственно ($p < 0,05$).

Были проанализированы показатели гемостазиограммы и характер нарушения гемостаза по результатам исследования уровня фибриногена, протромбинового индекса (ПТИ) и других его показателей. В группе умерших уровень фибриногена и ПТИ существенно отличались от таковых в контрольной группе. Уровень фибриногена А у пациентов основной группы был в 1,3 раза выше, чем у пациентов контрольной группы, – $4950,1 \pm 1697,8$ и $3793,2 \pm 964,5$ мг/л соответственно ($p \leq 0,001$). ПТИ составил $99,2 \pm 17,3$ и $91,2 \pm 11,9\%$ соответственно ($p \leq 0,001$). У 17 (44,4%) умерших нарушения гемостаза сдвигались в сторону гиперкоагуляции и встречались в пять раз чаще, чем в группе выживших. В то же время гипокоагуляция в 3,5 раза чаще регистрировалась в контрольной группе – 9 (24,4%) случаев ($p \leq 0,001$) (табл. 12).

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о значительной связи между большим объемом поражения и увеличением риска ранней госпитальной летальности. Так, у умерших пациентов достоверно чаще, чем у выживших, наблюдались большие очаги инфаркта, например один крупный инфаркт с одним лакунарным инфарктом или два больших инфаркта в двух разных бассейнах ($p \leq 0,01$).

Предыдущие исследования также показали, что большие объемы поражений связаны с более тяжелым неврологическим дефицитом, задержкой восстановления и неблагоприятными функциональными исходами [8, 9]. Кроме того, у пациентов с большим объемом поражения выше вероятность развития осложнений, таких как геморрагическая трансформация и повышенное внутричерепное давление [10]. В нашем исследовании в основной группе достоверно чаще, чем в контрольной, наблюдалась грубая неврологическая симптоматика, проявлявшаяся сочетанием общемозговой, очаговой или менингеальной симптоматики, а также грубыми (сопор) нарушениями сознания ($p \leq 0,001$). У выживших пациентов неврологическая симптоматика проявлялась чаще фокальными неврологическими симптомами без нарушения сознания или с его легким угнетением (оглушение) ($p \leq 0,001$). У лиц, у которых инсульт



завершился летальным исходом, достоверно чаще развивались осложнения, например комбинация интрацеребральных и экстрацеребральных осложнений, церебральный отек и геморрагическая трансформация ($p \leq 0,001$).

У 44,4% умерших отмечалась гипертермия с первого дня наблюдения, тогда как у всех выживших температура тела за время госпитализации оставалась в пределах нормы ($p \leq 0,001$).

В более ранних работах установлено, что повышение температуры головного мозга до и после ишемического инсульта увеличивает общий объем инфаркта [11]. Другие авторы сообщают о гипертермии у 18–61% пациентов после ишемического инсульта [12]. Показано, что возраст, тип инсульта, топография и объем поражения, тяжесть инсульта, инфекции и системная воспалительная реакция (вторичная по отношению к инфаркту) могут быть определяющими факторами повышения температуры тела после инсульта [13]. По нашему мнению, при наличии всех указанных факторов у пациентов с острым ИИ агрессивные меры профилактики и лечения гипертермии способны улучшить клинические исходы.

В нашем исследовании у умерших пациентов чаще диагностировались признаки дыхательной недостаточности (ДН), которые клинически проявлялись гипоксемией, тахипноэ и сопутствующей тахикардией. В других исследованиях при развитии патологических паттернов дыхания также регистрировались высокие показатели госпитальной летальности, которые были неизменны и колебались в пределах 50–90% [14]. Сопутствующие ДН низкий уровень сознания по шкале Глазго при госпитализации или перед интубацией, утрата стволых рефлексов и признаки неврологического ухудшения – предикторы летального исхода.

Снижение уровня сознания делает пациентов с инсультом более восприимчивыми к аспирационной пневмонии, нарушенному клиренсу слизи из дыхательных путей и развитию вентилятор-ассоциированной пневмонии [10]. В нашем исследовании 44,4% умерших остро нуждались в ИВЛ. Недавнее исследование показало, что у пациентов с инфратенториальным поражением головного мозга ранняя трахеостомия позволяет сократить продолжительность ИВЛ и срок пребывания в отделении интенсивной терапии [16].

Другим важным предиктором крайне неблагоприятного клинического исхода при ИИ, роль которого в исходе инсульта еще недостаточно изучена, является гиперкреатинемия. В нашем исследовании у пациентов основной группы отмечалось статистически значимое (2,5-кратное) увеличение креатинина в венозной крови по сравнению с пациентами контрольной группы ($p \leq 0,05$). Как показывает анализ данных литературы, у 27% пациентов после острого инсульта наблюдается повреждение почек, на что влияют тяжесть инсульта, исходный уровень креатинина, сердечная недостаточность и подтип инсульта [17].

Во избежание развития повреждения почек (возникшего как впервые, так и вследствие декомпенсации уже имевшегося) крайне важны интенсивный мониторинг, отказ от применения потенциальных нефротоксичных лекарственных средств и вмешательств, адекватная гидратация, контроль АД, коррекция любых электролитных нарушений и кислотно-щелочного равновесия.

Нами были проанализированы лабораторные предикторы (гипергликемия, гиперхолестеринемия и гиперкоагуляция) на основании данных гемостазиограммы. Пациенты основной группы характеризовались достоверно повышенными уровнями сахара в периферической крови ($p \leq 0,001$). Как показывают результаты недавних исследований, у большей части пациентов, перенесших острый инсульт, может развиться гипергликемия, даже в отсутствие ранее диагностированного сахарного диабета. Данные клинических и экспериментальных исследований демонстрируют, что гипергликемия не является доброкачественным состоянием и связана с высоким риском смертности. На животных моделях инсульта продемонстрировано, что снижение уровня глюкозы с помощью инсулина уменьшает ишемическое повреждение головного мозга. Это позволяет предположить, что гипергликемия, вызванная инсультом, служит модифицируемым фактором риска повреждения головного мозга [18]. Фибриноген является важным предиктором восстановления после инсульта: как низкие, так и высокие его уровни ухудшают результаты реабилитационных мероприятий после инсульта [10].

Выводы

Полученные результаты подтверждают важность стратификации групп риска летального исхода с мониторингом описанных параметров для подбора индивидуального плана ведения пациента, перенесшего церебральный инсульт. Более агрессивный контроль факторов сосудистого риска, включая гипертонию, диабет и гиперлипидемию, на догоспитальном уровне является профилактикой не только самого инсульта, но и его осложненных форм, что в конечном счете влияет на заболеваемость инсультом и смертность. Необходимы дальнейшие исследования потенциальных механизмов, лежащих в основе этих связей, и разработка целевых вмешательств для улучшения результатов лечения. *

Ограничения исследования. Исследование было одноцентровым. Как известно, госпитальная летальность во многом связана с уровнем медицинского обслуживания – обеспеченностью стационара высокоточным лечебным и диагностическим оборудованием, медикаментами с доказанной эффективностью, соответствующей подготовленностью медперсонала к ведению инсультных больных. Кроме того, исследование является ретроспективным. Для более надежной интерпретации его результатов 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. Furlan N.E., Luvizutto G.J., Hamamoto Filho P.T., et al. The impact of age on mortality and disability in patients with ischemic stroke who underwent cerebral reperfusion therapy: a Brazilian cohort study. *Front. Aging Neurosci.* 2021; 13: 649902.
4. Iluț S., Vesa Ș.C., Văcăraș V., Mureșanu D.-F. Predictors of short-term mortality in patients with ischemic stroke. *Medicina.* 2023; 59 (6): 1142.
5. Kortazar-Zubizarreta I., Pinedo-Brochado A., Azkune-Calle I., et al. Predictors of in-hospital mortality after ischemic stroke: a prospective, single-center study. *Health Sci. Rep.* 2019; 2: e110.
6. Schmidt M., Schmidt S.A.J., Adelborg K., et al. The Danish health care system and epidemiological research: from health care contacts to database records. *Clin. Epidemiol.* 2019; 11: 563–591.
7. Yang J., Yin P., Zhou M., et al. The burden of stroke mortality attributable to cold and hot ambient temperatures: epidemiological evidence from China. *Environ. Int.* 2016; 22–93: 232–238.
8. Laredo C., Zhao Y., Rudilosso S., et al. Prognostic significance of infarct size and location: the case of insular stroke. *Sci. Rep.* 2018; 8: 9498.
9. Spronk E., Sykes G., Falcione S., et al. Hemorrhagic transformation in ischemic stroke and the role of inflammation. *Front. Neurol.* 2021; 12: 661955.
10. Chen L., Xu S., Yang X., et al. Association between cooling temperature and outcomes of patients with heat stroke. *Intern. Emerg. Med.* 2023; 18: 1831–1842.
11. Yokobori S., Koido Y., Shishido H., et al. Feasibility and safety of intravascular temperature management for severe heat stroke. *Crit. Care Med.* 2018; 46 (7): e670–e676.
12. Liu S.Y., Song J.C., Mao H.D., et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of heat stroke in China. *Mil. Med. Res.* 2020; 7 (1): 1.
13. Frisvold S., Coppola S., Ehrmann S., et al. Respiratory challenges and ventilatory management in different types of acute brain-injured patients. *Crit. Care.* 2023; 27: 247.
14. Ziaka M., Exadaktylos A. Brain-lung interactions and mechanical ventilation in patients with isolated brain injury. *Crit. Care.* 2021; 25 (1): 1–10.
15. Robba C., Poole D., McNett M., et al. Mechanical ventilation in patients with acute brain injury: recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine consensus. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (12): 2397–2410.
16. Snarska K., Kapica-Topczewska K., Bachórzewska-Gajewska H., Małyшко J. Renal function predicts outcomes in patients with ischaemic stroke and haemorrhagic stroke. *Kidney Blood Press. Res.* 2016; 41 (4): 424–433.
17. Mi D., Wang P., Yang B., et al. Correlation of hyperglycemia with mortality after acute ischemic stroke. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2017; 11: 1756285617731686.
18. Donkel S.J., Benaddi B., Dippel D.W.J., et al. Prognostic hemostasis biomarkers in acute ischemic stroke. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019; 39 (3): 360–372.

Factors Associated with Early Hospital Mortality in Patients with Acute Ischemic Stroke

Kh. Musaeva¹, E.M. Mamytova, PhD¹, L.R. Akhmadeeva, PhD, Prof.², D.I. Bakaeva¹, A.M. Mamytov¹

¹ I.K. Akhunbayev Kyrgyz State Medical Academy

² Bashkir State Medical University

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

Identifying predictors that forecast hospital mortality among patients with ischemic stroke is crucial for ensuring timely and appropriate treatment and for improving its outcomes.

Purpose – to investigate predictors associated with early hospital mortality in patients with ischemic stroke. We examined the relationship between various clinical, laboratory, and neuroimaging factors and clinical outcomes.

Material and methods. Study design – retrospective, comparative, analytical, cohort study, including the analysis of medical records of 80 patients aged 18 and older diagnosed with ‘ischemic stroke’, who were admitted to the stroke unit of a large tertiary-level multi-profile hospital. All patients were divided into two groups – the deceased group (n = 40) and the surviving group (n = 40).

Results. In patients who comprised the main study group (deceased individuals from ischemic stroke or its complications), hospital mortality was associated with the initial severity of the condition due to reduced consciousness (31 (69%); p ≤ 0.001), a short hospital stay (27 (60%); p ≤ 0.001), unstable hemodynamics and respiratory failure (25 (55.5%); p ≤ 0.001), necessitating the use of mechanical ventilation (20 (44.4%); p ≤ 0.001) and a urological catheter (45 (100%); p ≤ 0.001), hypercreatinemia (238 ± 232 mmol/L; p ≤ 0.05), hyperglycemia (23 (51.1%); p ≤ 0.001), and hyperthermia (20 (44.4%); p ≤ 0.001), as well as signs of increasing brain edema with manifestations of displacement (17 (37.7%); p ≤ 0.001).

Conclusion. Results emphasize the importance of risk stratification of fatal outcomes, having in mind the calculated prognostic predictors for individual management for decreasing the chances for death in patients with ischemic stroke.

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



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!**





¹ Видновский
перинатальный
центр

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

Влияние аномалии инвазии плаценты на развитие ишемии головного мозга у новорожденных

Т.Н. Белоусова, к.м.н.¹, Г.С. Голосная, д.м.н., проф.², И.А. Куликов, к.м.н.¹, Д.А. Холичев, к.м.н.¹, Т.Ю. Киршева¹

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

Для цитирования: Белоусова Т.Н., Голосная Г.С., Куликов И.А. и др. Влияние аномалии инвазии плаценты на развитие ишемии головного мозга у новорожденных. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (7): 26–29.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-7-26-29

К основным факторам риска развития асфиксии относятся кровотечения во втором и третьем триместрах, преждевременные роды, предлежание и отслойка нормально расположенной плаценты. Эти факторы часто сочетаются с аномалией инвазии плаценты.

***Цель** – установить взаимосвязь между течением неонатального периода у детей с асфиксией и вращением плаценты (ВП) у женщин и определить оптимальный срок родоразрешения.*

***Результаты.** Подтверждено влияние гестационного возраста детей, рожденных от матерей с ВП, на неонатальные исходы ($p < 0,001$). Доношенных, то есть родившихся после 37 недель беременности, насчитывалось 125 (52,1%). Подтверждена зависимость потребности детей, рожденных женщинами с ВП, в респираторной поддержке от срока гестации ($p < 0,05$). Так, в неинвазивной респираторной поддержке достоверно чаще нуждались новорожденные со сроком гестации 34–36 недель по сравнению с доношенными ($p < 0,001$). Несмотря на снижение потребности в традиционной искусственной вентиляции легких с увеличением срока беременности, достоверных различий между группами не установлено ($p > 0,05$).*

***Заключение.** Прослеживается статистически значимая корреляция между сроком родоразрешения и длительностью пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии детей, рожденных женщинами с ВП. Достоверной взаимосвязи между асфиксией новорожденных и ВП у матерей не выявлено.*

***Ключевые слова:** вращение плаценты, аномалия инвазии плаценты, асфиксия, респираторная поддержка, новорожденные, гестационный возраст*

За последние годы стандарты оказания помощи новорожденным при асфиксии в родах значительно изменились. Появились новые методы лечения, направленные на предотвращение патогенетических возможностей возникновения острых тяжелых поражений мозга [1].

Благодаря совершенствованию работы отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), технологий выхаживания и методов лечения смертность детей с тяжелой асфиксией

существенно снизилась [2]. Между тем возникают случаи тяжелых поражений головного мозга.

К основным факторам риска развития асфиксии в родах относятся кровотечения во втором и третьем триместрах, преждевременные роды, предлежание и отслойка нормально расположенной плаценты. Эти факторы часто сочетаются с аномалией инвазии плаценты.

Данной проблеме и роли акушерских кровотечений, обусловленных аномалией инвазии плаценты, в структуре причин материнской и младенческой



смертности посвящено множество публикаций. Вместе с тем актуальных работ о влиянии аномалий инвазии плаценты на неонатальные исходы немного [3–5]. На данный момент не определены оптимальные сроки родоразрешения у пациенток с вращением плаценты (ВП), результаты исследований противоречивы. Согласно протоколам Американского колледжа акушеров-гинекологов (ACOG, 2018), срок планового родоразрешения пациенток с ВП составляет 34–35 недель и шесть дней, в соответствии с рекомендациями Королевского общества акушеров-гинекологов Великобритании (RCOG, 2019) – 35–36 недель. Интернациональное общество по патологической инвазии плаценты (IS-AIP, 2019) рекомендует родоразрешение на сроке гестации 36 недель. Международная федерация акушеров-гинекологов (FIGO, 2018) предлагает определять тактику ведения беременных в зависимости от местных ресурсов. В случае их недостаточности родоразрешение беременных с ВП целесообразно ближе к 37 неделям [6].

Наиболее тяжелым осложнением аномалии инвазии плаценты является кровотечение [7, 8]. По нашим многолетним наблюдениям, максимальная вероятность развития кровотечения приходится на более ранние сроки (до 34 недель беременности). Возникают два вопроса: существует ли взаимосвязь между острой асфиксией при рождении и наличием аномалии инвазии плаценты? Как эти факторы взаимно влияют на течение неонатального периода?

Цель исследования – выявить взаимосвязь между течением неонатального периода у детей с асфиксией и ВП у женщин и определить оптимальный срок родоразрешения.

Материал и методы

Одноцентровое ретроспективное нерандомизированное сплошное сравнительное исследование проведено на базе Видновского перинатального центра (ВПЦ) (г. Видное, главный врач к.м.н. Т.Н. Белоусова). Проанализирована медицинская документация 240 детей, родившихся в ВПЦ в период 2014–2023 гг. на разном сроке гестации. Матери новорожденных имели аномалии инвазии плаценты.

Размер выборки предварительно не рассчитывался. От всех родителей/законных представителей пациентов получено информированное согласие

на включение ребенка в программу обследования, обработку его результатов и публикацию материалов. Новорожденные с учетом срока родоразрешения были распределены на четыре группы. Первую составили 39 недоношенных со сроком гестации 25–33 недели, вторую – 42 недоношенных со сроком гестации 34–36 недель, третью – 34 недоношенных со сроком гестации 36–36 недель, четвертую – 125 доношенных, родившихся на сроке 37–40 недель.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA 10 (StatSoft, США). Совокупности количественных показателей описывали с помощью значений медианы (Me), нижнего 25-го и верхнего 75-го перцентилей (P25; P75). Количественные данные в двух несвязанных группах сравнивали на основании критерия Манна – Уитни. При сравнении трех групп применяли критерий Краскела – Уоллиса. Сравнение проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона. При количестве наблюдений менее десяти использовался критерий Фишера. Статистически значимыми различия считали при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ВПЦ с 2014 по 2023 г. родилось 240 детей. Их матери имели аномалии инвазии плаценты, подтвержденные гистологически. Медиана возраста рожениц – 34,1 (22–43) года. Диапазон гестационного возраста (ГВ) новорожденных – 25–40 недель. Вес новорожденных колебался от 490 до 4090 г. Среди детей, рожденных женщинами с ВП, мальчиков насчитывалось 128 (53,3%), девочек – 112 (46,7%), доношенных – 125 (52,1%), недоношенных – 115 (57,9%). Данные представлены в табл. 1.

Средний вес недоношенных в первой группе составил 1700 (1175; 1945) г, во второй – 2820 (2497; 2977) г, в третьей – 2815 (2650; 3020) г, четвертой – 3090 (2920; 3310) г. При этом выявлены достоверные различия между исследуемыми группами ($p < 0,001$). Средняя оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах в первой группе составила 6/7 баллов, во второй и третьей – 7/8 баллов, в четвертой – 8/8 баллов ($p < 0,001$). Полученные результаты в целом коррелируют с данными аналогичных исследований [9]. Достоверной взаимосвязи между развивающейся асфиксией новорожденных и ВП не установлено.

Таблица 1. Характеристика групп новорожденных в зависимости от срока родоразрешения

Показатель	Все исследуемые (n = 240)				p*
	1-я группа (n = 39, 16,2%)	2-я группа (n = 42, 17,5%)	3-я группа (n = 34, 14,2%)	4-я группа (n = 125, 52,1%)	
Срок родоразрешения, недели	25–33	34–36	36–36	37–40	
Вес, г, Me (P25; P75)	1700 (1175; 1945)	2820 (2497; 2977)	2815 (2650; 3020)	3090 (2920; 3310)	< 0,001
Рост, см, Me (P25; P75)	41 (37; 43,5)	49 (47,25; 50)	50 (48; 50)	51 (50; 52)	< 0,001
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, балл, Me (P25; P75)	6 (5; 6)	7 (6; 7)	7 (7; 8)	8 (7; 8)	< 0,001
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, балл, Me (P25; P75)	7 (7; 7)	8 (7; 8)	8 (8; 8)	8 (8; 9)	< 0,001

* Межгрупповое сравнение по критерию Краскела – Уоллиса.



Таблица 2. Показания к абдоминальному родоразрешению

Критерии сравнения	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	p, точный критерий Фишера
Операция кесарева сечения в плановом порядке	0 (0%)	29 (69%)	25 (73,5%)	117 (93,6%)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,8$
Операция кесарева сечения в экстренном порядке	39 (100%)	13 (31%)	9 (26,5%)	8 (6,4%)	$p_{3-4} = 0,002$ $p_{2-4} = 0,0001$

Таблица 3. Потребность и виды респираторной поддержки у новорожденных от матерей исследуемых групп

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	p, точный критерий Фишера
Потребность нахождения в ОРИТН	39 (100%)	33 (78,6%)	23 (67,6%)	37 (29,6%)	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,3$ $p_{3-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
ИВЛ	6 (15,4%)	4 (9,5%)	2 (5,9%)	3 (2,4%)	$p_{1-2} = 0,5$ $p_{2-3} = 0,7$ $p_{3-4} = 0,6$ $p_{2-4} = 0,07$
ИВЛ + СРАР	17 (43,6%)	0 (0%)	3 (8,8%)	5 (4%)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,08$ $p_{3-4} = 0,37$ $p_{2-4} = 0,33$
СРАР	16 (41%)	29 (69%)	18 (52,9%)	29 (23,2%)	$p_{1-2} = 0,014$ $p_{2-3} = 0,16$ $p_{3-4} = 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$

В плановом порядке операция кесарева сечения выполнена 171 (71,25%) пациентке с ВП (табл. 2).

Исходя из особенностей течения неонатального периода у детей, рожденных женщинами с ВП, была изучена потребность нахождения в ОРИТН (табл. 3). Новорожденные первой группы (ГВ – 25–33 недели) в 100% случаев требовали реанимационных мероприятий в ОРИТН. С увеличением срока беременности эта необходимость снижалась. Во второй группе таких детей насчитывалось 33 (78,6%), в третьей – 23 (67,6%), четвертой – 37 (29,6%). При попарном межгрупповом сравнении выявлены достоверные различия: между новорожденными первой и второй групп ($p = 0,002$), третьей и четвертой ($p < 0,001$), второй и четвертой ($p < 0,001$). Между второй и третьей группами различий не зафиксировано ($p = 0,3$).

Традиционная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) проводилась у 6 (15,4%) детей первой группы, 4 (9,5%) – второй, 2 (5,9%) – третьей и 3 (2,4%) – четвертой. Несмотря на снижение потребности в ИВЛ в зависимости от срока родоразрешения, достоверных различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 4. Длительность пребывания новорожденных в ОРИТН в зависимости от гестационного возраста

Группа	Время нахождения в ОРИТН, сутки, Ме (P25; P75)	p*
1-я	8 (5; 13,5)	< 0,001
2-я	3 (2; 4,75)	
3-я	3 (0,25; 4,75)	
4-я	0 (0;3)	

* Межгрупповое сравнение по критерию Краскала – Уоллиса.

В неинвазивной вентиляции (СРАР), считающейся менее травматичной и более физиологичной, нуждалось 92 (38,3%) ребенка, рожденных женщинами с ВП (первая группа – 16 (41%), вторая – 29 (69%), третья – 18 (52,9%), четвертая – 29 (23,2%)). При попарном сравнении групп выявлены достоверные различия между первой и второй ($p = 0,014$), третьей и четвертой ($p = 0,001$), второй и четвертой группами ($p < 0,001$). Значимых различий между второй и третьей группами не обнаружено ($p = 0,16$).

ИВЛ с последующим переходом на СРАР использовалась в 25 (10,4%) случаях. Чаще данное сочетание респираторной поддержки имело место в первой группе – 17 (43,6%) случаев, что достоверно отличало этих детей от новорожденных других исследуемых групп ($p < 0,05$). Во второй группе сочетания ИВЛ и СРАР не потребовалось. В третьей и четвертой группах ИВЛ и СРАР применялись в 3 (8,8%) и 5 (4%) случаях соответственно.

Длительность респираторной терапии в ОРИТН у доношенных, рожденных женщинами с ВП, не превышала 24 часов (четвертая группа), медиана – 0 (0; 3) суток (табл. 4).

В первой группе для оказания реанимационных мероприятий потребовалось 8 (5; 13,5) суток, во второй и третьей – 3 (0,25; 4,75) суток. В ходе сравнительного анализа установлено, что при снижении ГВ новорожденных продолжительность респираторной поддержки статистически значимо возросла ($p < 0,001$).

Ограничением исследования следует признать ретроспективный характер, а также отсутствие рандомизации.



Выводы

Результаты исследования подтвердили влияние ГВ детей, рожденных женщинами с ВП, на неонатальные исходы ($p < 0,001$). Доношенных, то есть родившихся после 37 недель беременности, было 125 (52,1%). Медиана срока родоразрешения составила 37 (37; 37) недель. Средний вес детей – 3090 (2920; 3310) г, рост – 51 (50; 52) см, оценка по шкале Апгар – 8 (7; 8)/8 (8; 9) баллов.

Подтверждена зависимость потребности рожденных женщинами с ВП в респираторной поддержке от срока гестации ($p < 0,05$). Так, неинвазивная респираторная поддержка достоверно чаще проводилась у родившихся на сроке гестации 34–36 недель

по сравнению с группой доношенных ($p < 0,001$). Несмотря на снижение потребности в традиционной ИВЛ в исследуемых группах с увеличением срока беременности, достоверных различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Обнаружена статистически значимая корреляция между сроком родоразрешения и длительностью пребывания в ОРИТН детей, рожденных женщинами с ВП. Так, с увеличением ГВ длительность нахождения в ОРИТН снижалась. У доношенных этот показатель составил менее суток ($p < 0,001$).

Достоверной взаимосвязи между развивающейся асфиксией новорожденных и ВП не зафиксировано. *

Литература

1. Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале. Методическое письмо / под ред. Е.Н. Байбариной. М., 2020.
2. Shang Q., Ma C.Y., Lv N., et al. Clinical study of cerebral palsy in 408 children with periventricular leukomalacia. *Exp. Ther. Med.* 2015; 9 (4): 1336–1344.
3. Jauniaux E., Dimitrova I., Kenyon N., et al. Impact of placenta previa with placenta accreta spectrum disorder on fetal growth. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019; 54 (5): 643–649.
4. Балашова Е.Н., Ионов О.В., Кирбгая А.Р. и др. Особенности дыхательных и сердечно-сосудистых нарушений у недоношенных детей, рожденных у матерей с вращением плаценты. *Акушерство и гинекология.* 2021; 5: 85–93.
5. Hou Y., Zhou X., Shi L., et al. Influence factors and pregnancy outcomes for pernicious placenta previa with placenta accreta. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020; 45 (9): 1074–1081.
6. Society of Gynecologic Oncology; American College of Obstetricians and Gynecologists and the Society for Maternal-Fetal Medicine; Cahill A.G., Beigi R., Heine R.P., et al. Placenta accreta spectrum. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 219 (6): B2–B16.
7. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях». Письмо Минздрава России от 26 марта 2019 г. № 15-4/и/2-2535.
8. Schlembach D., Helmer H., Henrich W., et al. Peripartum haemorrhage, diagnosis and therapy. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No.015/063, March 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018; 78 (4): 382–399.
9. Бобба П.С., Малхотра А.А., Шет К.Н. и др. Закономерности повреждения головного мозга при гипоксически-ишемической энцефалопатии доношенных новорожденных. *Нейровизуализация.* 2023; 33 (1): 79–84.

The Effect of the Anomaly of Placental Invasion on the Development of Cerebral Ischemia in Newborns

T.N. Belousova, PhD¹, G.S. Golosnaya, PhD, Prof.², I.A. Kulikov, PhD¹, D.A. Kholichev, PhD¹, T.Yu. Kirsheva¹

¹ Vidnovsky Perinatal Center

² N.N. Burdenko Voronezh State Medical University

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

The main risk factors for asphyxia include bleeding in the second and third trimesters, premature birth, presentation and detachment of the normally located placenta. These factors are often combined with an anomaly of placental invasion.

The aim is to establish the relationship between the course of the neonatal period in children with asphyxia and placenta accreta (VP) in women and to determine the optimal delivery time.

Results. *The effect of the gestational age of children born to mothers with VP on neonatal outcomes ($p < 0.001$) was confirmed. There were 125 full-term babies (52.1%), that is, those born after 37 weeks of pregnancy. The dependence of the respiratory support needs of infants born to mothers with VP on the gestation period ($p < 0.05$) was confirmed. Thus, noninvasive respiratory support was significantly more often needed in newborns with a gestation period of 34–36 weeks compared with the full-term group ($p < 0.001$). Despite the decrease in the need for traditional artificial lung ventilation in the study groups with an increase in pregnancy, no significant differences between the groups were found ($p > 0.05$).*

Conclusion. *There is a statistical significance between the time of delivery and the time spent in the intensive care unit of children born to mothers with VP. There was no significant relationship between neonatal asphyxia and placenta accreta in mothers.*

Keywords: *placenta accreta, anomaly of placental invasion, asphyxia, respiratory support, newborns, gestational age*

Афазия при типичной и атипичной (речевой) формах болезни Альцгеймера

Е.Е. Васенина, д.м.н., О.С. Левин, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Елена Евгеньевна Васенина, hel_vas@mail.ru

Для цитирования: Васенина Е.Е., Левин О.С. Афазия при типичной и атипичной (речевой) формах болезни Альцгеймера. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (7): 30–37.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-7-30-37

Болезнь Альцгеймера (БА) – одно из ведущих нейродегенеративных заболеваний и самая распространенная причина деменции. Несмотря на то что наиболее типичным проявлением БА считается нарушение памяти, расстройство речи не менее важный и специфичный симптом болезни, в значительной степени влияющий на качество жизни не только пациентов, но и их родственников. Афазия, распространенность которой при БА достигает 88%, не связана с тяжестью заболевания и может появляться на самых ранних стадиях. При одностороннем, фокальном распространении патологического процесса с преимущественным вовлечением доминантного полушария могут отмечаться атипичные формы БА с синдромом первичной прогрессирующей афазии (ППА), когда нарушения речи появляются в дебюте заболевания и могут длительно оставаться единственным его проявлением. В данном обзоре афазия рассматривается как один из симптомов классической формы БА и как симптом атипичной (речевой) формы БА по типу логопенического варианта ППА. Проанализированы механизмы развития речевой дисфункции, специфичность критериев для диагностики атипичных форм. Представлены результаты собственных наблюдений, а также возможные подходы к коррекции афазии как при БА, так и при иной нейродегенеративной патологии.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, атипичный речевой вариант, первичная прогрессирующая афазия, логопеническая афазия, мемантин

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) является самой частой причиной деменции и самым распространенным нейродегенеративным заболеванием центральной нервной системы. По данным современных эпидемиологических исследований, на долю БА приходится от 60 до 80% всех случаев деменции, что соответствует примерно 36 млн пациентов во всем мире [1].

В России практически отсутствуют данные о реальной распространенности БА. Ориентировочный показатель, рассчитанный по половозрастной структуре отечественной популяции в 2018 г., исчисляется примерно 1,3 млн пациентов [2]. Учитывая продолжающийся прирост пожилых людей в нашей стране, можно предположить, что в 2024 г. данный показатель составит 1,4–1,5 млн.

Критерии диагноза БА прежде всего ориентированы на выявление симптомов, специфичных для данной патологии [3]. Дополнительно определяются патогенетические биомаркеры (амилоид, Аβ-42, гиперфосфорилированный тау-протеин и т.д.), однако вопрос об их чувствительности и специфичности для подтверждения БА остается дискуссионным.

Приоритетной остается клиническая картина заболевания [4].

К наиболее типичным проявлениям классической БА относят амнестические расстройства, связанные с ранним двусторонним вовлечением такой стратегически важной для процессов памяти структуры, как гиппокамп [5]. В гиппокампе можно выделить две разные функциональные сети: заднюю сеть (заднюю медиальную систему), представленную связями гиппокампа с вторичными ассоциативными корковыми центрами, и переднюю сеть (переднюю височную систему), которая преимущественно сформирована проводящими путями, соединяющими гиппокамп с префронтальной корой [6].

Согласованная работа двух функциональных сетей обеспечивает процесс запоминания. Получив новую информацию от органов чувств (зрение, слух, тактильные ощущения и т.д.) посредством задней функциональной сети, гиппокамп сохраняет ее в течение 24–48 часов, выступая в роли временного депо воспоминаний. За это время информация сортируется, анализируется, сопоставляется с предыдущим опытом, маршрутизируется и посредством передней функциональной сети встраивается в автобиографическую

память [6]. Иными словами, гиппокамп обеспечивает консолидацию информации: переход от краткосрочного запоминания к долгосрочному хранению. Соответственно ключевым проявлением типичной БА, при которой первично в атрофический процесс вовлекаются медиобазальные отделы височных долей, считается дефицит текущей памяти. Пациент утрачивает способность запоминать что-то новое, может забыть о том, что делал вчера, куда ходил, кто приходил к нему. Такой пациент может по несколько раз звонить родным, так как забывает, что уже звонил, задавать одни и те же вопросы, поскольку полученные ответы в памяти не консолидируются. Интересно, что воспоминания о событиях прошлого долгое время могут оставаться сохранными и даже компенсаторно гипертрофироваться, что, вероятно, связано с упрощением поиска в отсутствие пласта актуальной на данный момент информации [7].

Исходя из традиционных представлений, по мере распространения атрофических изменений с более диффузным вовлечением височной доли в патологический процесс у пациентов формируются афазия, которая по сути является вторым наиболее облигатным симптомом заболевания [7]. Однако, несмотря на типичность речевых нарушений, причины, механизмы их развития при БА, классификация и возможности терапии остаются в центре дискуссий.

Нарушение речи как один из симптомов типичной формы болезни Альцгеймера

В отечественной литературе часто упоминается о том, что афатический дефект при БА скорее всего связан с распадом семантических аспектов языка и проявляется прежде всего грубой аномией – нарушением называния предметов. В качестве наиболее подходящего термина для обозначения этого варианта нарушения речи традиционно используются термины акустико-мнестической или оптико-мнестической афазии, а в некоторых источниках встречается понятие аномической афазии, подчеркивающее, что именно трудности с подбором соответствующих названий являются наиболее патогномичным симптомом данного речевого расстройства. Последние годы активно обсуждается вопрос о том, что афатический синдром при БА может формироваться вследствие разных причин, а аномия как наиболее облигатное проявление речевых нарушений весьма гетерогенна по механизмам своего развития [8–10]. Действительно, трудности называния могут быть обусловлены как моторными нарушениями, так и невозможностью семантической интерпретации или просто нарушением кодирования текстовой информации. Показано, что на разных стадиях течения БА аномия связана с разными уровнями поражения, хотя клинически может проявляться абсолютно идентичным речевым дефектом [11]. На примере изучения пациентов с легкой и умеренно тяжелой БА продемонстрировано, что трудности называния на начальном этапе связаны с затруднениями на фонологическом уровне, то есть исключительно с невозможностью словесно закодировать хорошо распознаваемый и осознаваемый объект (пациент знает, что это, для чего, но не может подобрать название) [12].

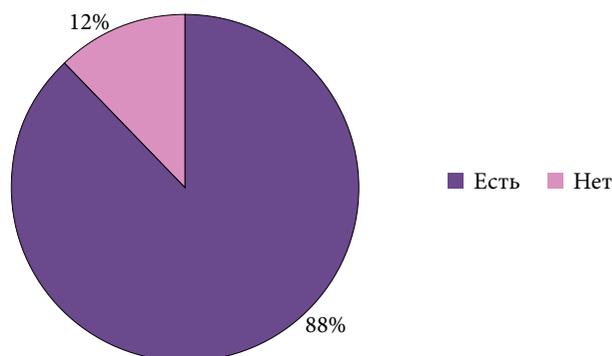


Рис. 1. Частота встречаемости нарушений речи среди пациентов с болезнью Альцгеймера

На более тяжелых стадиях ошибки называния связаны с нарушением семантических представлений об объекте: пациент не всегда понимает, что это, поэтому чаще вообще «теряет» название и даже не пытается подобрать какое-либо близкое по значению слово [13]. То есть семантические парафазии (замена слов, близких по категории) являются более облигатными для ранних стадий, а «чистая аномия» без использования замещающих слов более типична для поздних стадий [14].

Кроме того, по мере прогрессирования заболевания добавляются ошибки зрительного восприятия: пациент не воспринимает адекватно картинку (утрачивается способность зрительного распознавания), что служит еще одной причиной трудностей называния [15]. В этом случае причина не столько в нарушении речи, сколько в нарушении зрительно-пространственных функций и зрительного гнозиса, а это совершенно иной уровень поражения, причем клинически будет иметь место та же аномия.

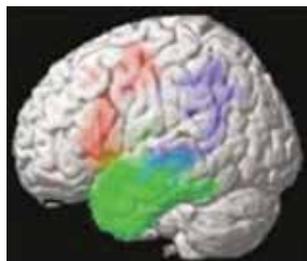
Несмотря на то что афазия часто рассматривается как симптом более развернутой стадии БА, по некоторым данным, трудности называния объектов появляются практически одновременно с нарушениями памяти, а иногда опережают их [16]. К аналогичным выводам пришли и мы в своем исследовании [17]. Проанализировав выборку из 208 пациентов с БА, мы обнаружили значимые нарушения речи у 184 (88%) пациентов (рис. 1). Однако наличие нарушений речи не коррелировало ни с возрастом пациентов, ни с возрастом дебюта болезни и ее длительностью. Сравнение по критерию Стьюдента (t-критерий) не показало достоверных различий в отношении наличия и отсутствия нарушений речи (табл. 1).

Таблица 1. Сравнение пациентов основной и контрольной групп

Параметр	БА с речевыми нарушениями, М ± σ	БА без речевых нарушений, М ± σ
Пол, муж/жен	66/119	6/18
Возраст, лет	79,7 ± 10,7	78,4 ± 11,3
Возраст дебюта, лет	72,4 ± 8,3	71,9 ± 9,1
Продолжительность, лет	6,8 ± 3,4	6,9 ± 3,7

Центр Брока и окружающая его зона, нарушение моторных аспектов речи: **аграмматическая форма ППА**

Центр Вернике и окружающая его зона – нарушение понимания речи: **семантическая деменция**



Дугообразный пучок, соединительная зона: аномическая афазия, утрата способности называния; **логопеническая форма ППА**

Рис. 2. Гетерогенность речевых центров, вовлекаемых при первичной прогрессирующей афазии

Таким образом, речевые расстройства при БА не могут рассматриваться исключительно как симптом, отражающий прогрессирование заболевания [17].

К сожалению, достаточно часто афатический дефект при БА отдельно не оценивается, а рассматривается в общем симптомокомплексе развивающейся деменции. При этом именно речь во многом определяет возможность более длительного сохранения повседневной активности. Наличие вербального общения – необходимое условие участия пациента в когнитивной реабилитации и социальной активности. Возможность адекватной коммуникации позволяет как можно дольше сохранять такие базовые навыки, как поход в магазин и поликлинику. Отсутствие нормального общения значительно увеличивает дистресс родственников, а невозможность адекватного речевого контакта часто приводит к тому, что экстренные состояния, например боль, соматическая патология, у пациента не фиксируются, поскольку он не способен сформулировать жалобы. Конечно, значение нарушений речи и для пациента, и для членов его семьи нельзя недооценивать, а меры по поддержанию и сохранению контакта с пациентом необходимо предпринимать на самых ранних стадиях течения патологического процесса.

Нарушение речи как возможный дебют атипичной формы болезни Альцгеймера (логопенический вариант первично-прогрессирующей афазии)

У ряда пациентов с альцгеймеровской патологией афазия возникает задолго до появления расстройств памяти и может долгое время оставаться единственным симптомом болезни [18]. В этом случае может быть диагностирован синдром первичной прогрессирующей афазии (ППА).

Синдром ППА, согласно критериям М. Mesulam, сформулированным в 2001 г., устанавливается при наличии трех основных критериев в отсутствие критериев, которые исключают диагноз ППА [19].

Резюмируя существующие критерии диагностики, можно констатировать, что синдром ППА выставляется при наличии изолированной афазии (вне других когнитивных симптомов), которая постепенно нарастает в течение двух лет, значимо нарушает качество жизни пациента и не объясняется никакими другими причинами, кроме нейродегенеративной патологии.

В настоящий момент выделяют три формы синдрома ППА, которые во многом определяются тем, какие речевые зоны преимущественно вовлечены в патологический процесс (рис. 2) [19, 20].

При вовлечении центра Брока и окружающих его зон, как правило, страдают моторные компоненты речевой деятельности. У пациентов появляется замедленность речи. Из-за нарушения формирования структуры слова пациенты часто путают буквы, переставляют слоги, неправильно употребляют предлоги и окончания, что приводит к появлению аграмматизмов, которые могут быть слышны и в произвольной речи, но более заметны при письме. В международной классификации этот вариант ППА называют non-fluent primary progressive aphasia (в дословном переводе «не беглая»), подчеркивая специфичное для данной формы снижение темпа и скорости речи (речь замедленная, тягучая, лишенная модуляций, со значительным ограничением используемых слов) [20]. В нашей стране широко применяется термин «аграмматическая форма», что также отражает одно из наиболее характерных и специфичных проявлений этого варианта ППА [19]. Вовлечение сенсорного центра Вернике и окружающих его зон постепенно приводит к прогрессирующему нарушению понимания речи, различных семантических категорий и смыслового значения слов. Пациенты не могут подобрать объединяющий термин для слов из единой категории (например, не могут понять, что яблоко и груша – фрукты, а трамвай и автобус – транспорт). Такие пациенты не способны определить разницу между собакой и волком, не понимают принадлежности к домашним животным и хищникам. Этот вид ППА получил название семантической деменции, что подчеркивает важную роль распада семантических аспектов языка в ее развитии [19, 20].

Третий вариант – логопеническая форма ППА (логППА) наименее специфична. Она развивается при вовлечении височно-теменного стыка и характеризуется прогрессирующими трудностями поиска и подбора слов со значительными паузами в речи, а также нарушением повторения. Скорость, темп речи и ее модуляция при логППА остаются относительно сохраненными (что отличает ее от аграмматической формы), а отсутствие значимого нарушения понимания служит важным дифференциально-диагностическим признаком, позволяющим отличить ее от семантической деменции. Формы ППА представлены на рис. 3. Развитие аграмматической формы ППА и семантической деменции в 70–80% случаев обусловлено лобно-височной дегенерацией, на долю других нозологических форм приходится небольшой процент [20]. В то же время при логопеническом варианте более чем в 75% случаев выявляется альцгеймеровская патология. Это позволяет рассматривать данную форму ППА как один из возможных атипичных вариантов БА, при котором в роли дебютного симптома выступают не нарушения памяти, а нарушения речи, способные долгое время оставаться единственным симптомом болезни [21]. Ключевой причиной

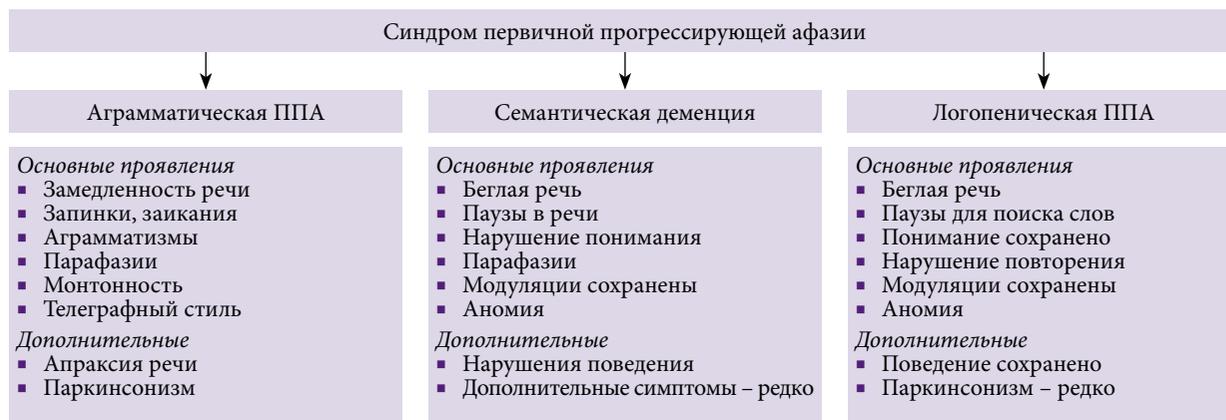


Рис. 3. Основные клинические проявления различных форм синдрома первичной прогрессирующей афазии

Таблица 2. Критерии диагностики синдрома первичной прогрессирующей афазии

Основные критерии диагностики	
1	Наиболее значимое клиническое проявление – речевые нарушения
2	Вербальные нарушения наиболее значимо влияют на повседневную активность
3	Афазия – наиболее значимый клинический симптом как в дебюте заболевания, так и на начальных стадиях течения болезни (около двух лет)
Критерии, исключающие диагноз	
1	Паттерн речевых нарушений больше согласуется с иными заболеваниями нервной системы или с возможным действием лекарственных препаратов
2	Особенности речевых нарушений больше согласуются с психиатрическими нарушениями
3	Одно из ведущих проявлений – нарушение эпизодической, зрительной памяти либо нарушение зрительно-пространственных функций
4	Значимые, исходные поведенческие нарушения

развития подобного речевого варианта БА является распространение патологического процесса не диффузно, а асимметрично, с развитием односторонней атрофии преимущественно в доминантном полушарии [17].

Большинство когнитивных функций у человека задублировано в левой и правой гемисферах. Чтобы сформировались значимые нарушения памяти, необходимо вовлечение как правого, так и левого гиппокампа. Единственный асимметрично представленный в головном мозге когнитивный домен – речь. Речевая функция связана с эволюционно более молодым доминантным полушарием, поэтому нарушение речи может быть отражением очагового поражения, чего нельзя сказать о других когнитивных функциях. При нейродегенеративной патологии атрофический процесс может начинаться фокально, сначала затрагивая только одну гемисферу. В случае первичного вовлечения недоминантного полушария, пока процесс не распространится диффузно, симптоматика практически отсутствует. Если фокальный дегенеративный процесс затрагивает преимущественно доминантную гемисферу,

развиваются изолированные расстройства речевой функции вне нарушения других когнитивных функций, что и составляет основу развития синдрома ППА. Подобное течение патологического процесса наблюдается при лобно-височной деменции и приводит к формированию аграмматической формы ППА и семантической деменции, а также при БА, чем объясняется развитие ее атипичного речевого варианта по типу логППА [17, 21, 22].

Критерии логППА, сформулированные в 2009 г. M.L. Gorno-Tempini и соавт., представлены в табл. 3 [23]. Ключевыми симптомами логППА являются нарушения в виде поиска слов, называний и повторений [19].

Следует отметить, что трудности подбора слов, равно как и трудности названия (аномия), характерны почти для всех видов афазии, что не позволяет рассматривать их как специфичный для логППА симптом [19].

Несмотря на существующие критерии, диагноз логопенической формы базируется скорее на исключении других более специфичных вариантов ППА – отсутствие аграмматизмов и нарушений беглости речи

Таблица 3. Существующие критерии диагностики логопенической первичной прогрессирующей афазии [23]

«Клинически вероятный» диагноз логопенической формы ППА (два ключевых + три основных признака)	
<i>Ключевые признаки</i>	
1	Нарушение в виде поиска слов как в спонтанной речи, так и в назывании предметов
2	Нарушение повторения слов и предложений
Основные признаки клинического диагноза	
1	Речевые (фонематические) ошибки в спонтанной речи и назывании
2	Сохранность понимания отдельных слов и значений предметов
3	Сохранность речевой продукции
4	Отсутствии значимых аграмматизмов
Нейровизуализационные критерии для подтверждения диагноза (1 из 2)	
1	Атрофия задних отделов лобной и теменной доли преимущественно левого полушария по данным МРТ головного мозга
2	Гиперперфузия по данным SPECT или ПЭТ в задних отделах лобной и теменной доли левого полушария

(типично для аграмматической ППА) и сохранность понимания (позволяет исключить семантическую деменцию), чем на наличии каких-либо характерных особенностей [19].

Самым необычным и специфичным симптомом логППА является нарушение повторения: пациенты испытывают сложности воспроизведения только что представленной им речевой информации, причем это касается как фраз, так и последовательностей слов и цифр, отдельных слогов и даже букв [24].

Одна из ключевых теорий формирования логППА сводится к нарушению фонологической петли – механизма, участвующего в краткосрочном восприятии и запоминании вербальной информации. Работа фонологической петли в норме подчиняется нескольким ключевым законам: последовательности из разных букв и слогов запоминаются и повторяются лучше, чем одинаковые. Это связано с эффектом обновления информации: при предъявлении последовательности из разных по звучанию букв (например, Д – М – К) каждая из них воспринимается как новая и за счет процессов обновления и переключения запоминается лучше, чем последовательность близких по звучанию (например, Б – Д – П), при которых различий для переключения внимания недостаточно. Схожим механизмом объясняется и то, что короткие слова повторяются лучше, чем длинные. При повторении сложных слов время хранения информации превышает две-три секунды, что и вызывает некоторые сложности в их воспроизведении [17, 19]. Иными словами, фонологическая петля не связана непосредственно с функцией речи, а представляет собой рабочую память, которая является неотъемлемой частью любого когнитивного, в том числе речевого, процесса.

Можно ли расценивать логППА как вариант афазии? Правомерно ли рассматривать дефект фонологической петли как вариант первичного речевого расстройства? На эти вопросы пока нет ответов [25].

Согласно обзору речевых нарушений при нейродегенеративных заболеваниях (2018), логППА характеризуется нарушением в большом количестве тестов, выходящих за пределы нарушенного повторения.

Это очевидный и ожидаемый итог, если допустить, что рабочая память – начальный этап любого когнитивного процесса [26].

Вероятно, первичный дефект внимания при логППА находит отражение в наиболее ослабленных функциях. Атрофия в области височно-теменного стыка при БА делает уязвимой именно речевую функцию: возникают трудности с поиском и подбором слов, построением предложений. Как следствие – большие паузы в произвольной речи [27]. Нарушается автоматизированный контроль высказывания: в голове фраза формируется правильно, но в процессе проговаривания теряется обратный контроль ее построения (нарушается обратная фонологическая петля). Этим обусловлены трудности подбора необходимого слова, запинки и паузы. Но поскольку причина – не само расстройство речи, а дефицит внимания и рабочей памяти, возникает закономерный вопрос, насколько логППА специфична для БА [28].

В 2015 г. группой австралийских ученых было выдвинуто предположение, что логППА представляет собой гетерогенную группу состояний с различным клиническим профилем нарушений, а также переменными анатомическими зонами [29]. В 2017 г. была опубликована еще одна работа, посвященная гетерогенности логППА и недостаточной чувствительности и специфичности существующих критериев диагностики [30]. На примере 34 пациентов с подтвержденной ППА авторы сопоставили клинический фенотип первичной афазии с патоморфологическими данными и обнаружили гетерогенность как по особенностям речевых расстройств, так и по разнородным данным аутопсии. Было установлено, что только у части пациентов логППА связана с альцгеймеровскими изменениями.

В своей работе нам также удалось выделить различные клинические варианты логППА и связать их с особенностями нейровизуализационных данных [17]. Оказалось, что паттерн атрофии, типичный для БА, был связан только с тем вариантом логППА, при котором наряду с трудностями повторения и паузами в речи имела место явная аномия (логопеническая+) (рис. 4).

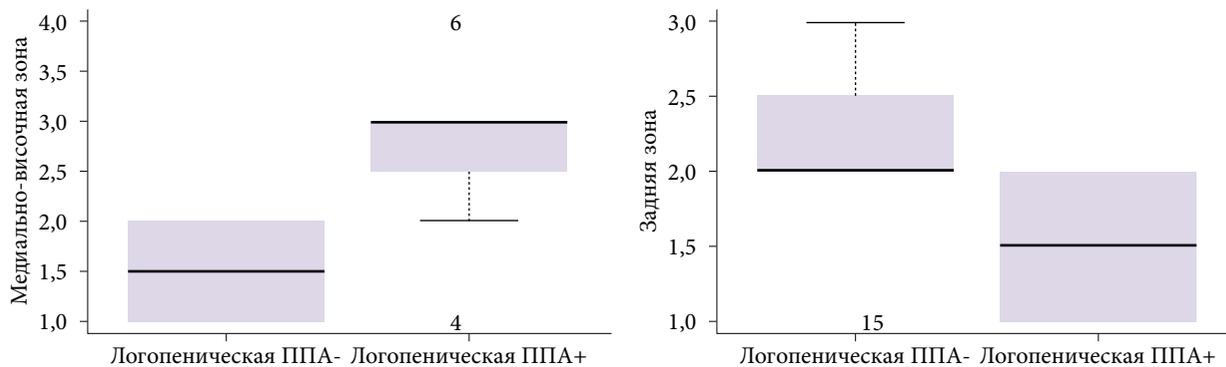


Рис. 4. Особенности корковой атрофии у пациентов с логопедической ППА+ (с аномией) и логопедической ППА- (без аномии)

Согласно имеющимся данным, предположить, что у пациента с ППА имеет место дебют альцгеймеровской патологии, можно, если:

- 1) пациент удовлетворяет критериям ППА;
- 2) у него нет явной замедленности речи, аграмматизмов, а также нарушения понимания (что позволяет исключить аграмматическую форму и семантическую деменцию);
- 3) имеются трудности подбора слов, длинные паузы в речи;
- 4) выявлена явная аномия.

В пользу БА будет также свидетельствовать характерная атрофия медиобазальных отделов височной доли с вовлечением гиппокампа. Правда, в этом случае она будет грубо асимметрична, вовлеченным окажется только доминантное (чаще левое) полушарие.

Возможности коррекции нарушений речи как при типичном, так и при атипичном варианте болезни Альцгеймера

Как уже отмечалось, нарушения речи, определяющие возможность коммуникации, социализации и значительно влияющие на качество жизни, представляют огромную проблему как для самого пациента, так и для окружающих его людей.

Ограничение общения само по себе может быть фактором риска дальнейшего когнитивного снижения, а также формирования расстройств аффективного спектра и поведенческих симптомов. Поэтому снижение выраженности речевых нарушений – самостоятельная клиническая задача, которая может влиять на выбор базисной терапии и определять необходимость дополнительной симптоматической коррекции. Работ, в которых оценивали эффективность медикаментозных и немедикаментозных подходов к коррекции речевых нарушений у пациентов с нейродегенеративной патологией, немного. В нашей стране практически отсутствуют методы логопедической коррекции у пациентов как с первичными, так и с вторичными расстройствами речи в рамках дегенеративных заболеваний. Адаптировать зарубежный опыт невозможно в силу языковых особенностей. Положительные эффекты транскраниальной магнитной стимуляции, зафиксированные в некоторых ис-

следованиях, пока не нашли окончательного подтверждения, а отечественного опыта практически нет [31, 32].

Из медикаментозной терапии наиболее изучены подходы к ведению пациентов с ППА. Однако лекарственных препаратов, продемонстрировавших какую-либо эффективность, немного. Из средств симптоматического ряда с доказанной эффективностью у пациентов с первичными афазиями характеризуются антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, а также серотонина и норадреналина. Механизм их действия не до конца понятен. Предполагается, что они уменьшают выраженность поведенческих нарушений, снижают тревогу, тесно коррелирующую с речевыми нарушениями [33–35]. При выборе антидепрессанта важно учитывать два момента: препарат должен характеризоваться минимальной холинолитической активностью (назначение трициклических антидепрессантов не рекомендуется), а также хорошим противотревожным эффектом. Препаратами выбора в этом случае могут быть сбалансированные сертралин, циталопрам, венлафаксин или флувоксамин (при явном возбуждении пациента). В качестве основного направления терапии при речевых нарушениях в рамках нейродегенеративной патологии можно рекомендовать модулятор глутаматных рецепторов NMDA-типа мемантин.

Мемантин не только средство базисного ряда в терапии деменции (альцгеймеровской, сосудистой и др.) [36–38], это практически единственный препарат, обладающий убедительной доказательной базой в аспекте улучшения функции речи у пациентов с нейродегенеративной патологией.

По данным систематизированного обзора четырех крупных плацебо-контролируемых исследований с участием 801 пациента с умеренной и умеренно тяжелой БА, на фоне применения мемантина значительно снижается выраженность речевых нарушений даже у пациентов с тяжелой деменцией [39].

Положительное влияние мемантина на речь зафиксировано и при нарушениях речи в рамках ППА. В исследовании N.A. Johnson и соавт. на фоне приема мемантина в отличие от плацебо у пациентов с ППА снижался общий коэффициент выраженности

афазии [40]. Положительные результаты лечения отмечались при логопенической и аграмматической формах ППА [41].

Улучшение метаболизма лобно-височных отделов (ключевых речевых зон) у пациентов, получающих 20 мг мемантина, служит дополнительным показателем его эффективности [42].

Кроме того, перспективность применения мемантина при нарушениях речи в рамках нейродегенеративной патологии подчеркивает и тот факт, что в плацебо-контролируемых исследованиях показано

достоверное улучшение речевых функций у пациентов с постинсультной афазией, особенно когда медикаментозная терапия сочеталась с логопедическими занятиями [43, 44].

Высокий профиль безопасности и хорошая переносимость мемантина, а также эффективность в коррекции речевых расстройств различного генеза при деменции позволяют рекомендовать его для лечения нарушения речи при типичной и атипичной формах БА, а также нарушении речи в рамках иной нейродегенеративной патологии. *

Литература

1. Bondi M.W., Edmonds E.C., Salmon D.P. Alzheimer's disease: past, present, and future. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2017; 23 (9–10): 818–831.
2. Васенина Е.Е., Левин О.С., Сонин А.Г. Современные тенденции в эпидемиологии деменции и ведении пациентов с когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 117 (6 2): 87–95.
3. Scheltens P., de Strooper B., Kivipelto M., et al. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2021; 397 (10284): 1577–1590.
4. Graff-Radford J., Yong K.X.X., Apostolova L.G., et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. *Lancet Neurol.* 2021; 20 (3): 222–234.
5. Васенина Е.Е., Верюгина Н.И., Левин О.С. Возможности комбинированной терапии болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022; 122 (11–2): 45–50.
6. Dalton M.A., D'Souza A., Lv J., Calamante F. New insights into anatomical connectivity along the anterior-posterior axis of the human hippocampus using in vivo quantitative fibre tracking. *Elife.* 2022; 11: e76143.
7. Васенина Е.Е., Левин О.С. Особенности клинической картины и лечения умеренной и тяжелой болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015; 115 (6–2): 17–25.
8. Cera M.L., Ortiz K.Z., Bertolucci P.H., Minett T.S. Speech and orofacial apraxias in Alzheimer's disease. *Int. Psychogeriatr.* 2013; 25 (10): 1679–1685.
9. König A., Satt A., Sorin A., et al. Automatic speech analysis for the assessment of patients with predementia and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement. (Amst.).* 2015; 1 (1): 112–124.
10. Rogalski E.J., Sridhar J., Martersteck A., et al. Clinical and cortical decline in the aphasic variant of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2019; 15 (4): 543–552.
11. Kirova A.M., Bays R.B., Lagalwar S. Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 748212.
12. Sztatloczki G., Hoffmann I., Vincze V., et al. Speaking in Alzheimer's disease, is that an early sign? Importance of changes in language abilities in Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* 2015; 7: 195.
13. Weller J., Budson A., Weller J. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res.* 2018; 7: F1000 Faculty Rev-1161.
14. Gollan T.H., Stasenko A., Li C., Salmon D.P. Bilingual language intrusions and other speech errors in Alzheimer's disease. *Brain Cogn.* 2017; 118: 27–44.
15. Suárez-González A., Crutch S.J., Franco-Macías E., Gil-Néciga E. Neuropsychiatric symptoms in posterior cortical atrophy and Alzheimer disease. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2016; 29 (2): 65–71.
16. Shakespeare T.J., Kaski D., Yong K.X., et al. Abnormalities of fixation, saccade and pursuit in posterior cortical atrophy. *Brain.* 2015; 138 (Pt 7): 1976–1991.
17. Васенина Е.Е. Нарушение речи у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями: методология выявления, синдромальная структура и прогностическая значимость: специальность 14.01.11 «Нервные болезни»: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2021.
18. Borges M.K., Lopes T.N., Biella M.M., et al. Early-Onset Alzheimer Disease (EOAD) with aphasia: a case report. *Front. Psychiatry.* 2018; 9: 469.
19. Васенина Е.Е., Левин О.С. Первичные прогрессирующие афазии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014; 114 (6–2): 3–12.
20. Bekkhus-Wetterberg P., Brækhus A., Müller E.G., et al. Primary progressive aphasia. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2022; 142 (17).
21. Conca F., Esposito V., Giusto G., et al. Characterization of the logopenic variant of primary progressive aphasia: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res. Rev.* 2022; 82: 101760.
22. Miller Z.A., Spina S., Pakvasa M., et al. Cortical developmental abnormalities in logopenic variant primary progressive aphasia with dyslexia. *Brain Commun.* 2019; 1 (1): fcz027.
23. Marshall C.R., Hardy C.J.D., Volkmer A., et al. Primary progressive aphasia: a clinical approach. *J. Neurol.* 2018; 265 (6): 1474–1490.
24. Mesulam M.M. Primary progressive aphasia and the left hemisphere language network. *Dement. Neurocogn. Disord.* 2016; 15 (4): 93–102.

25. Magnin E., Teichmann M., Martinaud O., et al. Specificities of the logopenic variant of primary progressive aphasia. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2015; 171 (1): 16–30.
26. Grossman M. Linguistic aspects of primary progressive aphasia. *Annu. Rev. Linguist.* 2018; 4: 377–403.
27. Beales A., Whitworth A., Cartwright J., et al. Determining stability in connected speech in primary progressive aphasia and Alzheimer's disease. *Int. J. Speech Lang. Pathol.* 2018; 20 (3): 361–370.
28. Hardy C.J.D., Marshall C.R., Bond R.L., et al. Retained capacity for perceptual learning of degraded speech in primary progressive aphasia and Alzheimer's disease. *Alzheimers Res. Ther.* 2018; 10 (1): 70.
29. Leyton C.E., Hodges J.R., McLean C.A., et al. Is the logopenic-variant of primary progressive aphasia a unitary disorder? *Cortex*. 2015; 67: 122–133.
30. Granadillo E., Paholpak P., Mendez M.F., Teng E. Visual ratings of medial temporal lobe atrophy correlate with CSF tau indices in clinical variants of early-onset Alzheimer disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2017; 44 (1–2): 45–54.
31. Nissim N.R., Moberg P.J., Hamilton R.H. Efficacy of noninvasive brain stimulation (tDCS or TMS) paired with language therapy in the treatment of primary progressive aphasia: an exploratory meta-analysis. *Brain Sci.* 2020; 10 (9): 597.
32. Sheppard S.M., Goldberg E.B., Sebastian R.W. et al. Transcranial direct current stimulation paired with verb network strengthening treatment improves verb naming in primary progressive aphasia: a case series. *Am. J. Speech Lang. Pathol.* 2022; 31 (4): 1736–1754.
33. Suárez-González A., Savage S.A., Bier N., et al. Semantic variant primary progressive aphasia: practical recommendations for treatment from 20 years of behavioural research. *Brain Sci.* 2021; 11 (12): 1552.
34. Buoli M., Serati M., Caldiroli A., et al. Pharmacological management of psychiatric symptoms in frontotemporal dementia: a systematic review. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2017; 30 (3): 162–169.
35. Logroscino G., Imbimbo B.P., Lozupone M., et al. Promising therapies for the treatment of frontotemporal dementia clinical phenotypes: from symptomatic to disease-modifying drugs. *Expert Opin. Pharmacother.* 2019; 20 (9): 1091–1107.
36. Kishi T., Matsunaga S., Oya K., et al. Memantine for Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J. Alzheimers Dis.* 2017; 60 (2): 401–425.
37. McShane R., Westby M.J., Roberts E., et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 3(3): CD003154.
38. Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021; 121 (10–3): 6–137.
39. Ferris S., Ihl R., Robert P., et al. Treatment effects of Memantine on language in moderate to severe Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Dement.* 2009; 5 (5): 369–374.
40. Johnson N.A., Rademaker A., Weintraub S., et al. Pilot trial of memantine in primary progressive aphasia. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2010; 24 (3): 308.
41. Boxer A.L., Lipton A.M., Womack K., et al. An open-label study of memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2009; 23 (3): 211–217.
42. Chow T.W., Fam D., Graff-Guerrero A., et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in semantic dementia after 6 months of memantine: an open-label pilot study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2013; 28 (3): 319–325.
43. Barbancho M.A., Berthier M.L., Navas-Sánchez P., et al. Bilateral brain reorganization with memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic post-stroke aphasia: an ERP study. *Brain Lang.* 2015; 145–146: 1–10.
44. Berthier M.L., Green C., Lara J.P., et al. Memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic poststroke aphasia. *Ann. Neurol.* 2009; 65 (5): 577–585.

Aphasia As a Core Symptom of Classical and Atypical Variants of Alzheimer's Disease

E.E. Vasenina, PhD, O.S. Levin, PhD, Prof.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Elena E. Vasenina, hel_vas@mail.ru

Alzheimer's disease (AD) is one of the leading neurodegenerative diseases and the most common cause of dementia. Despite the fact that memory impairment is considered the most typical manifestation of AD, speech disorder is an equally important and specific symptom of the disease which significantly affects the quality of life of both patients and their relatives. According to our data, the prevalence of aphasia in AD reaches 88%, is not related to the severity of the disease and can appear in the earliest stages. In cases of unilateral, focal spread of the pathological process with the predominant involvement of the dominant hemisphere, atypical forms of AD with primary progressive aphasia (PPA) syndrome may emerge; the speech disorders manifest at the onset of the disease and may be its only manifestation for a long time. In this review, aphasia is considered both as one of the symptoms of the classical form of AD, and as a symptom of the atypical (language) form of AD of the logopenic PPA variant type. Modern ideas regarding the mechanisms of speech dysfunction development, the specificity of criteria for the diagnosis of atypical forms are discussed, data from our own observations are presented, as well as possible approaches to the correction of aphasia in both AD and other neurodegenerative pathology are discussed in this paper.

Keywords: Alzheimer's disease, atypical language variant, primary progressive aphasia, logopenic aphasia, memantine

Стресс, тревога и когнитивные расстройства

Е.Е. Васенина, д.м.н.

Адрес для переписки: Елена Евгеньевна Васенина, hel_vas@mail.ru

Для цитирования: Васенина Е.Е. Стресс, тревога и когнитивные расстройства. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (7): 38–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-7-38-46

Когнитивные симптомы достаточно типичны для различных аффективных нарушений и даже включены в их диагностические критерии. Последние годы и депрессия, и тревога активно обсуждаются как значимые факторы, определяющие более высокие риски дальнейшего развития деменции. Взаимное влияние тревожных и когнитивных нарушений многослойно и разнообразно, но можно выделить три ключевых варианта их взаимодействия. Во-первых, тревога может быть источником и непосредственной причиной когнитивной дисфункции. Во-вторых, тревога может служить фактором риска последующего развития когнитивных расстройств и деменции. И наконец, в-третьих, тревожные расстройства могут быть первым симптомом уже начинающегося когнитивного снижения и деменции. В рамках данного обзора проанализированы различные механизмы формирования расстройств тревожного спектра, а также причины тесной связи тревоги с когнитивными расстройствами.

Ключевые слова: тревога, тревожные расстройства, когнитивные нарушения, деменция, нарушение сна, антидепрессанты, венлафаксин

От физиологического стрессового ответа к патологической тревоге: три ключевые теории развития расстройств тревожного спектра

Чтобы понять, какими путями тревога приводит к расстройствам когнитивной сферы, нужно вспомнить ключевые патофизиологические механизмы развития расстройств тревожного спектра.

Для патологической тревоги характерно нарушение формирования адекватной связи «опасность – страх», когда наблюдается несоответствие между степенью реальной угрозы и физиологическим ответом организма [1]. В норме в ответ на сигнал опасности активируется миндалина (ключевой центр страха), которая посредством афферентов получает информацию из соответствующих ассоциативных корковых центров [2]. Благодаря исходящим проводящим путям к центрам вегетативной нервной системы – гипоталамусу, островковой доле и другим структурам миндалина запускает базовую стрессовую реакцию по принципу «драться или убежать». В результате активируются сердечно-сосудистая система, различные катаболические процессы, иммунные реакции, что обеспечивает готовность к максимально быстрому физическому ответу, который позволит либо противостоять возникшей опасности, либо в случае неравности угрозе спастись бегством [3].

У животных подобная физиологическая реакция вполне обоснованна: возникая в условиях реальной физической опасности, она позволяет максимально использовать все

ресурсы организма, что и обеспечивает выживание в ситуациях, несущих в себе потенциальную угрозу для жизни. Что касается человека, достаточно часто быстрый рефлекторный ответ у него запускается тогда, когда потребности в этом нет. Большинство стрессовых факторов в современном мире не связано с реальной угрозой для жизни. Соответственно в стрессовой реакции, мобилизующей все ресурсы для обеспечения в первую очередь физического ответа, нет необходимости. Более того, она может способствовать развитию серьезных заболеваний и осложнений [3]. Рефлекторные стрессовые реакции человека не являются адаптивными, поэтому он приобрел возможность контролировать и регулировать свои эмоции и поведение. Осознанный контроль стал возможен за счет активного развития неокортекса и формирования двусторонних связей между эволюционно более древними структурами лимбической системы и префронтальной корой (ПФК) [2, 4]. При первичном столкновении с любой новой стрессовой ситуацией, в условиях неизвестности и невозможности просчитать степень риска миндалина превентивно запускает стрессовый ответ, чтобы быть готовой к быстрым реакциям при возникновении какой-либо угрозы. Поведение человека в этот момент, его эмоциональные реакции скорее рефлекторны и нередко, к сожалению, абсолютно дезадаптивны [1]. В дальнейшем неокортекс анализирует пережитый эпизод: оценивает реальность угрозы, риски его повторения, адекватность поведения и эмоций человека,

составляет эту ситуацию с предыдущим опытом [5]. В итоге вырабатывается оптимальная модель поведения, которую человек впоследствии сможет использовать при возникновении похожих эпизодов, что позволяет лучше адаптироваться к ситуации, адекватнее на нее отреагировать и избежать стрессовых реакций. Чем лучше ПФК сможет оценить степень реальной опасности, тем адаптивнее будут эмоциональные реакции, поведение человека и выше его стрессоустойчивость (рис. 1) [1].

Базовые представления об опасности закладываются с детства: по мере ознакомления со страхом у человека формируются функциональные связи между нижележащими структурами лимбической системы и неокортексом (в первую очередь ПФК), которые и обеспечивают дифференцированное восприятие степени угрозы и адекватность последующего ответа [6]. Действительно, методы как структурной, так и функциональной нейровизуализации демонстрируют, что адекватность формирования и развития крючковидного пучка (проводящих путей между лимбическим мозгом и корой) напрямую коррелирует с риском развития аффективных расстройств в поздние годы [7]. По сути ПФК может подавлять рефлекторные реакции, играя роль тормозного контроля [1]. Если механизм не работает, создаются условия для растормаживания миндалины, постоянной генерации стрессового ответа и развития патологической тревоги. Неадекватность когнитивной оценки и управления эмоциями обсуждается как один из основных механизмов развития тревожных расстройств. Неадекватность детского опыта, множество стрессовых факторов, а также нарушение сна (именно ночью происходит обработка и переоценка пережитого эмоционального опыта) рассматриваются в качестве основных причин, способных приводить к развитию подобного сценария [1]. Однако нарушение взаимодействия между корой и миндалиной носит двойственный характер. Несмотря на то что недостаток когнитивной оценки и регуляции обсуждается в качестве приоритетной теории развития патологической тревоги, исследования с использованием функциональной нейровизуализации указывают и на обратную ситуацию: к развитию аффективных нарушений может приводить не ограничение влияний со стороны корковых отделов лобной доли, а, наоборот, их чрезмерная активация [1].

Наряду с анализом и когнитивным подавлением чрезмерного стрессового ответа одной из функций ПФК является прогнозирование опасности [8]. Это позволяет в ряде случаев избежать угрозы либо в условиях неизбежности заранее подготовиться к встрече с ней [8, 9]. Например, у человека, который возвращается домой в темное время суток, запускается фоновый стрессовый ответ: организм заранее приходит в состояние повышенной готовности, расценивая ситуацию как потенциально опасную, поскольку предыдущий опыт подсказывает, что риск возникновения непредвиденных опасных событий ночью выше. Отмечаются все классические признаки симпатикотонии: увеличивается частота сердечных сокращений (ЧСС), повышается артериальное давление (АД), учащается дыхание и т.д. Эта превентивная готовность позволяет активировать ресурсы, быть более внимательным и настороженным и соответственно при необходимости обеспечивает более быструю реакцию.

Как уже отмечалось, в условиях неопределенности, когда когнитивные центры не могут реально оценить степень возможной угрозы, стрессовый ответ срабатывает автоматически, поскольку выживание является базовой приоритетной задачей [8, 9]. К этому предрасполагают и особенности личности, а также детский опыт: люди с исходно «катастрофическим» типом мышления всегда пытаются просчитать ситуацию и готовиться к худшему. Попадая в условия неопределенности, когда реально спрогнозировать дальнейший сценарий не представляется возможным, они пребывают в состоянии постоянной превентивной готовности, что и закладывает основу развития расстройств тревожного спектра. Таким образом, гипервозбудимость ПФК с вторичной сенсibilизацией миндалины и постоянной фоновой поддержкой стрессового ответа является вторым потенциальным механизмом развития патологической тревоги [1].

Особый патофизиологический сценарий имеет развитие посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), распространенность которого в нашей стране последние несколько лет значительно увеличилась, тенденция к росту сохраняется. Как правило, ПТСР развивается после острой стрессовой ситуации (психологической травмы), связанной с реальной угрозой для жизни

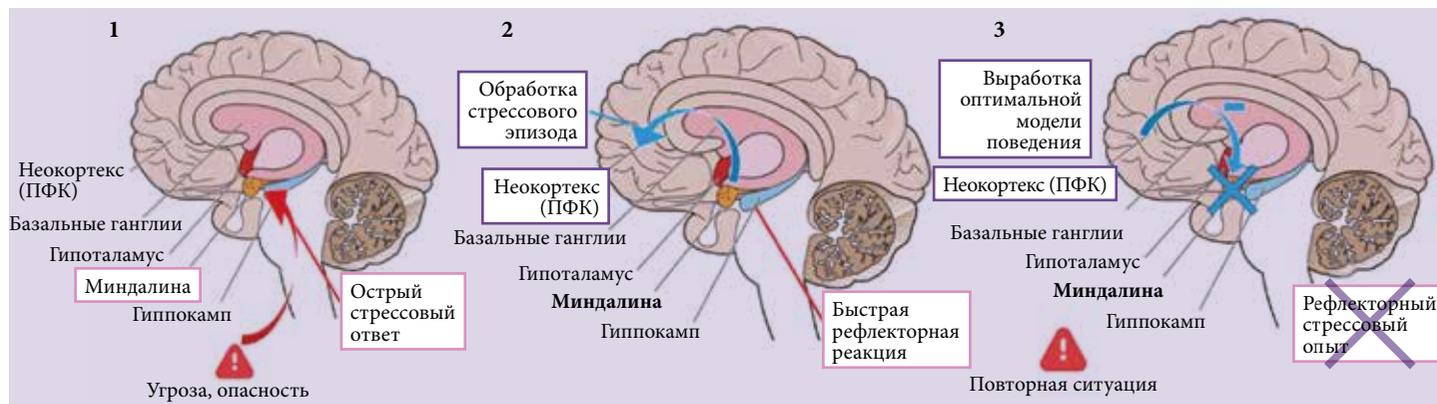


Рис. 1. Возможности когнитивной регуляции пережитого эмоционального опыта и стрессовых реакций

человека [10]. При дальнейшей когнитивной оценке подобный опыт расценивается как чрезвычайно опасный, которого всеми возможными способами и средствами необходимо избежать в дальнейшем [1]. В итоге запоминаются все мельчайшие детали пережитого травмирующего эпизода. Это помогает при возникновении риска развития аналогичной ситуации максимально быстро активировать стрессовый ответ и по возможности избежать повторения ситуации (рис. 2).

К сожалению, в дальнейшем это приводит к тому, что любой нюанс или деталь, пусть даже отдаленно связанные с пережитой психологической травмой (запах, звук, какой-то зрительный образ), будут превентивно запустить физическую готовность и рефлекторный ответ, что по сути является третьей ключевой теорией развития тревожных расстройств [10, 11]. В результате человек постоянно пребывает в состоянии стрессовой реакции, его поведение скорее определяется неосознанными рефлекторными действиями и поступками, направленными на выживание, что может приводить к тяжелым, зачастую трагическим последствиям.

Так или иначе, при любом механизме и сценарии развития тревожных расстройств происходит растормаживание миндалины и сцепленного с ней стрессового ответа, что и приводит к развитию когнитивной дисфункции.

Тревога как непосредственный источник когнитивной дисфункции

Даже однократный стрессовый ответ инициирует целый каскад катаболических реакций, обеспечивающих его поддержку: выброс инсулина, приток глюкозы к тканям, увеличение ЧСС и АД для поддержания адекватной перфузии и оксигенации, что делает его крайне энергозатратным [3]. В условиях постоянной активации миндалины и сцепленных с ней центров вегетативной регуляции пациент с тревожными расстройствами находится в состоянии стойкой симпатикотонии, что приводит к доминированию катаболических процессов и постепенному истощению организма [12]. Не случайно длительная стрессовая ситуация, тревога и депрессия неразрывно связаны с таким клиническим синдромом, как астения. Термин «астения» (греч. *centsqsneia*, *a* – лишение, без; *esthenos* – бодрость, сила) буквально означает «бессилие, отсутствие бодрости». По сути астенический синдром

является неким сигнальным механизмом, свидетельствующим об истощении энергетических ресурсов, поэтому может развиваться при чрезмерной нагрузке, после перенесенных тяжелых соматических заболеваний, а также стать закономерным следствием длительного стрессового ответа [13]. Безусловно, наиболее значимо у пациентов с астеническим синдромом будут страдать функции и процессы, которые для своей реализации требуют наибольших энергетических затрат. Для современного человека реализация когнитивной деятельности является наиболее энергозатратной сферой. Соответственно у многих людей астения будет проявляться не столько физической, сколько когнитивной истощаемостью, дефицитом внимания, снижением работоспособности, продуктивности и неспособностью реализовывать привычную когнитивную нагрузку [12]. Таким образом, первой причиной развития когнитивных нарушений у пациентов с тревожными расстройствами считается астенический синдром.

Нарушение восприятия и первичного запоминания информации может быть связано с функциональным выключением гиппокампа – второй ключевой структуры лимбической системы. В условиях стрессовой ситуации и тревоги познавательные процессы переключаются на восприятие исключительно угрожающих стимулов, что затрудняет освоение любой нейтральной и позитивной информации и служит еще одним источником когнитивных проблем [14, 15]. Дело в том, что эволюционно гиппокамп – структура, отвечающая за такие потребности живого существа, как добыча пропитания, размножение, поиск крова. Реализация этих потребностей была возможна только, когда организм считал, что его жизни ничего не угрожает и никакой опасности нет [3]. Достигается это за счет изменения активности так называемого шифта между лимбическими структурами, который регулируется через рецепторы к глюкокортикоидам (ГКС) [16, 17]. Соответственно в условиях выброса адреналина и кортизола происходит функциональная деактивация гиппокампа в пользу активности миндалевидного тела. С одной стороны, это один из механизмов выживания – организм становится более настороженным к любым угрозам, что позволяет обеспечивать более быстрые рефлекторные реакции, а с другой – приводит к подавлению восприятия любой

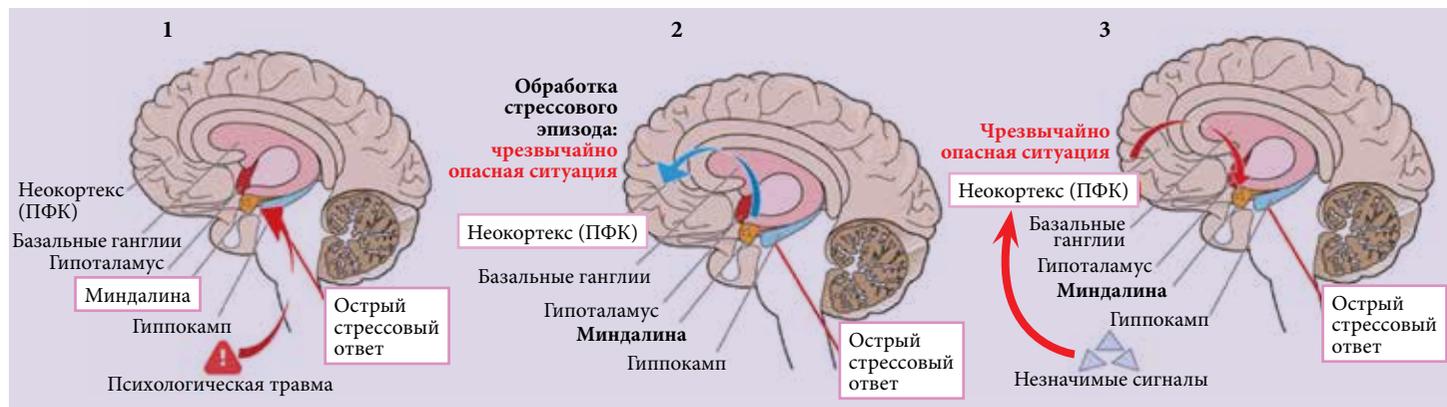


Рис. 2. Механизм формирования посттравматического стрессового расстройства



другой информации, не несущей угрозы, ограничениям нейтрального когнитивного функционирования и нарушении процессов запоминания [18]. Нередко именно жалобы на когнитивную несостоятельность – рассеянность, забывчивость, невозможность сконцентрироваться на новых задачах, что-то запомнить приводят пациентов с тревожным расстройством к врачу. Сама тревога редко фигурирует в качестве ключевого симптома, поскольку в современном мире она считается нормой и элементом критического адекватного восприятия действительности. Третьей причиной нарушения когнитивных функций у пациентов с тревожными расстройствами является нарушение сна. У 80% пациентов с аффективными нарушениями выявляются значимые расстройства сна, которые могут предшествовать развитию тревоги и депрессии, выступая одним из ключевых факторов риска, а могут развиваться уже по мере появления расстройств тревожно-депрессивного спектра, значительно влияя на качество жизни и определяя высокие риски их хронизации [19]. Представленный выше механизм когнитивной оценки и обработки стрессовых ситуаций и пережитых эмоций реализуется именно во время ночного сна: днем более активно работают системы восприятия, что важно для обеспечения выживания, а ночью, в момент снижения активности, мозг осмысливает пережитый опыт и программирует наиболее оптимальные модели поведения для таких ситуаций [20]. Вполне закономерно, что при недостаточном количестве сна или его качественной неполноценности данный процесс нарушается. Этим обусловлено значимое негативное влияние диссомнических расстройств как на развитие, так и на прогрессирование аффективных нарушений. Кроме того, ночной сон является неотъемлемой частью полноценной когнитивной деятельности. В фазе медленного сна происходит консолидация информации: реактивация краткосрочных воспоминаний и встраивание их на долгосрочное хранение, что служит основой процессов запоминания [18]. Кроме того, как и с эмоциями, мозг анализирует полученную информацию, сопоставляет ее с предыдущим опытом, ищет оптимальные решения, что также является важной частью регуляции поведения человека [21]. В условиях ограничения ночного сна закономерно нарушается процесс запоминания, снижается способность принимать взвешенные адекватные решения, поведение человека становится дезадаптивным и не всегда оптимально для текущей ситуации.

Таким образом, к формированию когнитивной дисфункции у пациентов с тревожными расстройствами обычно приводят астенический синдром, функциональная деактивация гиппокампа при переключении активности в пользу миндалины, а также сопутствующее нарушение сна.

Тревога как фактор риска отсроченных когнитивных проблем

С учетом значимого влияния тревожных расстройств на когнитивные функции можно предположить, что наличие аффективных нарушений ограничивает формирование когнитивного резерва. Когнитивный резерв – эмпирическое понятие, по сути отражающее

компенсаторные возможности центральной нервной системы (ЦНС), которые позволяют в условиях хронического или острого повреждения обеспечить функциональную перестройку и адаптацию работы ЦНС с сохранением возможности адекватного когнитивного функционирования (рис. 3) [22]. Показано, что высокий когнитивный резерв – наиболее значимый фактор, снижающий риск развития деменции [23]. У таких людей меньше риск развития когнитивных расстройств после инсульта, черепно-мозговой травмы и других как острых, так и хронических заболеваний ЦНС [24].

Наиболее наглядно значение когнитивного резерва в развитии и течении неврологических заболеваний описали Y. Stern и соавт. еще в 2009 г. [22, 24]. Так, у двух людей независимо от уровня когнитивного резерва может начаться патологический процесс, приводящий к развитию деменции. По достижении определенного порога изменений в мозге у пациента с низким когнитивным резервом дебютирует когнитивная симптоматика, которая постепенно прогрессирует, через 10–15 лет приводя к полному распаду личности. На этом же этапе у пациента с высоким когнитивным резервом за счет функциональной перестройки и адаптации никаких расстройств, как правило, не выявляется, и он может сохранять относительно адекватный уровень когнитивного функционирования еще достаточно долго. Иными словами, когнитивный резерв не защищает от развития заболевания, но позволяет компенсировать течение патологического процесса, отодвигая сроки клинической манифестации болезни. Социальная изоляция, ограничение контактов, сужение круга интересов значительно влияют на возможности его формирования. Кроме того, с созданием и поддержанием когнитивного резерва неразрывно связан процесс нейрогенеза, особенно в области зубчатой извилины гиппокампа.

Нейрогенез (греч. *νεῦρον* – волокно, нерв; *γένεσις* – рождение, возникновение, происхождение) – многоступенчатый процесс образования новых нервных клеток в зрелой ЦНС, являющийся ее адаптивной функцией. За счет формирования новых нейронов у человека формируются новые функциональные связи, коннектомы,

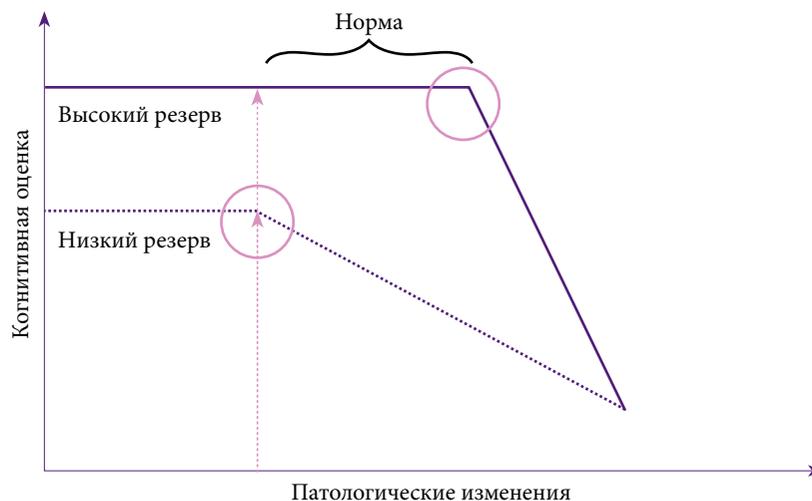


Рис. 3. Связь между когнитивным резервом и риском развития деменции

которые в дальнейшем и обеспечивают процесс компенсации [25, 26]. Нейрогенез стимулируется активностью рецепторов к серотонину и уровнем трофических факторов, в частности BDNF. В условиях тревоги и депрессии за счет нарушения серотонинергической передачи, а также достоверного снижения уровня BDNF активность нейрогенеза снижается, что приводит к структурным изменениям в области гиппокампа [26, 27]. Современные нейровизуализационные исследования подтверждают уменьшение размера гиппокампа как у пациентов с большим депрессивным расстройством, так и у пациентов с тревогой и нарушением сна [28, 29]. Подавление нейрогенеза служит дополнительным фактором нарушения когнитивного функционирования у пациентов с аффективными расстройствами, а также достоверно увеличивает риск развития деменции за счет снижения компенсаторных возможностей ЦНС. Дополнительно на активность образования новых нейронов способен влиять иммунный ответ: в условиях провоспалительной активации, которая формируется у пациентов с клинически значимыми тревожно-депрессивными расстройствами, процесс нейрогенеза значительно подавляется.

Вероятно, именно нейровоспаление является своеобразным мостиком, соединяющим тревогу и депрессию молодого возраста с повышенным риском последующего развития деменции. Причем негативное влияние воспалительной активации не ограничивается только подавлением нейрогенеза.

Впервые о роли тревоги в генерации иммунного ответа заговорили в 1982 г., когда Г. Хенке и соавт. обнаружили, что стимуляция миндалина (ключевой структуры стрессовой реакции) приводит к развитию язвы желудка, провоцируя системный воспалительный ответ [30]. Исследования последних лет подтвердили, что социальное давление и стресс могут вызывать хроническое воспаление в организме и связаны с более высоким уровнем белков системной воспалительной реакции (интерлейкина (ИЛ) 6 и фактора некроза опухоли альфа), активацией микроглии и продукцией провоспалительных цитокинов в ее латеральной части, а также повышением пресинаптического высвобождения глутамата [31]. Показано, что использование противовоспалительных цитокинов, например ИЛ-10, может способствовать уменьшению выраженности тревожных расстройств и зависимости от психоактивных веществ. Тем самым иммуномодулирующая терапия была обозначена как потенциальная стратегия для коррекции данных нарушений [32].

Активация симпатической нервной системы при остром стрессовом ответе приводит к выбросу провоспалительных цитокинов, что, по всей вероятности, является частью базового физиологического ответа, подготавливающего организм к риску физического повреждения при столкновении с опасностью. В норме стрессовые провоспалительные эффекты адреналина нивелируются иммуносупрессорными и анаболическими эффектами кортизола [1, 3]. Однако показано, что при тревожных и депрессивных расстройствах происходит снижение чувствительности рецепторов к ГКС,

что, с одной стороны, способствует повышению уровня кортизола в крови, а с другой, не позволяет ему реализовать свою функцию.

Таким образом, у пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами отмечается не просто повышение уровня маркеров системного воспаления, а недостаточный противовоспалительный ответ, что подтверждается неэффективностью дексаметазоновой пробы: в ответ на введение ГКС не происходит достаточной выработки противовоспалительных цитокинов. Это косвенно позволяет судить о снижении чувствительности рецепторов к ним [1, 3]. Хронический воспалительный процесс, возникающий вследствие подобных изменений, способствует активации микроглии, инициации окислительного стресса и процессов эксайтотоксичности, что в дальнейшем и приводит к более высокому риску развития нейродегенерации и ассоциированной с ней деменции.

Кроме того, повышенный уровень кортизола, возникающий вследствие низкой чувствительности к нему ГКС-рецепторов, сам по себе ассоциируется с нейротоксическим действием. Так, в рамках клинических исследований показана прямая ассоциация уровня кортизола со степенью нейродегенеративных изменений в лимбической системе [33]. Повышенный уровень кортизола связан с более тяжелой степенью когнитивных расстройств и высоким риском конверсии умеренных когнитивных расстройств до деменции. В исследованиях *in vivo* и *in vitro* показано, что кортизол способствует агрегации амилоидного белка, «склеивая» его отдельные компоненты с формированием нерастворимой бляшки [33]. С учетом того что амилоидные бляшки являются одним из основных патогенетических маркеров болезни Альцгеймера, это еще один механизм, который может объяснять более высокий риск развития нейродегенеративной патологии у пациентов с тревожными расстройствами.

Следовательно, тревога может увеличивать риск развития деменции как минимум посредством нескольких механизмов. Она тормозит возможность формирования когнитивного резерва, что ограничивает процессы нейропластичности и адаптации. У пациентов с тревожными расстройствами отмечается постоянная провоспалительная активация за счет развития резистентности рецепторов к ГКС, что приводит к окислительному стрессу, эксайтотоксичности – ключевым патогенетическим механизмам развития как сосудистых, так и нейродегенеративных патологий. Высокие концентрации кортизола вследствие его компенсаторного увеличения за счет изменения чувствительности рецепторов обладают прямым нейротоксическим действием, способствуют агрегации амилоидного белка, что дополнительно усугубляет и без того высокие риски.

Тревога как первый симптом начинающейся деменции

Увеличение риска развития отсроченных когнитивных расстройств при тревоге свойственно пациентам любого возраста. Но если для молодого возраста не все результаты исследований однозначны, то для пожилого прямая связь между тревогой, другими аффективными

нарушениями и риском развития деменции не вызывает сомнений [34, 35]. Для обозначения тревоги и депрессии, которые впервые появились у человека в пожилом возрасте, даже существует отдельный термин – аффективные расстройства с поздним дебютом. Тревожно-депрессивные расстройства у лиц старше 60 лет имеют ряд характерных особенностей, что и способствовало выделению их в отдельную группу [34, 35]:

- коморбидны с когнитивными расстройствами и связаны со значительным увеличением риска деменции;
- аффективные нарушения с поздним началом часто атипичны по своим проявлениям и сочетаются друг с другом (апатия с депрессией, депрессия с тревогой и т.д.), а также с психотическими симптомами;
- недостаточно хорошо реагируют на лечение (у 62% не удается получить какой-либо значительной динамики), имеют тенденцию прогрессировать, несмотря на проводимую терапию.

У пациентов пожилого возраста, у которых *de novo* появлялись аффективные расстройства, в ряде работ отмечалась связь их развития с повышенным уровнем бета-амилоида (маркера нейродегенеративного процесса, в частности болезни Альцгеймера), а также с сосудистыми изменениями. Можно предположить, что тревога и депрессия, дебютирующие у пациентов старше 60 лет, связаны с уже текущим органическим процессом. Прогрессирующий характер развития как сосудистых, так и нейродегенеративных заболеваний позволяет объяснить относительную фармакорезистентность аффективных расстройств с поздним дебютом, склонность к прогрессированию, а также частую комбинацию с когнитивными симптомами [35]. Так, за счет анатомической близости расположения гиппокампа и миндалина тревога при болезни Альцгеймера может проявляться одновременно с развитием деменции, а по некоторым данным, даже опережать когнитивную дисфункцию и служить поводом для обращения к врачу. Подобные тенденции справедливы и для депрессии, которая у некоторых пациентов с болезнью Альцгеймера также может оказаться первичным симптомом, что и объясняет выявленную связь аффективных нарушений с амилоидным белком [34]. Кроме того, достаточно часто когнитивные симптомы «закрываются» реакцией на них. Так, пациенты пожилого возраста, даже с самыми ранними проявлениями когнитивных расстройств, начинают беспокоиться о своем будущем, о том, что они могут что-то забыть, вследствие нарушений памяти станут обузой для членов семьи. Это дополнительно провоцирует реактивную тревогу, которая по интенсивности и выраженности может перекрывать когнитивные проблемы. Особенно сильна реакция тогда, когда в семейном анамнезе уже имели место явные расстройства памяти.

В любом случае тревога и депрессия с поздним дебютом должны восприниматься как симптом текущего органического заболевания с очень высоким риском дальнейшего перехода в деменцию. Речь идет не об увеличении риска, а о последовательном развитии различных проявлений неврологической патологии и о том, что тревога в пожилом возрасте может быть первым симптомом начинающихся когнитивных расстройств.

Возможности коррекции тревоги и снижения риска когнитивной дисфункции

Исследование с участием 128 тыс. человек старше 65 лет с тревожным расстройством наглядно продемонстрировало, что даже немедикаментозная коррекция тревоги способствует улучшению когнитивных функций и снижает риск развития деменции (как сосудистой, так и болезни Альцгеймера) [36]. Однако с учетом того, что нередко, особенно в пожилом возрасте, аффективные нарушения развиваются вследствие органических причин, обойтись без медикаментозной терапии, как правило, не представляется возможным.

Поскольку развитие тревоги напрямую связано с нарушением взаимодействия между структурами рефлекторного эмоционального стрессового ответа (миндалины) и структурами, осуществляющими их когнитивный контроль (неокортекс), существуют два ключевых подхода к коррекции тревоги с позиции ее патофизиологических механизмов: попытка усиления контроля со стороны ПФК и подавление гиперактивации структур лимбической системы [1]. Так, мишенью психотерапии, а также антидепрессантов служит скорее усиление регулирующего влияния коры и укрепление контроля над эмоциями, а терапевтический эффект анксиолитиков в первую очередь направлен на снижение избыточного возбуждения миндалины, что приводит к подавлению стрессового ответа и сцепленных с ним соматических и неврологических симптомов [1].

Выбирая антидепрессанты для лечения тревожных расстройств, необходимо учитывать их противотревожный потенциал. Так, большинство селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, обладая стимулирующим действием, способны, наоборот, растормаживать тревогу и требовать прикрытия бензодиазепинами или нейролептиками, прием которых нежелателен ввиду частой коморбидности тревоги и когнитивных расстройств [37–39]. Необходимо учитывать влияние на когнитивные функции, особенно у пациентов пожилого возраста, что ограничивает возможности применения трициклических и тетрациклических антидепрессантов с учетом их холинолитического действия. В случае коморбидности тревоги с соматическими и неврологическими заболеваниями неизбежно возникает вопрос об их лекарственном взаимодействии. Хорошим профилем в данном аспекте обладают (эст)циталопрам, сертралин, тразодон, вортиоксетин и венлафаксин, что делает их возможными средствами выбора в лечении тревоги у лиц пожилого возраста. Отличительной особенностью венлафаксина является то, что это препарат с двойным действием, влияющий не только на серотонинергическую, но и на норадренергическую нейротрансмиссию [40]. Дополнительное усиление норадренергических влияний может способствовать повышению активности, улучшению внимания, что важно с учетом частого пересечения тревожных и когнитивных расстройств. Норадренергические эффекты венлафаксина способствуют уменьшению астении, хронической усталости, что важно как для молодых, так и для пациентов старших возрастных категорий [41]. Кроме того, с учетом частой коморбидности аффективных нарушений

и боли препараты с двойным механизмом, действующие на антиноцицептивные системы и способные снижать интенсивность хронической боли, ожидаемо являются средствами выбора. Венлафаксин в капсулах с пролонгированным высвобождением (Велаксин) значительно упрощает прием (один раз в сутки), а при явных когнитивных расстройствах может способствовать лучшей приверженности терапии и большей вероятности соблюдения рекомендаций [42]. Доза варьируется от 75 до 225 мг в зависимости от возраста пациента и выраженности тревоги.

Чаще в лечении тревожных расстройств антидепрессанты комбинируются с анксиолитиками. Классическими анксиолитиками являются препараты группы бензодиазепинов. Будучи агонистами ГАМКергических рецепторов, они тормозят гиперактивность миндалины, обладают наиболее широким потенциалом, обеспечивают быстрый эффект, что особенно важно на старте терапии [1, 43]. Но их применение связано с большим количеством побочных эффектов: привыкание, заторможенность, ухудшение когнитивных функций, провокация слабости и ухудшение астении. Указанные особенности, а также побочные эффекты в отношении сердечно-сосудистой системы, ограничивающие их применение у пожилых людей, делают бензодиазепины не самым лучшим вариантом при сочетании тревожных и когни-

тивных нарушений или при тревожных расстройствах с высоким риском когнитивной дисфункции. В качестве альтернативы классическим препаратам этой группы можно рекомендовать атипичный бензодиазепин тофизопам. При сохранении всех преимуществ бензодиазепинов тофизопам (Грандаксин) благодаря селективному действию лишь на один из подтипов бензодиазепиновых сайтов связывания лишен побочных эффектов классических представителей группы. Он не вызывает седативного эффекта, не ухудшает когнитивные процессы, не усиливает астенизацию, хорошо переносится и может использоваться пациентами пожилого возраста. Обычно тофизопам применяется не очень длительными курсами в течение двух-трех месяцев в начале терапии и далее по потребности. При необходимости более длительного приема анксиолитиков, что особенно актуально для пациентов с органическими причинами аффективных нарушений, можно отдавать предпочтение небензодиазепиновым анксиолитикам, среди которых наибольшим положительным действием с позиции доказательной медицины обладает бупирон [1, 39]. Таким образом, понимание механизмов развития тревожных расстройств и точек приложения различных противотревожных препаратов позволит оптимизировать подходы к лечению и улучшить качество жизни не только пациента, но и окружающих его людей. *

Литература

1. Васенина Е.Е., Ганькина О.А., Левин О.С. Тревожные расстройства в клинической практике: от механизмов развития к дифференцированной терапии. *Медицинский совет*. 2023; 10: 89–96.
2. Meisner O.C., Nair A., Chang S.W.C. Amygdala connectivity and implications for social cognition and disorders. *Handb. Clin. Neurol.* 2022; 187: 381–403.
3. Васенина Е.Е., Ганькина О.А., Левин О.С. Стресс, астения и когнитивные расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022; 122 (5): 23–29.
4. Robinson O.J., Pike A.C., Cornwell B., Grillon C. The translational neural circuitry of anxiety. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2019; 90 (12): 1353–1360.
5. Dunsmoor J.E., Paz R. Fear generalization and anxiety: behavioral and neural mechanisms. *Biol. Psychiatry*. 2015; 78 (5): 336–343.
6. Schiele M.A., Domschke K. Epigenetics at the crossroads between genes, environment and resilience in anxiety disorders. *Genes Brain Behav.* 2018; 17 (3): e12423.
7. Tükel R., Ulasoglu Yildiz C., Ertekin E., et al. Evidence for alterations of the right inferior and superior longitudinal fasciculi in patients with social anxiety disorder. *Brain Res.* 2017; 1662: 16–22.
8. Gu Y., Gu S., Lei Y., Li H. From uncertainty to anxiety: how uncertainty fuels anxiety in a process mediated by intolerance of uncertainty. *Neural. Plast.* 2020; 2020: 8866386.
9. Grupe D.W., Nitschke J.B. Uncertainty and anticipation in anxiety: an integrated neurobiological and psychological perspective. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013; 14 (7): 488–501.
10. He M., Wei J.X., Mao M., et al. Synaptic plasticity in PTSD and associated comorbidities: the function and mechanism for diagnostics and therapy. *Curr. Pharm. Des.* 2018; 24 (34): 4051–4059.
11. Kida S. Reconsolidation/destabilization, extinction and forgetting of fear memory as therapeutic targets for PTSD. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2019; 236 (1): 49–57.
12. Васенина Е.Е., Ганькина О.А. Хронический стресс и астения. *Лечебное дело*. 2023; 1 URL // cyberleninka.ru/article/n/hronicheskiy-stress-i-asteniya.
13. Малявин А.Г., Горелов А.В., Васенина Е.Е. и др. Постинфекционная астения: современные подходы к терапии. Резолюция Экспертного совета Российского научного медицинского общества терапевтов и Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням им. академика РАН В.И. Покровского. *Профилактическая медицина*. 2023; 26 (9): 88–97.
14. Brockway E.T., Simon S., Drew M.R. Ventral hippocampal projections to infralimbic cortex and basolateral amygdala are differentially activated by contextual fear and extinction recall. *Neurobiol. Learn Mem.* 2023; 205: 107832.
15. Nakao K., Matsuyama K., Matsuki N., Ikegaya Y. Amygdala stimulation modulates hippocampal synaptic plasticity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101 (39): 14270–14275.



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

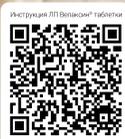
:-(| :-| :-)
Велаксин®
ЭВОЛЮЦИЯ НАСТРОЕНИЯ



Лечение депрессии,
профилактика рецидивов¹

Большие упаковки
56 таблеток
37,5 мг и 75 мг

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Велаксин®.
Рег. номер: ЛП-№(002276)-(РГ-РУ) от 02.05.2023



**Анксиолитик
и вегетокорректор
без седации и миорелаксации¹**

Таблетки 50 мг №20, №60 и №90

Грандаксин®
ТОФИЗОПАМ

Показан для лечения!
тревожных, вегетативных,
психосоматических расстройств,
сопровождающихся эмоциональным
напряжением, апатией, усталостью
и подавленным настроением

БЕЗ
седативного,
снотворного,
миорелаксирующего
действия

БЕЗ
неблагоприятного
действия на память,
психомоторную
и когнитивную функцию

БЕЗ
развития физической
и психической
зависимости при
длительном применении

20 таблеток

60 таблеток

Новинка
90
таблеток

Грандаксин®
50 мг
таблетки
90 таблеток

курсвое лечение теперь дешевле*

* цена за 1 таблетку ниже по сравнению с Грандаксином №20 и №60. Прайс лист ООО "ЭГИС-РУС" от 01 февраля 2024
1. Общая характеристика лекарственного препарата Грандаксин®. РУ: ЛП-№(000172)-(РГ-РУ) |

2000001457849_08.04.2024

Больше информации
можно узнать:



ООО «ЭГИС-РУС», 121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д.19, блок В, этаж 13.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



16. Meir Drexler S., Merz C.J., Jentsch V.L., Wolf O.T. How stress and glucocorticoids timing-dependently affect extinction and relapse. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019; 98: 145–153.
17. Ferguson D., Sapolsky R. Overexpression of mineralocorticoid and transdominant glucocorticoid receptor blocks the impairing effects of glucocorticoids on memory. *Hippocampus.* 2008; 18 (11): 1103–1111.
18. Klinzing J.G., Niethard N., Born J. Mechanisms of systems memory consolidation during sleep. *Nat. Neurosci.* 2019; 22 (10): 1598–1610.
19. Zhou F., Li S., Xu H. Insomnia, sleep duration, and risk of anxiety: a two-sample Mendelian randomization study. *J. Psychiatr. Res.* 2022; 155: 219–225.
20. Chellappa S.L., Aeschbach D. Sleep and anxiety: from mechanisms to interventions. *Sleep. Med. Rev.* 2022; 61: 101583.
21. Brodt S., Inostroza M., Niethard N., Born J. Sleep-A brain-state serving systems memory consolidation. *Neuron.* 2023; 111 (7): 1050–1075.
22. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2012; 11 (11): 1006–1012.
23. Pettigrew C., Soldan A. Defining cognitive reserve and implications for cognitive aging. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2019; 19 (1): 1.
24. Stern Y., Barnes C.A., Grady C., et al. Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. *Neurobiol. Aging.* 2019; 83: 124–129.
25. Fares J., Bou Diab Z., Nabha S., Fares Y. Neurogenesis in the adult hippocampus: history, regulation, and prospective roles. *Int. J. Neurosci.* 2019; 129 (6): 598–611.
26. Mahar I., Bambico F.R., Mechawar N., Nobrega J.N. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014; 38: 173–192.
27. Micheli L., Ceccarelli M., D'Andrea G., Tirone F. Depression and adult neurogenesis: positive effects of the antidepressant fluoxetine and of physical exercise. *Brain Res. Bull.* 2018; 143: 181–193.
28. Du Preez A., Onorato D., Eiben I., et al. Chronic stress followed by social isolation promotes depressive-like behaviour, alters microglial and astrocyte biology and reduces hippocampal neurogenesis in male mice. *Brain Behav. Immun.* 2021; 91: 24–47.
29. Kreutzmann J.C., Havekes R., Abel T., Meerlo P. Sleep deprivation and hippocampal vulnerability: changes in neuronal plasticity, neurogenesis and cognitive function. *Neuroscience.* 2015; 309: 173–190.
30. Henke P.G. Recent studies of the central nucleus of the amygdala and stress ulcers. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1988; 12 (2): 143–150.
31. Meyer J.H., Cervenka S., Kim M.J., et al. Neuroinflammation in psychiatric disorders: PET imaging and promising new targets. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7 (12): 1064–1074.
32. Troubat R., Barone P., Leman S., et al. Neuroinflammation and depression: a review. *Eur. J. Neurosci.* 2021; 53 (1): 151–171.
33. 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.
34. Alexopoulos G.S. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl. Psychiatry.* 2019; 9 (1): 188.
35. Ramos K., Stanley M.A. Anxiety disorders in late life. *Clin. Geriatr. Med.* 2020; 36 (2): 237–246.
36. Stott J., Saunders R., Desai R., et al. Associations between psychological intervention for anxiety disorders and risk of dementia: a prospective cohort study using national health-care records data in England. *Lancet Healthy Longev.* 2023; 4 (1): e12–e22.
37. Szuhany K.L., Simon N.M. Anxiety disorders: a review. *JAMA.* 2022; 328 (24): 2431–2445.
38. Васенина Е.Е. Гендерные особенности тревожных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023; 123 (10): 48–53.
39. Bandelow B., Allgulander C., Baldwin D.S., et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part II: OCD and PTSD. *World J. Biol. Psychiatry.* 2023; 24 (2): 118–134.
40. Roles S. The largest meta-analysis of pharmaceutical treatments of Generalised Anxiety Disorder consolidates current knowledge and reveals convincing effectiveness of Venlafaxine. *Evid. Based Nurs.* 2020; 23 (3): 74.
41. Shelton R.C. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2019; 250: 145–180.
42. Haeusler J.M. Change in formulation and its potential clinical and pharmacoeconomic value: example of extended release venlafaxine. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25 (5): 1089–1094.
43. Vasenina E.E., Gankina O.A., Levin O.S. Stress, asthenia, and cognitive disorders. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2022; 52 (9): 1341–1347.

Stress, Anxiety and Cognitive Impairment

E.E. Vasenina, PhD

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Elena E. Vasenina, hel_vas@mail.ru

Cognitive symptoms are quite typical for various affective disorders and are included in the diagnostic criteria. In recent years, both depression and anxiety are being actively discussed as a significant risk factor determining higher risks of further development of dementia. Thus, the mutual influence of anxiety and cognitive disorders is layered and diverse, however, 3 key variants of their interaction can be distinguished. First, anxiety can be the source and direct cause of cognitive dysfunction. Secondly, anxiety can be a risk factor for the subsequent development of cognitive disorders and dementia. And thirdly, anxiety disorders can be the first symptom of already incipient cognitive decline and dementia. This review will discuss various mechanisms of development of anxiety spectrum disorders, as well as the causes and mechanisms of the close relationship between anxiety and cognitive disorders.

Keywords: anxiety disorders, cognitive impairment, dementia, sleep disorders, insomnia, antidepressants, venlafaxine

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



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 Тюменский
государственный
медицинский
университет

² Областная
клиническая
больница № 2,
г. Тюмень

Синдром умеренной энцефалопатии с обратимым поражением валика мозолистого тела (MERS): данные литературы и собственные клинические наблюдения

Ю.И. Доян, к.м.н.^{1,2}, В.А. Кузина¹, А.В. Кокухин², О.А. Кичерова, д.м.н.¹

Адрес для переписки: Юлия Ивановна Доян, yul-gol25@yandex.ru

Для цитирования: Доян Ю.И., Кузина В.А., Кокухин А.В., Кичерова О.А. Синдром умеренной энцефалопатии с обратимым поражением валика мозолистого тела (MERS): данные литературы и собственные клинические наблюдения. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (7): 48–51.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-7-48-51

В последние десятилетия с внедрением методов нейровизуализации был выделен ряд патологических состояний, проявления которых нередко напоминают клиническую картину инсульта. Особое место среди таких состояний занимает MERS-синдром (Mild Encephalopathy with Reversible Splenial lesion), характеризующийся неспецифической энцефалопатией и определенными признаками на магнитно-резонансной томограмме. Ведущую роль в патогенезе транзиторного поражения валика мозолистого тела могут играть ряд вирусных агентов, лекарственные препараты, травмы, метаболические нарушения и первичные демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы. Патоморфологические изменения при MERS-синдроме ассоциируются с выработкой провоспалительных интерлейкинов, развитием нейровоспаления и цитотоксического отека мозолистого тела. Цитотоксический отек способен распространяться на валик и лучистость мозолистого тела, всю поверхность мозолистого тела, а также лобно-теменное подкорковое белое вещество больших полушарий головного мозга. Клиническая картина синдрома умеренной энцефалопатии с обратимым поражением валика мозолистого тела складывается из общемозговых симптомов (нарушение сознания, головная боль, тошнота), когнитивных нарушений, психопродуктивной симптоматики и очаговых неврологических симптомов (дизартрия, мышечная слабость, офтальмоплегия, эпилептические приступы). Трудности дифференциального поиска заключаются в том, что MERS-синдром не имеет специфических клинических критериев, и нередко диагностика базируется на характерных изменениях, выявленных по результатам нейровизуализационных исследований. Характерные изменения на магнитно-резонансной томограмме исчезают в течение недели от начала заболевания без признаков резидуального повреждения или атрофии. Исследования, посвященные изучению MERS-синдрома, направлены на выявление критериев диагностики, новых эффективных средств для его лечения и профилактики.

Ключевые слова: неспецифическая энцефалопатия, магнитно-резонансная томография, когнитивные нарушения, нейровоспаление

Введение

MERS (Mild Encephalopathy with Reversible Splenial lesion) – синдром умеренной энцефалопатии с обратимым поражением валика мозолистого тела – впервые был описан в 1990-х гг. японскими неврологами. MERS-синдром представляет собой эпизодический клинко-рентгенологический синдром, который считается полиэтиологичным и характеризуется наличием очагов на магнитно-резонансной томограмме (МРТ), а также имеет разнообразные клинические проявления [1]. Частота его возникновения примерно один

случай на 100 тыс. населения в год [2]. Статистических данных о распространенности MERS-синдрома в Российской Федерации нет. Заболевание встречается в разных возрастных группах, но чаще среди лиц в возрасте 20–60 лет. Согласно данным исследований, в большей степени риску заболевания подвержены мужчины [3, 4]. Заболевание считается редким, своевременная диагностика затруднена, многие случаи остаются нераспознанными. К наиболее частым причинам возникновения MERS-синдрома относят вирусные и бактериальные агенты, такие как адено- и ротавирус, вирусы гриппа



типов А и В, вирус Эпштейна – Барр, вирус эпидемического паротита, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, вирус иммунодефицита человека [5–7]. Кроме того, имеются данные литературы о потенциальном влиянии на развитие данного синдрома таких факторов, как прекращение приема противосудорожных препаратов при эпилепсии, демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы (рассеянный склероз, болезнь Маркиафавы – Биньями, острый рассеянный энцефаломиелит), травматические повреждения головного мозга (диффузное аксональное поражение). В ряде работ указывается также на гипонатриемию и гемолитико-уремический синдром, ассоциируемые с MERS. Описаны случаи развития синдрома обратимого поражения валика мозолистого тела на фоне приема некоторых лекарственных препаратов: ацетаминофена, антибиотиков, цитостатиков, кортикостероидов, ацикловира [8–10].

Патогенез MERS-синдрома до конца не изучен. Патоморфологические изменения при этом синдроме ассоциируются с возможной демиелинизацией, отеком и воспалением мозолистого тела. Кроме того, ряд авторов предполагают участие в патогенезе воспалительных цитокинов, в частности интерлейкина (ИЛ) 6 и ИЛ-10, что приводит к активации моноцитов, Т-клеток, повышению сосудистой проницаемости и нарушению гематоэнцефалического барьера. Эндотелиальные клетки начинают продуцировать фактор некроза опухоли альфа. ИЛ-1 активирует астроциты, микроглию. Как следствие, повышение выработки и накопление глутамата во внеклеточном пространстве, выброс еще большего количества провоспалительных цитокинов. Внеклеточный глутамат связывается с NMDA- и AMPA-рецепторами, в результате чего увеличиваются внутриклеточный ток ионов натрия и кальция, внеклеточный ток ионов калия, что приводит к развитию цитотоксического отека. Нейроны валика мозолистого тела обладают более высокой плотностью рецепторов к глутамату, провоспалительным цитокинам и повреждающему воздействию ряда лекарственных препаратов. Данной анатомо-физиологической особенностью объясняется цитотоксический отек мозолистого тела. В связи с этим некоторые авторы предлагают заменить термин MERS термином «цитотоксическое поражение мозолистого тела» (CLOCCs) [7].

Клиническая картина MERS неспецифична. Заболевание часто дебютирует после появления продромальных симптомов – повышения температуры тела, тошноты, рвоты, диареи. Наблюдаются атаксия, эпилептические приступы, когнитивные нарушения, психопродуктивные симптомы (зрительные галлюцинации), нарушение речи по типу дизартрии, мышечная слабость, головная боль, офтальмоплегия, угнетение сознания. Длительность симптомов варьируется от двух дней до двух недель, в течение последующих месяцев наступает спонтанный регресс. Прогноз обычно благоприятный. Остаточные явления (в основном когнитивные нарушения) отмечаются только в наиболее тяжелых случаях, ассоциированных с выраженным угнетением сознания [11].

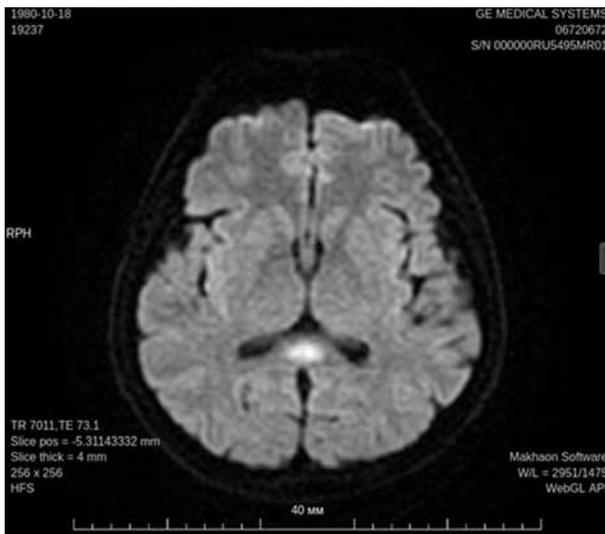
Изменения на МРТ головного мозга при MERS-синдроме связаны с появлением гиперинтенсивного

на T2-взвешенных изображениях (ВИ) и изоинтенсивного на T1-ВИ очага в валике мозолистого тела, со сниженной диффузией без накопления контраста в остром периоде заболевания, который может распространяться на лучистость мозолистого тела, вовлекать всю поверхность мозолистого тела, лобно-теменное подкорковое белое вещество. В зависимости от объема поражения на МРТ выделяют два типа MERS-синдрома: тип I, для которого характерно изолированное повреждение валика мозолистого тела, и тип II, при котором помимо валика мозолистого тела наблюдается вовлечение в патологический процесс супратенториального белого вещества. Изменения на МРТ исчезают в течение недели без признаков резидуального повреждения или атрофии.

Необходимо проводить дифференциальный диагноз с другими заболеваниями, такими как ишемический инсульт, синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии, рассеянный склероз, острый рассеянный энцефаломиелит, диффузное аксональное повреждение, лимфома, болезнь Маркиафавы – Биньями и экстрапонтинный миелолиз [12–14].

Клинический случай 1

Пациент Р., 43 года, поступил в клинику с жалобами на слабость, онемение в правой половине лица, правых конечностях, тяжесть в голове, снижение памяти на текущие события, общую слабость, эмоциональную неустойчивость с периодической плаксивостью. *Анамнез заболевания.* В течение нескольких дней до появления симптомов заболевания пациент злоупотреблял алкоголем. Накануне после пробуждения от ночного сна отметил слабость и онемение в правой руке и ноге, онемение в области правой половины лица, выраженную головную боль давящего характера. За медицинской помощью сразу не обратился, поскольку находился на работе в другом городе. Спустя четыре дня, по возвращении домой, из-за сохранявшихся симптомов обратился в приемное отделение регионального сосудистого центра. *Анамнез жизни.* В течение более десяти лет страдает артериальной гипертензией. Гипотензивные препараты принимает ситуационно. С 2016 г. отмечаются приступы пароксизмальной тахикардии, по поводу которой непродолжительное время принимал бисопролол. Из вредных привычек – эпизодическое злоупотребление алкоголем. *Неврологический статус при поступлении.* В сознании, на вопросы отвечает с задержкой. Менингеальных признаков не выявлено. Зрачки D = S, реакция зрачков на свет живая. Лицо симметричное, язык по средней линии. Глотание не нарушено, глоточный рефлекс сохранен. Снижение мышечной силы в правой руке до 4,5 балла. Сухожильные рефлексы с рук: D > S умеренной живости, патологических стопных знаков нет. Чувствительных и координаторных нарушений не обнаружено. *Результаты лабораторно-инструментальных исследований.* В общем анализе крови и общем анализе мочи патологических изменений не выявлено. В биохимическом анализе крови – повышение уровней билирубина общего – 23,6 мкмоль/л, аспартатаминотрансферазы – 79 ЕД/л, аланинаминотрансферазы – 77 ЕД/л. Ионограмма без особенностей. Исследование спинномозговой жидкости –



Гиперинтенсивный очаг в валике мозолистого тела

бесцветная, прозрачная, белок – 0,7 г/л, цитоз – 2×10^6 /л (норма – до 5×10^6 /л), глюкоза – 3,2 ммоль/л. Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время – 58,7 с. Электrokардиограмма: синусовый ритм, частота сердечных сокращений – 60 в минуту. Компьютерная томография (КТ) головного мозга: КТ-признаки ишемических изменений, кровоизлияния на момент исследования не выявлено. МРТ головного мозга: на валике мозолистого тела участок патологического МР-сигнала (гиперинтенсивный на DWI B1000, слабогипоинтенсивный на ADC) размером до 13 × 8 мм (рисунок).

Пациент госпитализирован с предварительным диагнозом энцефалопатии с очаговым поражением валика мозолистого тела (MERS-синдром).

Во время нахождения в стационаре пациенту проводилось дообследование: ультразвуковая доплерография сосудов головы и шеи (данных о гемодинамически значимых стенозах нет), эхокардиография (камеры сердца не расширены, сократительная функция миокарда желудочков сохранена, митральная регургитация 1-й степени), исследование крови на наличие вируса иммунодефицита человека – результат отрицательный, вирусных гепатитов – отрицательно. Назначена антиоксидантная, метаболическая, дезагрегантная терапия. В динамике выполнена МРТ головного мозга через шесть дней после госпитализации (признаки обратного развития цитотоксического поражения мозолистого тела).

На фоне проведенной терапии отмечались уменьшение двигательных, когнитивных и регресс чувствительных нарушений.

Клинический случай 2

Пациентка Б., 20 лет, поступила в клинику с жалобами на общую слабость, головную боль диффузную, умеренную – до 5 баллов по визуальной аналоговой шкале. *Анамнез заболевания.* Заболела остро 7 сентября 2021 г., когда внезапно проснулась утром с ощущением онемения в левой руке и ноге продолжительностью

примерно 30 минут. Около 10.00 отметила появление общей слабости. С указанными жалобами обратилась к неврологу в поликлинику по месту жительства. После осмотра пациентку направили на дообследование. МРТ головного мозга от 7 сентября: гиперинтенсивный на T2-ВИ и изоинтенсивный на T1-ВИ очаг в валике мозолистого тела. Зоны незавершенной миелинизации в теменных долях полушарий головного мозга.

Анамнез жизни. Наблюдается у гинеколога с диагнозом эндометриоза. В течение двух лет принимает оральные контрацептивы.

Эпидемиологический анамнез. Со слов пациентки, с 9 по 23 августа 2021 г. перенесла острую респираторную вирусную инфекцию, мазок на наличие инфекции COVID-19 не сдавала. В это же время у матери, с которой проживает пациентка, инфекция COVID-19 подтверждена лабораторно.

Неврологический статус при поступлении. В сознании, менингеальных знаков не выявлено. Зрачки D = S, реакция зрачков на свет живая. Легкая сглаженность носогубной складки справа, язык по средней линии. Глотание не нарушено, глоточный рефлекс сохранен. Силовых парезов нет. Сухожильные рефлексы с рук: D = S умеренной живости, патологических стопных знаков нет. Чувствительных и координаторных нарушений не выявлено.

Результаты лабораторно-инструментальных исследований. В общем и биохимическом анализе крови, ионограмме, общем анализе мочи, а также спинномозговой жидкости патологических изменений не обнаружено. Определение антител класса G и M к SARS-CoV-2: 94,5; 1,5. Ультразвуковая доплерография сосудов интракраниального бассейна: снижение скоростных показателей кровотока по передней мозговой артерии, задней – с обеих сторон, средней – справа. Недостаточность кровотока по обеим позвоночным артериям, основной артерии – на транскраниальном уровне. МРТ головного мозга с контрастированием в динамике от 11 сентября: МРТ-признаки поражения валика мозолистого тела, диаметр – до 11 мм.

Во время нахождения в стационаре пациентка получала антиоксидантную, метаболическую, дезагрегантную, анальгетическую терапию. На фоне лечения наблюдался регресс неврологической симптоматики.

Выводы

Несмотря на то что MERS является редким клиническим синдромом, его диагностика и лечение вызывают интерес как у неврологов, так и у представителей других медицинских специальностей.

Неспецифичность клинической картины, продемонстрированная в представленных клинических наблюдениях, значительно усложняет диагностику данного синдрома и требует определенной настороженности. Хотя прогноз благоприятный, при клиническом подозрении на синдром умеренной энцефалопатии с обратимым поражением валика мозолистого тела следует проводить полное клинико-диагностическое обследование с целью дифференциальной диагностики с целым рядом неврологических патологий, требующих специфического лечения.

Представляется целесообразным дальнейшее исследование особенностей данного заболевания. *



Литература

1. Перов Р.И., Хакимова А.Р., Попова Н.А. Синдром умеренной энцефалопатии с обратимым поражением валика мозолистого тела: обзор литературы и собственное наблюдение в неотложной неврологической клинике. Вестник современной клинической медицины. 2018; 5: 109–114.
2. Zhu Y., Zheng J., Zhang L., et al. Reversible splenial lesion syndrome associated with encephalitis encephalopathy presenting with great clinical heterogeneity. BMC Neurol. 2016; 16: 49.
3. Yuan J., Yang S., Wang S., et al. Mild encephalitis/encephalopathy with reversible splenial lesion (MERS) in adults – a case report and literature review. BMC Neurol. 2017; 17: 103.
4. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Бакулин И.С. и др. Синдром задней обратимой энцефалопатии при гипокальциемии: описание наблюдения и анализ патогенетической значимости электролитных нарушений. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 7: 70–77.
5. Okamoto T., Sato Y., Yamazaki T., Hayashi A. Clinically mild encephalitis encephalopathy with a reversible splenial lesion associated with febrile urinary tract infection. Eur. J. Pediatr. 2014; 173 (4): 533–536.
6. Conry R.M., Sullivan J.C., Nabors L.B. Ipilimumab-induced encephalopathy with a reversible splenial lesion. Cancer Immunol. Res. 2015; 3 (6): 598–601.
7. Starkey J., Kobayashi N., Numaguchi Y., Moritani T. Cytotoxic lesions of the corpus callosum that show restricted diffusion: mechanisms, causes, and manifestations. Radiographics. 2017; 37 (2): 562–576.
8. Alakbarova N., Eraslan C., Celebisoy N., et al. Mild encephalitis encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) development after Amanita phalloides intoxication. Acta Neurol. Belg. 2015; 116 (2): 211–213.
9. Фурсова Л.А., Комисарчик И.В. Синдром мягкого энцефалита/энцефалопатии с обратимым поражением валика мозолистого тела. Медицинские новости. 2019; 5 (296): 37–40.
10. Shibuya H., Osamura K., Hara K., Hisada T. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion due to Mycoplasma pneumoniae infection. Intern. Med. 2012; 51 (12): 1647–1648.
11. Краева Л.С., Никитина М.А., Тонких О.С., Алифинова В.М. Синдром умеренной энцефалопатии с обратимым поражением валика мозолистого тела у ребенка. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022; 122 (9): 32–36.
12. Шевелева Е.М., Заславский Л.Г., Ковеленов А.Г., Скорнякова Е.А. Центральный понтинный и экстрапонтинный миелолиз: обзор литературы и собственное наблюдение. Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова. 2020; 27 (2): 72–78.
13. Титов А.В., Новикова В.С., Очкин С.С., Соловьева Э.Ю. Синдром умеренной энцефалопатии с обратимым поражением валика мозолистого тела. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 17 (12): 85–87.
14. Рейхерт Л.И., Кичерова О.А., Доян Ю.И., Рейхерт Л.В. Патологические механизмы цереброваскулярных заболеваний. Академический журнал Западной Сибири. 2018; 14 (1): 55–56.

Mild Encephalopathy with Reversible Splenial Lesion (MERS): Literature Data and Own Clinical Observations

Yu.I. Doyan, PhD^{1,2}, V.A. Kuzina¹, A.V. Kokuhin², O.A. Kicherova, PhD¹

¹ Tyumen State Medical University

² Regional Clinical Hospital № 2, Tyumen

Contact person: Yuliya I. Doyan, yul-gol25@yandex.ru

In recent decades, with the introduction of neuroimaging methods, a number of pathological conditions have emerged, often similar to the clinical picture of a stroke, among which a special place is occupied by MERS syndrome (Mild Encephalopathy with Reversible Splenial lesion), characterized by nonspecific encephalopathy and a characteristic picture of magnetic resonance imaging. The leading role in the pathogenesis of the development of transient lesions of the splenium of the corpus callosum can be played by such factors as some viral agents, medications, injuries, metabolic disorders and primary demyelinating diseases of the central nervous system. Pathomorphological changes in MERS syndrome are associated with the production of pro-inflammatory interleukins, the development of neuroinflammation and cytotoxic edema of the corpus callosum. Cytotoxic edema can spread to the splenium and radiatum of the corpus callosum, involving the entire surface of the corpus callosum, as well as the frontoparietal subcortical white matter of the cerebral hemispheres. The clinical picture of the syndrome of moderate encephalopathy with reversible damage to the splenium of the corpus callosum consists of a combination of general cerebral symptoms (such as impaired consciousness, headache, nausea), cognitive impairment, psychoproduktive symptoms and focal neurological symptoms (dysarthria, muscle weakness, ophthalmoplegia, epileptic seizures). The difficulties of a differential search lie in the fact that MERS syndrome does not have specific clinical criteria, and diagnosis is often based on characteristic changes in neuroimaging. Characteristic changes on magnetic resonance imaging disappear within 1 week from the onset of the disease without signs of residual damage or atrophy. The importance and necessity of research into MERS syndrome is aimed at identifying diagnostic criteria and new effective means for its treatment and prevention.

Keywords: nonspecific encephalopathy, magnetic resonance imaging, cognitive impairment, neuroinflammation



¹ ООО «ПланетаМед»

² Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента

Патогенетические подходы к коррекции иммунометаболического статуса пациентов с синдромом Дауна

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. Патогенетические подходы к коррекции иммунометаболического статуса пациентов с синдромом Дауна. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (7): 52–57.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-7-52-57

Пациенты с подтвержденным диагнозом генетического синдрома, определяющего клиническую картину психоневрологического расстройства, представляют собой наиболее тяжелый для врача-клинициста контингент вследствие сложности прогноза заболевания и в ряде случаев отсутствия амбиций по достижению результатов в отношении когнитивного развития. К указанной группе относятся и пациенты с синдромом Дауна (СД). Несмотря на широкий диапазон возможностей пациентов с трисомией, чаще они получают ограниченный набор реабилитационных и педагогических мер, направленных лишь на стабилизацию их психоневрологического состояния. Тем не менее задержка психомоторного развития и ряд поведенческих, близких к аутистическим, расстройств у пациентов с СД определяются не только генетическим синдромом, но и иммунометаболическими нарушениями. Терапевтическая стратегия, основанная на патогенетическом подходе, включающем коррекцию гормональных нарушений, нейровоспаления и стабилизацию митохондриального статуса, позволяет значительно улучшить состояние пациентов с СД, включая прогресс психомоторного развития и социальной адаптации. В статье рассматриваются основные иммунологические молекулярные биохимические механизмы, сопутствующие трисомии по 21-й хромосоме, во многом определяющие клиническую картину синдрома, а также перспективные пути их коррекции. Представлен клинический случай пациента, получавшего патогенетическое лечение.

Ключевые слова: синдромом Дауна, трисомия по 21-й хромосоме, задержка психомоторного развития, лечение

Общие положения

Синдром Дауна (СД) – наиболее распространенная генетическая аномалия, представленная аутосомной анеуплоидией с трисомией по 21-й хромосоме, встречающаяся у 1/700–1/800 новорожденных и одинаково часто наблюдаемая у лиц обоего пола. СД характеризуется рядом дисморфологических особенностей и задержкой психомоторного развития. Фенотипические проявления трисомии 21-й хромосомы вариабельны, но имеют характерные признаки: брахицефалия с уплощенным затылком и скошенным лбом, плоская переносица, эпикант, монголоидный разрез глаз, макроглоссия, изменения со стороны костно-мышечной системы, наиболее частые из которых низкий рост, короткая шея, мышечная гипотония, килевидная

или воронкообразная деформация грудины, широкие кисти и стопы с короткими пальцами, двухфаланговый пятый палец кисти с клинодактилией, поперечная ладонная складка [1].

Наиболее распространенным (96% больных) генетическим вариантом СД считается полная трисомия 21-й хромосомы, в 85–90% случаев материнского происхождения [2]. Порядка 3–4% людей с фенотипом СД имеют транслокационную форму трисомии по типу несбалансированных робертсоновских транслокаций между акроцентрическими хромосомами, чаще транслокаций t(21q;21q) и t(14q;21q). У 1–2% детей с СД отмечаются мозаичные формы трисомии 21-й хромосомы с одновременным наличием в организме клеточных линий с трисомией и без нее.



Клинические проявления трисомной и транслокационной форм СД идентичны, а в случае мозаицизма наблюдаются широкий клинический полиморфизм, варьирующий от почти нормального фенотипа до полной клинической картины, неотличимой от трисомной формы. Трисомия 21-й хромосомы – одна из основных причин умственной отсталости и задержки развития. Дети с СД функционируют в низком диапазоне типичного развития: в отличие от здоровых сверстников позднее начинают сидеть, ходить и приобретать речевые навыки. Коэффициент интеллекта у лиц с СД снижается в первом десятилетии жизни. Большинство людей с СД имеют умственную отсталость от легкой до умеренной степени (IQ варьируется в пределах 35–70 баллов), редко достигая тяжелой степени [2]. Среди поведенческих и нейропсихических проблем чаще встречаются расстройства поведения, такие как расстройства аутистического спектра (РАС), диагностируемые у 7–19% больных, синдром дефицита внимания и гиперактивности, обсессивно-компульсивное расстройство [2, 3]. Нередко диагностика поведенческих расстройств у таких детей затруднена вследствие задержки психоречевого развития и/или умственной отсталости, а в случае РАС – из-за сходства и дублирования поведенческих паттернов, характерных для РАС и СД [3]. Тем не менее отличия профилей поведенческих трудностей больных СД с РАС и без него не объясняются уровнем навыков адаптивного поведения. Так, при коморбидном состоянии более выражены стереотипное поведение, гиперактивность и неадекватная речь [4]. Помимо задержки психоречевого развития и снижения интеллекта у пациентов раннего подросткового вплоть до юношеского возраста встречается регрессивное расстройство с подострой потерей или ухудшением ранее приобретенных навыков развития, предположительно связанное с иммунной дисфункцией и/или стрессом [5]. Наиболее распространенными признаками являются языковая регрессия, нарушения настроения и впервые возникшая бессонница. Характерны также ухудшение исполнительных функций, поведенческих и адаптивных навыков. В ряде случаев наблюдаются психиатрические симптомы, включая кататонию, возбуждение, галлюцинации и деперсонализацию. Однако приблизительно 20% пациентов с регрессивным расстройством при СД ретроспективно устанавливается альтернативный диагноз. В большинстве случаев диагностируется РАС, характеризующийся более ранним началом и более длительной продолжительностью симптомов [6]. Эпилепсия наблюдается у 8% детей с трисомией 21-й хромосомы, причем у 40% возникает в младенчестве и часто проявляется в виде инфантильных спазмов [3]. Более чем у 25% взрослых с СД имеют место психические расстройства, чаще большое депрессивное расстройство (6,1%) или агрессивное поведение (6,1%). Кроме того, у данных пациентов повышен риск развития ранней деменции [7].

СД характеризуется множественными врожденными пороками развития. У 60–80% больных наблюдаются офтальмологические патологии, в том числе нистагм, косоглазие, катаракта, непроходимость носослезных

протоков, аномалии рефракции, в более позднем возрасте развивается кератоконус. У 75% пациентов с СД отмечаются нарушения слуха, основной причиной которых являются заболевания среднего уха, приводящие к кондуктивной тугоухости. У 50–79% больных имеет место обструктивное апноэ во сне, у 40–50% пациентов с трисомией 21-й хромосомы – пороки развития сердечно-сосудистой системы, наиболее характерны дефекты атриовентрикулярной, межжелудочковой и межпредсердной перегородок. Для СД также свойственны аномалии желудочно-кишечного тракта, например атрезия и стеноз различных отделов, как правило двенадцатиперстной кишки и аноректальной зоны – 12% случаев. Среди желудочно-кишечных расстройств у пациентов с СД часто встречаются гастроэзофагеальный рефлюкс, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, хронический тяжелый функциональный запор. У пациентов с СД чаще, чем у других детей, наблюдаются гематологические нарушения [1, 2]. У новорожденных с СД выявляются тромбоцитопения (до 66%) и полицитемия (до 33%), почти у 10% – транзиторное миелолиферативное заболевание, спонтанно регрессирующее к двух-трехмесячному возрасту, значительно реже с последующим развитием миелоидного лейкоза либо миелодиспластического синдрома. Дети с СД имеют повышенный риск развития как острого миелоидного, так и лимфобластного лейкоза. Различные иммунные нарушения, связанные со снижением количества и функций Т- и В-лимфоцитов [3], делают больных с трисомией 21-й хромосомы подверженными инфекциям, особенно дыхательных путей: пневмония – частая причина смерти детей с СД на первом году жизни. В спектре иммунных патологий, характерных для СД, отдельное место занимают аутоиммунные заболевания, затрагивающие эндокринные и неэндокринные органы. У пациентов с СД часто диагностируется не одно аутоиммунное заболевание.

Целиакия – еще одно специфичное для СД заболевание, наблюдаемое у 5–7% детей. Это в десять раз выше, чем в общей популяции. Целиакия может протекать бессимптомно или проявляться неспецифическими желудочно-кишечными жалобами, а также сопровождаться мальабсорбцией, ассоциированной с низким всасыванием витамина D и кальция и дефицитом других витаминов и минералов [8].

В крупном многоцентровом исследовании у 5,5% пациентов с СД верифицирована целиакия, подтвержденная результатами биопсии. В 80% случаев заболевание сопровождалось соответствующей симптоматикой [9]. Когорта пациентов с СД и целиакией характеризовалась более высоким процентом случаев задержки роста (с относительно меньшим весом и ростом), диареи и рвоты по сравнению с пациентами с СД без целиакии, низкого уровня гемоглобина, сывороточного железа и кальция. Несмотря на преобладание клинически четко очерченных форм целиакии у пациентов с СД, время постановки диагноза отстает от момента появления симптомов



в среднем на 3,8 года. У взрослых пациентов этот показатель еще выше. Дефицит витаминов и минералов, связанный с мальабсорбцией на фоне целиакии, сопровождается увеличением риска снижения минеральной плотности костной ткани, остеопении и остеопороза.

Воспалительный артрит и артропатии также ассоциированы с СД. Часто они распознаются с задержкой. На момент постановки диагноза более чем у половины больных наблюдается полиартикулярное заболевание (более пяти суставов с активным артритом) со склонностью к поражению более мелких суставов, а у остальных – олигоартикулярное заболевание [10–12]. Для большинства пациентов характерны симптом утренней скованности, повышенная скорость оседания эритроцитов. Вместе с тем увеличенный титр антинуклеарных антител отмечается редко. Аутоиммунитет к В-клеткам поджелудочной железы также распространен среди людей с СД. Сахарный диабет 1-го типа (СД1) встречается почти у 2% детей с СД. Риск развития СД1 у детей с СД в четыре раза выше, чем в общей популяции [11]. Примечательно, что средний возраст постановки диагноза СД1 у пациентов с СД ниже, чем в общей популяции, – около восьми лет [12]. СД1 при СД не связан с увеличением частоты встречаемости аллелей HLA, ассоциированных с диабетом.

Распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД2) также увеличена у лиц с трисомией 21-й хромосомы по сравнению с общей популяцией: в педиатрической популяции с СД она достигает 3,6% и увеличивается с возрастом. СД2 у пациентов с СД сопутствует другим проявлениям метаболического синдрома, включая ожирение, гиперурикемию, гиперлипидемию [13, 14]. Совокупная распространенность избыточной массы тела у лиц с СД варьируется от 23 до 70%. Ожирение само по себе выявляется примерно у 7–23% детей с трисомией [15].

Дисфункция щитовидной железы является одним из наиболее частых сопутствующих СД состояний, регистрируется у 28–40% детей с СД и с возрастом увеличивается до 54% и более. Заболевания щитовидной железы при СД встречаются чаще и возникают раньше, чем в общей популяции. Спектр дисфункции варьируется от гипотиреоидных до гипертиреоидных патологий. Распространенность врожденного гипотиреоза у пациентов с СД составляет 2–7% [2] и превышает в 25 раз общепопуляционную заболеваемость [8]. При этом врожденный гипотиреоз в ряде случаев не выявляется при скрининге новорожденных, а диагноз устанавливается в течение первых шести месяцев жизни, что приводит к более позднему началу критически важной терапии L-тироксином [16]. Наиболее частым проявлением нарушения функции щитовидной железы у больных считается субклинический гипотиреоз (СГ) с умеренно повышенным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) и нормальной концентрацией свободного Т4 и Т3. Выявление гипотиреоидного состояния осложняется тем, что СГ протекает бессимптомно либо с минимальными или неспецифическими

симптомами, которые накладываются на симптоматику, присущую СД: снижение физической активности, трудности с кормлением, гипотония, задержка в развитии, увеличение веса, запор. Однако почти в половине случаев у пациентов с СД и СГ обнаруживаются клинические признаки гипотиреоза [17]. Тем не менее диагностика дисфункции щитовидной железы должна основываться на исследовании уровней ТТГ и свободных гормонов щитовидной железы, определение которых рекомендовано у новорожденных, детей в возрасте шести и 12 месяцев, в дальнейшем ежегодно [2]. Предполагают, что высокая частота выявления СГ после скрининга новорожденных (до шести месяцев) свидетельствует о неиммунной дисфункции щитовидной железы и является легкой формой врожденного гипотиреоза, которая у значительной части пациентов может быть преходящей, имеет самоограничивающийся естественный характер и не требует лечения [16]. Наличие анти тиреоидных антител считается вторым по распространенности нарушением функции щитовидной железы, повышающим риск последующего развития гипотиреоза [2]. При наличии анти тиреоидных антител в течение двух лет может развиться выраженный гипо- или гипертиреоз почти у 30% больных [3]. Среди пациентов с СД 50% имеют сопутствующий СГ аутоиммунной природы, а при явном гипотиреозе анти тиреоидные антитела обнаруживаются у 100% [17]. Тиреоидит Хашимото (ТХ) встречается у 13–39% пациентов с трисомией и сопровождается как скрытым, так и клиническим гипотиреозом, значительно реже – эутиреоидным состоянием [2, 8]. ТХ у пациентов с СД характеризуется препубертатным началом и частой ассоциацией с экстра тиреоидными аутоиммунными заболеваниями. Кроме того, у больных СД на фоне ТХ уровень анти тиреоидных антител меньше, чем в популяции с ТХ без СД. При этом уровень антител к тиреопероксидазе выше, чем к тиреоглобулину [16, 18].

В многоцентровом исследовании [18] проспективно оценивали динамику функции щитовидной железы у пациентов с СД. Уровень распространенности СГ при ТХ оставался прежним через средний интервал оценки 5,1 года, наблюдалось дальнейшее ухудшение функции щитовидной железы. При этом более чем в 8% случаев происходила конверсия ТХ в болезнь Грейвса с появлением антител к рецептору ТТГ и выраженной симптоматикой гипертиреоза. Гипертиреоидное состояние встречается у 0,65–3% пациентов с трисомией [2] и во всех случаях носит аутоиммунный характер [16].

Эндокринологические нарушения у пациентов с СД также характеризуются нарушением обмена половых гормонов. Взрослые с СД имеют более высокие уровни фолликулостимулирующего и/или лютеотропного гормонов. Несмотря на это, содержание половых гормонов остается нормальным, что соответствует гипергонадотропному гипогонадизму [19]. Между тем в ряде исследований показано, что у пациентов с СД уровень общего тестостерона ниже, чем в общей популяции [20]. Считается,



что гипергонадотропный гипогонадизм присутствует в младенчестве, прогрессирует в период полового созревания до зрелого возраста, обычно сопровождается более поздним половым созреванием, но не характеризуется снижением сексуального поведения и бесплодием. Однако у мужчин может наблюдаться сниженная фертильность [3].

Низкорослость является характерной чертой СД, причем дефицит роста, часто выявленный еще антенатально, сохраняется вплоть до пубертатного периода и взрослого возраста. Предполагается, что низкий рост у детей с СД связан с гормональными нарушениями и дефицитом гормона роста, вторичным по отношению к дисфункции гипоталамуса или гипофиза, а также с дефицитом инсулиноподобного фактора роста [8, 15]. Наряду с этим задержку роста нередко усугубляют дисфункция щитовидной железы, а также сердечная патология и заболевания желудочно-кишечного тракта, в частности целиакия. СД – клиническое состояние, которому сопутствует множество заболеваний, затрагивающих практически все системы организма. СД требует многопрофильного лечения.

Лечение

Медицинское вмешательство включает в себя хирургическую коррекцию врожденных пороков развития органов и систем. На фоне сниженной иммунной функции у пациентов с СД нередко осуществляется лечение сопутствующих инфекционных заболеваний, а также поддержка иммунной системы, включая терапию иммуноглобулинами. Терапевтические подходы к лечению сопутствующих заболеваний, в том числе гематологических, СД1, СД2, не отличаются от таковых при лечении пациентов без трисомии. Но ввиду анатомических и/или функциональных патологий желудочно-кишечного тракта и широкой коморбидности пациентам с СД может потребоваться коррекция доз препаратов [21].

Лечение гипотиреоза предполагает прием левотироксина и его титрование до нормализации функций щитовидной железы, особенно уровня ТТГ. У детей с СД рекомендуемые дозы левотироксина выше, чем у лиц с СГ без СД [8, 17]: средняя доза L-T₄, назначаемая детям в возрасте до двух лет, составляет $1,51 \pm 1,03$ мкг/кг/сут, для пациентов в возрасте 2–4 лет и старше – $1,86 \pm 0,82$ и $2,34 \pm 0,82$ мкг/кг/сут соответственно [22]. Иногда для полной нормализации всех нарушений функции щитовидной железы требуется комбинированное лечение трийодтиронином и левотироксином [10]. Вопрос о необходимости заместительной терапии левотироксином у детей с СД и СГ остается нерешенным. Применение левотироксина рекомендуется при значениях ТТГ > 10 мМЕ/л, манифестном течении гипотиреоза, СГ, сопровождающемся наличием антитиреоидных антител, и СГ на фоне других хронических заболеваний [19, 23]. Так, задержка терапии L-тироксина у детей с СД с врожденным пороком сердца и СГ усугубляет дефицит роста [22].

Исследования показали, что раннее назначение левотироксина по поводу субклинического гипотиреоза у детей с трисомией ускоряет задержанный рост [17, 19, 22] и играет потенциальную защитную роль, связанную с уменьшением вероятности развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [19]. В пользу назначения левотироксина пациентам с СД и СГ свидетельствуют данные о том, что у детей с СГ, которые не принимали L-тироксин, через несколько месяцев развивался гипотиреоз со снижением уровня свободного Т₄ [22]. Однако неясно, влияет ли левотироксин на интеллектуальное развитие детей с СД [17].

При гипертиреозе используется блокатор функции щитовидной железы – метимазол. Существует два подхода к дозированию [10]. Титрование дозы включает в себя коррекцию дозы антитиреоидных препаратов для достижения клинического и биохимического эутиреоза с последующим наблюдением уровней гормонов примерно каждые два-три месяца. Подход «блокирование и замена» предусматривает использование постепенно увеличивающихся доз антитиреоидного препарата с добавлением левотироксина для достижения эутиреоза и более быстрого достижения ремиссии. Почти всегда возникает гипотиреоз, требующий бессрочного лечения левотироксином. При рецидиве гипертиреоза рассматривают возможность применения радиоактивного йода для окончательного излечения и/или хирургическое вмешательство (значительно реже).

Гормон роста (ГР), также используемый у лиц с СД, положительно влияет на скорость роста и моторное развитие. Долгосрочные эффекты терапии ГР изучены недостаточно, но в немногочисленных исследованиях показано, что эффект ускоренного роста сохраняется в течение короткого периода времени [24]. Установлено, что лечение ГР одинаково эффективно как у детей с СД с диагностированным дефицитом ГР, так и у детей с СД без такого дефицита [24]. Лишь в немногочисленных исследованиях зафиксирован положительный (хотя и незначительный) эффект терапии ГР в отношении психических и когнитивных функций [24, 25].

Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами и стероидными гормонами применяется при сопутствующей аутоиммунной патологии. Гормональная терапия также назначается больным СД при эпилепсии. Использование андрогенов у пациентов с трисомией обсуждается в аспекте коррекции сниженной минерализации костей [8].

Для коррекции речевых и когнитивных нарушений и трудностей в обучении применяют ноотропные препараты. Поведенческие нарушения у лиц с СД корректируют антидепрессантами, антипсихотическими препаратами, а при их неэффективности – антагонистами NMDA-рецепторов, такими как мемантин [21, 26].

СД характеризуется полиморфными проявлениями. У подавляющего большинства больных наблюдается множественная сочетанная патология, часто включающая в себя целый спектр аутоиммунных и эндокринных расстройств. Скрининг гормональных нарушений



и состояния аутоиммунитета – основная составляющая ведения больных с трисомией. Гормональная терапия является одним из ключевых терапевтических инструментов, направленных как на воспалительные и/или аутоиммунные процессы, так и на заместительную функцию, и обладает огромным потенциалом в отношении улучшения качества жизни пациентов.

Клинический случай

Мальчик А., 5 лет. Из анамнеза известно, что ребенок от второй беременности, вторых родов. Старший ребенок в семье – девочка, на год старше, психофизиологическое развитие без особенностей, нормотипичная. Обсуждаемая беременность протекала на фоне обострения герпесвирусной инфекции, гестационной анемии, обострения бактериального вагиноза, хронической гипоксии плода, хронической фетоплацентарной недостаточности. Беременная встала на учет на сроке семь недель. Скрининги проведены в установленные сроки. Родоразрешение путем плановой операции кесарева сечения на сроке 38 недель (первые роды – экстренное кесарево сечение, рубец на матке), однократное обвитие пуповиной, вес при рождении 3370 г, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Ребенок выписан домой на седьмые сутки с диагнозом: «Перинатальные поражения центральной нервной системы, церебральная ишемия 2-й степени, вегето-висцеральная дисфункция, СД. Малые аномалии развития сердца: аорто-легочные коллатерали. ФК1». На первом году жизни – многократные острые респираторные вирусные инфекции, привит согласно национальному календарю, на профилактические прививки гипертермическая реакция. С рождения запор с задержкой стула до 3–5 дней, грубая задержка психомоторного развития: в возрасте одного года не сидел, зрительный контакт избирателен, указательного жеста нет, на имя не откликался, интерес к игрушкам снижен. С полуторагодовалого возраста находится под наблюдением психиатра, невролога, педиатра клиники с диагнозом: «Иммунометаболический синдром. Грубая хроническая гипераммониемия. Врожденные нарушения обмена жиров, преимущественно по пути обмена длинноцепочечных жирных кислот. Метаболический ацидоз, преходящий. Нейровоспалительный процесс с преимущественным вовлечением астроглиального и синаптического звеньев. Гипотиреоз

клинический. Хроническая белково-энергетическая недостаточность 1-й степени. Глютенная энтеропатия атипичного течения. Пищевая аллергия на арахис. Непереносимость белков коровьего молока и сои. Хронический функциональный запор. Синдром избыточного бактериального роста. Гиперурикемия. Гиперхолестеринемия. Субклинический гипотиреоз, дебют. Персистирующее течение инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр. Лямблиоз кишечника. Гипергомоцистеинемия. Полиморфизмы фолатного цикла: MTHFR 677-C/T, MTRR 66-A/G». На момент начала курации ведущим синдромом у пациента можно считать полигландулярную недостаточность в виде клинически значимого гипотиреоза и надпочечниковой недостаточности (адренкортикотропный гормон – 95 пг/мл, ТТГ – 12,3 мЕд/л). После купирования гормональной недостаточности мальчик в скором времени набрал вес, окреп, к возрасту 2,5 года моторные навыки приблизились к норме. На фоне комплексной противовоспалительной и метаболической терапии к трем годам ребенок освоил простую фразовую речь. Дважды в год проходил курсы митохондриальной реабилитации «РЕМИТ» в виде 12-дневного курса интервальной гипокситерапии, гипербарической оксигенации и озонотерапии. Одновременно проходил поддерживающие курсы по стабилизации гормонального статуса. На момент написания статьи мальчику исполнилось пять лет, моторное развитие согласно возрасту, пользуется двухколесным велосипедом и самокатом. Общается развернутыми сложными фразами, переносный смысл понимает в полном объеме. В общении со сверстниками держится уверенно, посещает детское дошкольное учреждение общего вида.

Заключение

Генетический синдром сопровождается фенотипическими изменениями и лицевым дисморфизмом, определенной ригидностью абстрактного мышления. Тем не менее выраженность проявлений генетического заболевания на фоне патогенетического лечения значительно сглаживается. Патогенетически обоснованная терапевтическая стратегия дает возможность даже пациентам с тяжелыми генетическими синдромами, классически признаваемыми неизлечимыми и некурабельными, приобретать навыки и стабилизироваться по соматическому и психоречевому статусу. *

Литература

1. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 55–81.
2. Bull M.J., Trotter T., Santoro S.L., et al. Health supervision for children and adolescents with Down syndrome. *Pediatrics*. 2022; 149 (5): e2022057010.
3. Weijerman M.E., De Winter J.P. Clinical practice: the care of children with Down syndrome. *Eur. J. Pediatr*. 2010; 169 (12): 1445–1452.
4. Moss J., Richards C., Nelson L., Oliver C. Prevalence of autism spectrum disorder symptomatology and related behavioural characteristics in individuals with Down syndrome. *Autism*. 2013; 17 (4): 390–404.
5. Walpert M., Zaman S., Holland A. A systematic review of unexplained early regression in adolescents and adults with Down syndrome. *Brain Sci*. 2021; 11 (9): 1197.
6. Santoro J.D., Khoshnood M.M., Nguyen L., et al. Alternative diagnoses in the work up of Down syndrome regression disorder. *J. Autism Dev. Disord*. 2023.



7. Roizen N.J., Patterson D. Down's syndrome. *Lancet*. 2003; 361 (9365): 1281–1289.
8. Cutler A.T., Benezra-Obeiter R., Brink S.J. Thyroid function in young children with Down syndrome. *Am. J. Dis. Child*. 1986; 140 (5): 479–483.
9. Bonamico M., Mariani P., Danesi H., et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian Down syndrome patients: a multicenter study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2001; 33 (2): 139–143.
10. Каратеев А.Е., Лиля А.М., Дыдыкина И.С. и др. Персонификация применения нестероидных противовоспалительных препаратов при скелетномышечных заболеваниях. Резолюция по результатам совещания экспертов от 13 декабря 2017 года. *Медицинский совет*. 2018; 18: 76–84.
11. Jones J.T., Talib N., Lovell D., Becker M. Clinical features and treatment of Down syndrome arthropathy: experience from two US tertiary hospitals. *Paediatr. Drugs*. 2019; 21 (1): 33–39.
12. Juj H., Emery H. The arthropathy of Down syndrome: an underdiagnosed and under-recognized condition. *J. Pediatr*. 2009; 154 (2): 234–238.
13. Bergholdt R., Eising S., Nerup J., Pociot F. Increased prevalence of Down's syndrome in individuals with type 1 diabetes in Denmark: a nationwide population-based study. *Diabetologia*. 2006; 49 (6): 1179–1182.
14. Metwalley K.A., Farghaly H.S. Endocrinal dysfunction in children with Down syndrome. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2022; 27 (1): 15–21.
15. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА. 2011.
16. Pierce M.J., LaFranchi S.H., Pinter J.D. Characterization of thyroid abnormalities in a large cohort of children with Down syndrome. *Horm. Res. Paediatr.* 2017; 87 (3): 170–178.
17. Szeliga K., Antosz A., Skrzynska K., et al. Subclinical hypothyroidism as the most common thyroid dysfunction status in children with Down's syndrome. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022; 12: 782865.
18. Aversa T., Salerno M., Radetti G., et al. Peculiarities of presentation and evolution over time of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents with Down's syndrome. *Hormones (Athens)*. 2015; 14 (3): 410–416.
19. Whoooten R., Schmitt J., Schwartz A. Endocrine manifestations of Down syndrome. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2018; 25 (1): 61–66.
20. Attia A.M., Ghanayem N., Naqeeb H. Sexual and reproductive functions in men with Down's syndrome. *Menoufia Med. J.* 2015; 28 (2): 471–474.
21. Hefti E., Blanco J.G. Pharmacotherapeutic considerations for individuals with Down syndrome. *Pharmacotherapy*. 2017; 37 (2): 214–220.
22. Kowalczyk K., Pukajko K., Malczewska A., et al. L-thyroxine therapy and growth processes in children with Down syndrome. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2013; 22 (1): 85–92.
23. Bona G., Prodam F., Monzani A. Subclinical hypothyroidism in children: natural history and when to treat. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2013; 5 (Suppl 1): 23–28.
24. Shaki D., Hershkovitz E., Tamam S., et al. GH treatment in pediatric Down syndrome: a systematic review and mini meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023; 14: 1135768.
25. Myrelid Å., Bergman S., Elfvik Strömberg M., et al. Late effects of early growth hormone treatment in Down syndrome. *Acta Paediatr.* 2010; 99 (5): 763–769.
26. Palumbo M.L., McDougale C.J. Pharmacotherapy of Down syndrome. *Expert Opin. Pharmacother.* 2018; 19 (17): 1875–1889.

Pathogenetic Approaches to Correction of Immunometabolic Status of Patients with Down Syndrome

T.Ye. Obodzinskaya¹, V.O. Generalov¹, T.R. Sadykov, PhD¹, S.V. Prikazchikov², A.N. Alexandrenkova¹

¹ *PlanetaMed LLC*

² *Scientific Research Institute of Health Organization and Medical Management*

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

Patients with a confirmed diagnosis of a genetic syndrome that determines the clinical picture of a psychoneurological disorder represent the most difficult contingent for a clinician due to their complexity of disease prognosis and, in some cases, lack of ambition to achieve results in cognitive development. Patients with Down syndrome (DS) also belong to the group under consideration and, despite the wide range of capabilities of a patient with trisomy, most often such patients receive a limited set of rehabilitation and pedagogical measures, leading only to the stabilization of their psychoneurological state. However, delayed psychomotor development and a number of behavioral disorders close to autistic disorders in patients with diabetes are determined not only by the genetic syndrome, but also by immunometabolic disorders detected in such patients. A therapeutic strategy based on a pathogenetic approach, including correction of hormonal disorders, neuroinflammation and stabilization of mitochondrial status, leads to a significant improvement in the condition of patients with diabetes, including progress in psychomotor development and social adaptation. The article discusses the basic immunological molecular biochemical mechanisms accompanying trisomy 21, which largely determine the clinical picture of the syndrome, as well as promising ways to correct them. A clinical case of a patient receiving pathogenetic treatment is presented.

Keywords: Down syndrome, trisomy 21, psychomotor development delay, treatment



Инновационный комбинированный подход к лечению когнитивных нарушений: ментальный тренинг и современная ноотропная терапия

Когнитивные функции обеспечивают полноценное взаимодействие человека с окружающей действительностью, существенно влияют на его качество жизни, работоспособность и социальную активность. В связи с тенденцией к увеличению продолжительности жизни населения вопросы профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных нарушений не утрачивают актуальности. На симпозиуме, организованном в рамках юбилейной XX Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения», ведущие российские эксперты обсудили современные возможности комбинации медикаментозных и немедикаментозных методов в лечении когнитивных расстройств. Кроме того, эксперты представили новые научно-практические программы, направленные на повышение качества терапии пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями.



Профессор, д.м.н.
В.В. Захаров

Как отметил д.м.н., профессор, заведующий учебной частью кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Владимир Владимирович ЗАХАРОВ, при выборе терапевтической тактики решающее значение имеют степень выраженности и причины возникновения когнитивных нарушений. Легкие и умеренные когнитивные

Современные подходы к комбинированной терапии когнитивных нарушений при сосудистой патологии головного мозга

расстройства важно дифференцировать от тяжелых, в частности деменции. Основным диагностическим признаком тяжелых когнитивных нарушений является отсутствие самостоятельности, зависимость от посторонней помощи.

При лечении пациентов с когнитивными расстройствами легкой и умеренной степени используют методы немедикаментозной и медикаментозной нейропротекции, при выраженных нарушениях – ингибиторы ацетилхолинэстеразы и/или мемантин.

Немедикаментозный подход к нейропротекции у пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями предусматривает соблюдение рекомендаций по рациональному питанию и изменению образа жизни, повышению умственной и физической активности.

Популярным методом профилактики снижения когнитивных функций с возрастом считается так называемая диета для сохранения ума (MIND). Основу рациона MIND составляют компоненты средиземноморской и антигипертензивной диеты, насыщенные природными антиоксидантами, замедляющими нейродегенеративные процессы. Природные антиоксиданты витамины С и Е содержатся в зелени, овощах, орехах, ягодах, морепродуктах. Красное мясо и жиры в рацион не входят¹. В исследовании PREDIMED сравнивали когнитивные способности пожилых лиц с сосудистыми факторами риска, находившихся на средиземноморской диете, и пациентов контрольной группы, получавших питание с низким содержанием жиров. Через 6,5 года наблюдения у лиц, находившихся на средиземноморской диете,

¹ Morris M.C., Tangney C.C., Wang Y., et al. MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimers Dement.* 2015; 11 (9): 1015–1022.



XX Междисциплинарная конференция с международным участием «Вейновские чтения»

отмечалось достоверное преимущество в показателях снижения темпа развития когнитивного дефицита по краткой шкале оценки психических функций (Mini-Mental State Examination, MMSE) и тесту рисования часов (Clock Drawing Test, CDT) перед пациентами контрольной группы. Исследователи сделали вывод, что средиземноморская диета улучшает когнитивные способности².

По словам профессора В.В. Захарова, физическая активность – эффективный немедикаментозный метод профилактики цереброваскулярных заболеваний и нейродегенерации. Доказано, что двигательная активность является единственным способом повышения уровня липопротеинов высокой плотности так называемого хорошего холестерина. Кроме того, двигательная активность способствует снижению массы тела, тем самым уменьшая уровень артериального давления, риск развития метаболического синдрома, сахарного диабета и системного воспаления. Во время физической активности в организме увеличивается синтез нейротрофических факторов, обеспечивающих нейропротекцию и нейрорепарацию, а также происходит стимуляция коллатерального кровотока, что приводит к неоангиогенезу. Таким образом, рекомендации по выполнению физических упражнений в целях предупреждения прогрессирования когнитивных расстройств можно считать обязательными для повседневной клинической практики.

Данные исследований свидетельствуют о том, что для профилактики когнитивных расстройств необходима социальная активность. Так, в исследовании в течение четырехлетнего периода оценивали влия-

ние социальной изоляции и одиночества на когнитивные функции у лиц старше 50 лет. Установлено, что одиночество и изоляция служат предикторами снижения памяти и связаны с ухудшением когнитивных функций у пожилых людей. При этом прослеживается взаимосвязь между уровнем образования испытуемых и темпом снижения когнитивных функций. У лиц с высшим образованием темп снижения памяти более умеренный, чем у лиц с более низким уровнем образования³.

Эффективным методом нелекарственной профилактики и лечения когнитивных нарушений является когнитивный тренинг – упражнения по тренировке памяти и внимания. Нейропсихологи выделяют два вида когнитивного тренинга – компенсаторный и заместительный. Компенсаторный направлен на общее развитие когнитивных функций и профилактику их снижения. Пациент решает поставленные задачи за счет сохранных когнитивных функций. Заместительный когнитивный тренинг позволяет восстановить уже утраченную когнитивную функцию. Когнитивный тренинг может быть индивидуальным и групповым.

Наиболее эффективным считается компенсаторный групповой тренинг, в том числе с включением элементов творчества. В ходе компенсаторного группового тренинга у пациента не только улучшаются познавательная деятельность, внимание и память, но и восстанавливается социальная активность, формируется эмоциональная заинтересованность в процессе лечения. Эти факторы положительно влияют на замедление скорости когнитивного снижения. В работе с пациентами используют такие методики, как

игра в шахматы, проба Шульте в разных модификациях, лабиринты, пазлы⁴.

Докладчик подчеркнул, что целью когнитивного тренинга являются развитие и тренировка всех когнитивных функций – внимания, памяти, мышления, регуляторных процессов в ходе выполнения упражнений. При этом основой задачей должно быть не выполнение упражнений на «отлично», а стимулирование работы мозга и соответственно когнитивной деятельности в ходе тренинга. Когнитивный тренинг влияет на процессы синапто- и нейрогенеза. Активация деятельности мозга способствует образованию новых нейронов и нейронных связей, что замедляет степень прогрессирования когнитивных расстройств.

Комплексный подход к ведению пациентов с когнитивными расстройствами включает немедикаментозный и медикаментозный методы. Эффективным способом поддержания процессов синапто- и нейрогенеза по праву считается нейрометаболическая терапия, которую необходимо комбинировать с когнитивным тренингом, физической активностью и модификацией образа жизни.

Доказана эффективность применения на этапе недементных когнитивных расстройств препаратов предшественников ацетилхолина. Ацетилхолин – один из основных медиаторов нервного возбуждения, участвует в процессе фокусировки внимания и запоминания нового. На этапе деменции используются ингибиторы ацетилхолинэстеразы, а на этапе додементных когнитивных нарушений – предшественники ацетилхолина, прежде всего холина альфосцерат.

² Martínez-Lapiscina E.H., Clavero P., Toledo E., et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2013; 84 (12): 1318–1325.

³ Shankar A., Hamer M., McMunn A., Steptoe A. Social isolation and loneliness: relationships with cognitive function during 4 years of follow-up in the English Longitudinal Study of Ageing. *Psychosom. Med.* 2013; 75 (2): 161–170.

⁴ Науменко А.А., Громова Д.О., Преображенская И.С. Когнитивный тренинг и реабилитация пациентов с когнитивными нарушениями. *Доктор.ру*. 2017; 11 (140): 31–38.



Холина альфосцерат проникает через гематоэнцефалический барьер и расщепляется на холин и глицерофосфат. Холин усваивается нейронами и участвует в синтезе ацетилхолина, а глицерофосфат участвует в синтезе фосфатидилхолина – структурного компонента нейрональных мембран. За счет усиления ацетилхолинергической медиации холина альфосцерат оказывает прямой ноотропный эффект, способствует восстановлению нейротрансмиссии. Холина альфосцерат путем восстановления поврежденных нейрональных мембран активизирует процессы нейропластичности и нейрорепарации. На фоне приема холина альфосцерата наблюдаются увеличение числа холинергических нейронов, секреции нейротрофических факторов, восстановление роста и ветвления дендритных отростков и стимуляция роста аксонов.

Как известно, ацетилхолинергический дефицит – универсальный конечный механизм развития когнитивной недостаточности. Важно, что ацетилхолинергический дефицит развивается у лиц с нарушением памяти и внимания различной этиологии, но не является нозоспецифичным признаком определенного заболевания, наблюдается при болезни Альцгеймера, дегенеративных заболеваниях с тельцами Леви, болезни Паркинсона и хронической ишемии головного мозга. У пациентов с нарушениями памяти и внимания при выборе терапии следует учитывать наличие ацетилхолинергического дефицита.

В нашей стране накоплен клинический опыт применения холина альфосцерата при когнитивных нарушениях. Одним из препаратов

холина альфосцерата является Церетон, хорошо зарекомендовавший себя в комплексной терапии пациентов с когнитивными нарушениями различной этиологии.

В открытом проспективном исследовании Т.Н. Батышевой и соавт. оценивали эффективность и безопасность холина альфосцерата (Церетон) у 46 пациентов с умеренными когнитивными нарушениями сосудистого генеза. Средний возраст больных составил 43 года. В ходе исследования пациенты получали препарат Церетон 4 мл внутримышечно один раз в сутки в течение 15 дней.

Первичной конечной точкой исследования была динамика психоневрологического и когнитивного статуса в баллах (до лечения) и после курса лечения по шкалам и тестам: стандартный MMSE, шкала общего ухудшения (Global Deterioration Scale (GDS)), оценка субъективного состояния больных по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) врачом и пациентом⁵.

Уже на пятый-шестой день на фоне инъекционной терапии препаратом Церетон наблюдалось субъективное улучшение когнитивного статуса. 84% больных отмечали легкость или ясность в голове, облегчение процессов запоминания, повышение умственной работоспособности. По окончании курса терапии Церетоном регистрировалось не только субъективное улучшение, но и положительная динамика по шкалам MMSE, GDS, ВАШ. Полученные данные свидетельствуют о том, что препарат Церетон (холина альфосцерат) достоверно улучшает психоневрологический статус и когнитивное функционирование у пациентов среднего возраста с умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза.

В другом отечественном исследовании оценивали опыт применения Церетона у пациентов с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными расстройствами. Церетон назначали в дозе 1000 мг в 200 мл физиологического раствора (в виде инфузии) в течение 15 дней в условиях стационара, затем амбулаторно по одной капсуле (400 мг) три раза в день на протяжении трех месяцев. Всем пациентам до и после курса лечения проводились неврологическое и нейропсихологическое исследования. По данным исследований, на фоне терапии Церетоном улучшилось качество жизни пациентов, снизились показатели тревоги и депрессии. Применение препарата Церетон у пациентов с хронической ишемией мозга и умеренными когнитивными нарушениями ассоциируется с положительной динамикой состояния больных, в том числе в отношении улучшения памяти, концентрации внимания и умственной работоспособности. Кроме того, препарат Церетон характеризуется хорошей переносимостью⁶. На фоне применения холина альфосцерата у пожилых пациентов с хронической ишемией головного мозга отмечается регресс когнитивных расстройств, а также положительная динамика неврологического статуса, клинически проявляющаяся исчезновением или уменьшением субъективной и объективной неврологической симптоматики⁷.

В клинической практике используют две схемы терапии препаратом Церетон: ступенчатую и длительную терапию капсулами или раствором для приема внутрь. В рамках ступенчатой терапии первые десять дней препарат вводят в виде внутримышечных

⁵ Батышева Т.Н., Нестерова О.С., Отческая О.В. и др. Применение Церетона у больных с умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза. Трудный пациент. 2009; 4 (5): 42–47.

⁶ Пизова Н.В. Опыт применения Церетона у больных с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными расстройствами. Журнал неврологии и психиатрии. 2014; 12: 78–83.

⁷ Соловьева А.В., Чичановская Л.В., Бахарева О.Н., Брянцева М.В. Изучение эффективности препарата Церетон в лечении больных пожилого возраста, страдающих хронической ишемией головного мозга. РМЖ. 2009; 23: 1522.



XX Междисциплинарная конференция с международным участием «Вейновские чтения»

или внутривенных инъекций 1000 мг/сут, затем переходят на пероральный прием – 1200 мг/сут в капсулах или 1200 мг/сут в растворе для приема внутрь на протяжении еще 3–6 месяцев. Длительную терапию препаратом Церетон можно начинать с пероральной формы (две капсулы (800 мг) утром и одна капсула (400 мг) днем) или

раствора для приема внутрь (5 мл (600 мг) утром и 5 мл днем), продолжать в течение 3–6 месяцев.

В заключение профессор В.В. Захаров отметил, что сосудистые когнитивные нарушения – главный клинический признак и диагностический критерий хронической ишемии мозга. В лечении пациентов с когнитивными нарушениями,

не достигающими выраженности деменции, важное место занимают немедикаментозные методики (планирование питания, физическая активность, когнитивный тренинг). Наиболее эффективным считается сочетание когнитивного тренинга с нейрометаболической поддержкой нейрорепаляции и ацетилхолинергической системы.

Когнитивный тренинг и новый комплаенс-сервис

Профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Ирина Сергеевна ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ обратила внимание коллег на важность ранней диагностики когнитивных нарушений и своевременного назначения эффективных методов немедикаментозного и лекарственного лечения.

Накопленный опыт реальной неврологической практики позволяет выделить актуальные проблемы, снижающие эффективность профилактики и лечения пациентов с когнитивными нарушениями. В ряде случаев врач может неверно диагностировать заболевание, назначить неправильное или неполное лечение, не объяснить пациенту схему, продолжительность и цель терапии. Таким образом, врач не формирует достаточный комплаенс и приверженность лечению, не создает у пациента ощущения работы в команде. Пациент часто не понимает, какую терапию, по какой схеме и как долго принимать. Он не чувствует себя в безопасности в условиях начала новой терапии и/или без связи с доктором, обращается за советом к родственникам, соседям, в интернет, аптеку. Как следствие, пациент не выполняет предписаний врача, отказывается от лечения, заменяет или прекращает его. При этом на приеме сложно получить достоверное подтверждение от пациента, соблюдались ли рекомен-

дации. Как известно, дневник лечения больные ведут крайне редко. По мнению врачей, наиболее частые причины некомплаентности – непонимание пациентами последствий для здоровья (в случае несоблюдения рекомендаций), высокая стоимость предлагаемого лечения, потенциальные побочные эффекты. Поэтому большинство практикующих врачей считают необходимым принять дополнительные меры, чтобы повысить число пациентов, следующих рекомендациям.

Сказанное свидетельствует о необходимости введения в повседневную практику дистанционной сервисной онлайн-программы, позволяющей улучшить качество лечения за счет повышения комплаентности пациента с когнитивными нарушениями.

Сегодня в целях повышения эффективности лекарственных и нелекарственных методов и увеличения комплаенса пациентов на платформе дистанционного сервиса «Мое здоровье» представлена программа информационной поддержки пациентов с когнитивными нарушениями «Активное долголетие». Это активный и доступный онлайн-сервис для информационной поддержки пациентов с когнитивными нарушениями на уровне ведущих экспертов здравоохранения и лечащего врача. Для подключения к программе пациенту необходимо скачать приложение «Мое здоровье» в мобильный телефон. После регистрации в приложении и внесения собственных данных для пациента открывается ряд

программ, одной из которых является программа «Активное долголетие». В программе «Активное долголетие», размещенной в приложении «Мое здоровье», пациенты ежедневно смогут выполнять практические задания для улучшения работы мозга (когнитивный тренинг) и рекомендации о физических упражнениях. В опции программы входят шагомер и «таблетница». Для улучшения комплаенса пользователь приложения может выбрать одну из функций программы – «таблетница». После заполнения пациенту будут приходить напоминания о необходимости принять препарат, в том числе пациент сможет разместить напоминание о приеме.

Следует отметить, что Церетон (холина альфосцерат) – патогенетически обоснованный препарат выбора для коррекции когнитивных нарушений. Препарат Церетон оказывает полимодальное действие и способствует улучшению холинергической передачи, восстановлению поврежденных клеточных мембран, улучшению



Профессор, д.м.н.
И.С. Преображенская



мозгового кровотока. Кроме того, препарат направлен на восстановление когнитивных и двигательных функций, нормализацию психоэмоционального состояния. Важно, что три лекарственных формы препарата Церетон (раствор для внутривенных и внутримышечных инъекций, капсулы, раствор во флаконах для приема внутрь) обеспечивают индивидуальный подход к каждому пациенту. Для облегчения выбора различных курсов терапии капсулы Церетон 400 мг выпускают в разном количестве в упаковке по 14, 28, 56, 112 штук. Церетон в капсулах 400 мг № 112 экономичен и удобен для пациентов, находящихся на длительных курсах терапии. У взрослых пациентов одна упаковка рассчитана на пять недель терапии. Церетон в форме раствора для приема внутрь удобен для использования пожилыми пациентами, особенно после инсульта, а также детьми и подростками.

Профессор И.С. Преображенская отметила, что в рамках приложения предусмотрен образовательный курс, в котором она и профессор В.В. Захаров подробно объясняют, что такое когнитивные нарушения, как использовать приложение и проводить оценку когнитивных функций. В свою очередь для врачей в приложении «Мое здоровье» на платформе «Активное долголетие» имеется возможность получения данных о физической активности пациента, прохождении им образовательного курса, когнитивного тренинга, выполнении рекомендаций о приеме лекарств. Эти данные позволяют лечащим врачам оценивать приверженность пациента лечению, эффективность получаемой терапии и корректировать схемы лечения при необходимости. Первый учебный курс программы «Курс для улучшения работы мозга от врачей-неврологов» состоит из 60 уроков, разделенных на блоки: информационная статья, видеоролик, интерактивные занятия и самостоятельные упражнения. Уроки открываются ежедневно при условии выполнения заданий предыдущего дня. В образовательной части урока в статье или видеоролике пациенту рассказывают о причинах развития и видах когнитивных нарушений, а также что необходимо делать, чтобы поддерживать активное долголетие. Практическая часть включает задания для улучшения работы мозга (когнитивный тренинг). Интерактивные

задания направлены на тренировку зрительного внимания, памяти, абстрактного мышления. После выполнения задания пациент получает обратную связь, как он выполнил текущее задание. При этом у него есть возможность улучшить свои показатели, повторно выполнив задание, и затем перейти к следующему уроку.

В результате прохождения заданий пациент получает 20–30 минут ежедневной необходимой когнитивной активности.

В следующем разделе «Курс по улучшению мелкой моторики» представлены практические задания по улучшению координации и мелкой моторики. Как известно, с возрастом у людей наблюдаются трудности с выполнением так называемых реципрокных движений, ухудшается реципрокная координация.

В приложении предусмотрено самотестирование когнитивных нарушений. Пациент может оценить степень когнитивного снижения перед началом обучения, а затем следить за динамикой состояния в процессе прохождения программы.

Для информационной поддержки программа содержит чат с медконсьержем.

Завершая выступление, профессор И.С. Преображенская подчеркнула, что современные мобильные технологии позволяют расширить возможности и повысить эффективность лечения больных с нарушениями когнитивных функций.

Пожилый пациент с сенильной астенией: курс на активное долголетие

Ведущий научный сотрудник, руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины Минздрава России, д.м.н. Вероника Николаевна ШИШКОВА отметила, что, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, пожилым считается

возраст 60–74 года, старческим – 75–89 лет, а лиц в возрасте 90 лет и старше считают долгожителями. Вместе с тем в шкалы по оценке риска неблагоприятных событий входит возраст начиная с 65 лет, а в клинических исследованиях, результаты которых используют при подготовке современных клинических рекомендаций, границы пожилого возраста различаются: ≥ 65, 70, 75 и 80 лет.



Скачать приложение можно по соответствующим QR-кодам.



Д.м.н.
В.Н. Шишкова



XX Междисциплинарная конференция с международным участием «Вейновские чтения»

Синдром старческой астении – состояние, характеризующееся возрастными изменениями организма, прежде всего костно-мышечной, иммунной, центральной нервной и эндокринной систем. К основным симптомам старческой астении относят ухудшение памяти и способности к анализу, ухудшение слуха и зрения, депрессию, недержание мочи, делириозность, нарушения чувствительности, потерю массы тела, общую слабость и др. Старческая астения может быть обусловлена сочетанием хронических заболеваний, а также является генетической и/или физиологической особенностью некоторых людей старше 65 лет.

В последние годы пациентов с синдромом старческой астении принято называть «хрупкими». Согласно данным российских исследований, среди населения Санкт-Петербурга 65 лет и старше распространенность старческой астении в зависимости от подхода к ее диагностике составляет 21,1–43,9%, преастении – 24,7–65,5%. Среди пациентов поликлиник Москвы аналогичной возрастной категории распространенность старческой астении составляет 4,2–8,9%, преастении – 45,8–61,3%^{8,9}. В основе формирования старческой астении лежат три тесно взаимосвязанных состояния: синдром недостаточности питания, саркопения и снижение метаболического индекса. Саркопения – физиологическое состояние, характеризующееся прогрессирующей генерализованной потерей силы, массы и функции скелетных мышц вследствие старения в отсутствие других причин. Недостаточность питания (белково-энер-

гетическая недостаточность) представляет собой патологическое состояние, обусловленное несоответствием поступления и расхода питательных веществ, приводящее к снижению массы тела и изменению компонентного состава организма, уменьшению физического и умственного функционирования, а также к ухудшению прогноза.

На сегодняшний день недостаточность питания среди пожилых людей, в том числе в развитых странах, явление не редкое. Существует прямая ассоциация между потребностью в уходе и недостаточностью питания. Распространенность риска развития недостаточности питания среди проживающих дома людей в возрасте 65 лет и старше составляет 17,3–25,8%¹⁰.

Среди основных факторов риска недостаточности питания (мальнутриции) выделяют:

- социальные (бедность, недостаток пищи, снижение повседневной активности, социальная изоляция и др.);
- медицинские (отсутствие аппетита, прием некоторых лекарственных средств, предшествующее назначение слишком строгой диеты, изменение вкусового и обонятельного рецепторных аппаратов, проблемы с жеванием, дисфагия, нарушение функционирования верхних конечностей, ограниченная мобильность, острые и хронические заболевания или травмы, протекающие с воспалительной реакцией и катаболическими процессами, болевой синдром и т.д.);
- психоэмоциональные (нарушения настроения, депрессия, когнитивные расстройства и др.)¹⁰.

В пожилом и старческом возрасте ненадлежащее питание способствует прогрессированию многих заболеваний. Следует подчеркнуть, что синдром мальнутриции является одним из ключевых факторов формирования каскада гериатрических синдромов: синдрома старческой астении, саркопении, пролежней, депрессии, снижения когнитивных функций и многих других состояний.

В настоящее время с целью своевременного выявления и прогнозирования риска прогрессирования синдрома старческой астении пациентам 60 лет и старше рекомендуется проводить скрининг с использованием опросника «Возраст не помеха». Название опросника подсказывает параметры, требующие оценки: В – вес, ЗР – зрение, С – слух, Т – травмы, Н – настроение, П – память, М – моча, Х – ходьба. За каждый положительный ответ начисляется один балл. Три балла свидетельствуют о высоком риске развития старческой астении, пациенту должна быть рекомендована консультация гериатра с составлением индивидуального плана ведения. Два балла – наличие синдрома старческой астении вероятно (преастения), пациенту показана коррекция выявленных нарушений, можно рассмотреть вопрос о направлении к гериатру. Ноль баллов – синдром старческой астении отсутствует. Скрининг с использованием данного опросника рекомендуется повторить через шесть месяцев.

Для предупреждения развития и прогрессирования синдрома старческой астении с целью сохранения качества жизни, когнитивных и двигательных функций

⁸ Остапенко В.С. Распространенность и структура гериатрических синдромов у пациентов амбулаторно-поликлинических учреждений г. Москвы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017.

⁹ Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020; 1: 11–46.

¹⁰ Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S., et al. Prevalence of geriatric syndromes among people aged 65 years and older at four community clinics in Moscow. Clin. Interv. Aging. 2018; 13: 251–259.



используют профилактические меры. Прежде всего профилактика синдрома старческой астении включают двигательную активность, ходьбу, тренировку мышц, рациональное питание, профилактику осложнений атеросклероза, купирование боли и коррекцию гериатрических синдромов, избегание социальной изоляции и ежегодную оценку функциональной активности. Докладчик подчеркнула, что качество жизни пожилого человека в первую очередь обусловлено его независимостью от посторонней помощи. Зависимость от посторонней помощи начинается, когда наступает слабость мышц, снижается масса тела, скорость ходьбы, развивается страх падений, возникают когнитивные нарушения. Сегодня в гериатрии все более популярным становится мнение, что на независимость пожилого человека влияет не количество заболеваний, а подход к терапии.

Безусловно, раннее выявление когнитивных нарушений и своевременное назначение лекарственной и нелекарственной терапии имеют большое значение для сохранения качества жизни людей пожилого и старческого возраста. Перспективным направлением в достижении этой цели являются разработанные онлайн-сервисы, мобильные приложения, направленные на повышение качества диагностики и терапии пациентов с когнитивными нарушениями.

Согласно современным отечественным клиническим рекомендациям, всем пациентам с когнитивными нарушениями для улучшения повседневной активности показано выполнение упражнений для стимуляции

когнитивных функций. Кроме того, по мере возможности целесообразна отмена препаратов с потенциально негативным действием на когнитивные функции, в том числе с высоким антихолинергическим эффектом. Пациентам с когнитивными нарушениями предпочтительно назначать нейротропную терапию препаратами с вазоактивными, метаболическими, антиоксидантными или ноотропными свойствами¹¹.

Старение человека обусловлено в том числе и старением холинергической системы, которое отмечается сразу в нескольких узловых точках ее функционирования, что сказывается на когнитивных функциях. Прежде всего снижается способность нейронов использовать необходимый пластический материал, нарушается баланс ключевых холинергических ферментов, утрачиваются холинергические нейроны. Холина альфосцерат оказывает комплексное действие, поскольку является универсальным донором холина, который способен проходить через гематоэнцефалический барьер. Это позволяет в полной мере скорректировать холинергический дефицит, способствует увеличению числа холинергических нейронов, а также увеличивает репарацию нейрональных мембран, поддерживая оптимальный уровень глицерофосфата для синтеза фосфатидилхолина. Анализ реальной клинической практики показывает, что применение холина альфосцерата в качестве адъювантного препарата способствует замедлению темпов нарастания когнитивной дисфункции у пожилых пациентов¹².

В исследовании С.И. Гавриловой и соавт. представлен клинический опыт применения холина альфосцерата при додементных когнитивных нарушениях у лиц пожилого возраста. Авторы оценивали эффективность и безопасность холина альфосцерата (Церетон) у 50 пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями на фоне болезни Альцгеймера и цереброваскулярных заболеваний. Пациентам к стандартной терапии добавляли препарат Церетон в дозе 1200 мг/сут на протяжении трех месяцев. В ходе наблюдения оценивали динамику психоневрологического и когнитивного статуса до лечения и после курса терапии по шкалам и тестам (MMSE, CDT, тест отсроченного воспроизведения десяти слов, тест звуковых ассоциаций, тест категориальных ассоциаций)¹³.

В результате курса лечения препаратом Церетон уже через 45 дней в группе пациентов с когнитивными нарушениями отмечалось значимое улучшение состояния когнитивного статуса. Конечная оценка эффективности терапии продемонстрировала, что добавление холина альфосцерата к стандартной терапии достоверно улучшает психоневрологический статус и когнитивное функционирование у пациентов с преддементной стадией болезни Альцгеймера и сочетанным сосудистым поражением головного мозга. В исследовании выявлена позитивно значимая ассоциация эффективности терапии с генотипом ApoE4(-) по тестам непосредственного и отсроченного воспроизведения десяти слов. Показано, что Церетон хорошо переносится пациентами и может быть рекомендован

¹¹ Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2022.

¹² Kang M., Lee D.B., Kwon S., et al. Effectiveness of nootropics in combination with cholinesterase inhibitors on cognitive function in mild-to-moderate dementia: a study using real-world data. J. Clin. Med. 2022; 11 (16): 4661.

¹³ Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Пономарева Е.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность применения холина альфосцерата в лечении додементных когнитивных нарушений в позднем возрасте. Журнал неврологии и психиатрии. 2018; 5: 45–53.



XX Междисциплинарная конференция с международным участием
«Вейновские чтения»

в качестве средства превентивной терапии деменции лицам с высоким риском развития болезни Альцгеймера, в частности пациентам с умеренными когнитивными расстройствами. Как отметила В.Н. Шишкова, данные последних исследований демонстрируют дополнительные эффекты холина альфосцерата. Так, в зарубежном исследовании изучали влияние холина альфосцерата на улучшение слуха у пациентов 65–85 лет с возрастной потерей слуха, использовавших слуховые аппараты. Установлено,

что терапия пероральным препаратом холина альфосцерата улучшает восприятие на слух у пользователей слуховых аппаратов¹⁴. Отечественный препарат Церетон выпускается в нескольких формах. Новая уникальная форма выпуска – раствор для приема внутрь 120 мг/мл теперь выпускается в двух объемах флаконов – 100 и 30 мл. Церетон в форме раствора для приема внутрь характеризуется высокой биодоступностью, не содержит сорбитол, легко титруется благодаря мерному шприцу. Наличие

адаптера препятствует проливному раствору. Церетон обладает приятным вкусом земляники, характеризуется высоким уровнем безопасности и разрешен к применению с шести лет.

Таким образом, применение комплексного подхода, сочетающего немедикаментозные методы (когнитивный тренинг, физическая активность, модификация образа жизни) и лекарственную терапию препаратами с доказанным нейротропным действием, способствует улучшению когнитивных функций и качества жизни больных.

Инновационная программа по оценке эффективности когнитивной терапии: холина альфосцерат + ментальный тренинг

С заключительным докладом выступил д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, директор Института междисциплинарной медицины Алексей Борисович ДАНИЛОВ. Он подробно рассказал об особенностях работы головного мозга человека, когнитивных нарушениях, а также о разработке и внедрении наблюдательной программы по оценке эффективности комбинированной когнитивной терапии, включающей немедикаментозный и медикаментозный подходы. Мозг человека – генеральный менеджер по контролю и управлению его жизнью, определяющий ее качество и продолжительность. Он отвечает за взаимоотношения человека с самим собой, окружающими людьми, внешним миром. Прежде всего мозг диагностирует проблемы организма и отдает ему команды для комфортного выживания. Когда человеку неприятно какое-либо действие, он старается избежать

его, когда что-то нравится – хочет повторить. Именно мозг определяет выбор варианта поведения человека. Однако современный человек не всегда может распознать биологические сигналы, которые говорят о необходимости изменений в жизни. Боль, тревога, изжога – на самом деле доброжелательные сигналы организма, который сообщает о проблеме и необходимости перемены поведения. При правильном понимании этих сигналов в ответ мозг посылает сигналы радости, удовлетворения, удовольствия.

Несмотря на многочисленные исследования в области неврологии, в частности болезни Альцгеймера, общее бремя неврологических заболеваний в мире продолжает неизбежно увеличиваться по мере роста численности населения и старения.

В последние десятилетия проводились исследования, посвященные поиску и изучению перспективных методов лечения болезни Альцгеймера. Однако масштабный анализ эффективности и безопасности,



Профессор, д.м.н.
А.Б. Данилов

иницированный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, продемонстрировал, что из 146 препаратов только четыре прошли клинические испытания, показали терапевтический эффект и были зарегистрированы для лечения болезни Альцгеймера¹⁵.

С чем связаны неудачи в поисках лекарства от болезни Альцгеймера? Дело в том, что болезнь Альцгеймера – многофакторное заболевание, требующее комплексного лечения.

Известный американский нейробиолог и невролог Дэйл Бредесен долгие годы изучал проблему болезни Альцгеймера и разработал

¹⁴ Na G., Kwak S.H., Jang S.H., et al. Supplementary effect of choline alfoscerate on speech recognition in patients with age-related hearing loss: a prospective study in 34 patients (57 ears). *Front. Aging Neurosci.* 2021; 13: 684519.

¹⁵ PhRMA analysis of Adis R&D Insight Database 25, January 2018.



уникальный протокол лечения. Он доказал, что заболевание невозможно вылечить одним лекарством, поскольку существует несколько фенотипов болезни Альцгеймера. Кроме того, терапия должна воздействовать на разные мишени, факторы, которые способствуют развитию болезни Альцгеймера. Протокол лечения пациента с болезнью Альцгеймера должен включать комплексные изменения в диете, когнитивный тренинг, физические упражнения, оптимизацию сна, лекарственные препараты и витамины. Подбирая индивидуальную схему лечения для пациентов с болезнью Альцгеймера, можно остановить прогрессирование и даже повернуть вспять когнитивные нарушения. Профессор А.Б. Данилов отметил, что сегодня при выборе подхода к лечению когнитивных нарушений от понятия болезни мозга фокус смещается в сторону концепции «здоровье мозга». Помимо специфического лечения на первое место при ведении пациента с когнитивными нарушениями выходит задача по защите и превенции мозга. Среди методов поддержания здоровья мозга особое место занимают упражнения, направленные на улучшение когнитивных способностей человека, или брейнфитнес.

На основании новой концепции о здоровье мозга родилась идея создания программы по оценке эффективности когнитивной терапии, в рамках которой пациенты с когнитивными нарушениями будут получать комбинацию современного лекарственного препарата и немедикаментозных терапевтических практик. На сегодняшний день

Наблюдательная программа направлена на увеличение врачебных знаний, приобретение опыта и популяризацию комбинированного применения современных лекарственных препаратов и немедикаментозных терапевтических практик для изменения образа мышления и образа жизни, способствующих долголетию. Основная цель программы – оценить эффективность брейнфитнеса в сочетании с фармакотерапией когнитивных нарушений, а также приверженность применения брейнфитнеса и фармакотерапии в российской популяции пациентов

Институтом междисциплинарной медицины инициирована наблюдательная программа с целью увеличения врачебных знаний, приобретения опыта и популяризации комбинированного применения современных лекарственных препаратов и немедикаментозных терапевтических практик для изменения образа мышления и образа жизни, влияющих на качество жизни и способствующих долголетию. Основной целью данной программы является оценка эффективности брейнфитнеса в сочетании с фармакотерапией когнитивных нарушений, а также приверженности применения брейнфитнеса и фармакотерапии в российской популяции пациентов. Ведущие эксперты программы – профессора В.В. Захаров и И.С. Преображенская, научный руководитель проекта – профессор В.В. Захаров.

В программе примут участие около 700 пациентов старше 18 лет с легкими и умеренными когнитивными нарушениями с хронической ишемией мозга, синдромом умеренных когнитивных нарушений по амнестическому типу (предполагаемый дебют болезни Альцгеймера), пациенты, находящиеся в восстановительном периоде после инсульта. В рамках программы пациенты будут заниматься упражнениями, направленными на улучшение когнитивных функций (брейнфитнес), на фоне

приема курса препарата холина альфосцерат (Церетон). Каждый пациент будет проходить наблюдение в течение двух месяцев.

Докладчик подчеркнул, что данная программа – первая в России попытка оценить эффективность золотого дуэта в лечении когнитивных расстройств: когнитивного тренинга и нейротропного препарата Церетон. Он призвал врачей, присутствовавших в зале, к сотрудничеству, и отметил, что участие в программе будет способствовать приобретению опыта исследовательской деятельности, знакомству с инновационной онлайн-платформой по улучшению когнитивного здоровья («Активное долголетие»), получению собственного представления об эффективности сочетанного применения известного ноотропа в комбинации с когнитивным тренингом.

Подводя итог, профессор А.Б. Данилов отметил, что пациенты с когнитивными нарушениями нуждаются не только в качественном лечении, но также в поддержке и внимании со стороны лечащего врача. Для успешного достижения поставленных целей терапии когнитивных нарушений необходимо осуществлять персонализированный комплексный подход к пациенту с использованием медикаментозных и немедикаментозных методов с доказанной эффективностью и безопасностью. *



Информация о наблюдательной программе размещена на сайте Института междисциплинарной медицины <https://idm.institute/> и Ассоциации междисциплинарной медицины <https://intermeda.ru/>. Ознакомиться с программой, а также стать ее участником можно, считав QR-код.

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)-(PG-RU) от 13.06.2023. 5. Листок вкладыш - информация для пациентов Церетон® раствор для в/в и в/м инъекций ЛП-№(000946)-(PG-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





Клуб экспертов «Пациент с мигренью в повседневной практике: клинический профиль и выбор оптимальной терапии»

В последние десятилетия проблемам диагностики и лечения головной боли – одной из основных причин нетрудоспособности населения уделяется особое внимание. Обсуждению актуальных вопросов лечения мигрени в реальной практике амбулаторного приема был посвящен симпозиум, организованный в рамках XX Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения».



Д.м.н.
М.И. Корешкина

Руководитель Центра лечения головной боли клиники «Медицинская коллегия» Санкт-Петербурга, д.м.н. Марина Игоревна КОРЕШКИНА, отметив, что женщины страдают мигренью чаще, чем мужчины, начала выступление с разбора типичного клинического случая.

Пациентка 38 лет, менеджер, замужем, имеет пятилетнего ребенка. Обратилась к специалисту с жалобами на сильную головную боль. Для эффективного ведения пациентки с головной болью необходимо установить правильный диагноз. И немаловажную роль

Пациент с мигренью впервые на приеме: алгоритм действий врача

здесь играет четкий алгоритм опроса. Пациентке было задано несколько вопросов, в частности: когда началась головная боль? когда она возникла впервые? головная боль – это приступ или фон либо и то и другое? Судя по ответам, очень сильная боль у пациентки появилась три-четыре года назад, когда она вышла на работу после декретного отпуска, что связала с большой нагрузкой. Впервые головная боль возникла еще в школьные годы, в 15 лет. Головная боль проявляется по-разному: сильный приступ, фоновая боль, легкая.

При дальнейшем опросе о локализации, характере, интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (от 1 до 10 баллов), наличии тошноты, раздражающих факторах (свет, звуки музыки) пациентка указала на боль в височной области справа или слева. Иногда болит вся голова. Боль давящая, ноющая, нередко пульсирующая. Интенсивность приступов достигает 7–8 баллов, иногда 10 баллов, фоновая боль

возникает каждый день. Практически никогда не бывает ясной головы. Во время сильной головной боли возникает тошнота, раздражает свет, иногда громкие звуки. Ауры нет, но перед приступом ухудшается настроение, появляется вялость.

Данные опроса соответствуют диагностическим критериям хронической мигрени¹.

В 2021 г. были опубликованы результаты исследования R. Ishii и соавт., в котором пациентов разделили на группы по количеству приступов мигрени. Установлено, что пациенты с 8–14 днями головной боли в месяц аналогичны пациентам с хронической мигренью по нетрудоспособности и качеству жизни².

Согласно календарю головной боли, который стала вести пациентка, в месяц у нее насчитывалось до 15 дней головной боли. Диагноз: мигрень без ауры хроническая.

По мнению эксперта, пациентам следует вести календарь (дневник) головной боли. Для учета дней с головной болью важно

¹ Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38 (1): 1–211.

² Ishii R., Schwedt T.J., Dumkrieger G., et al. Chronic versus episodic migraine: the 15-day threshold does not adequately reflect substantial differences in disability across the full spectrum of headache frequency. Headache. 2021; 61 (7): 992–1003.



XX Междисциплинарная конференция с международным участием «Вейновские чтения»

фиксировать не только дни с тяжелыми приступами, но и дни с легкой головной болью, а также дни с фоновой головной болью. Кроме того, необходимо указывать дни приема препаратов, чтобы не пропустить лекарственно-индуцированную головную боль.

Медикаментозная терапия мигрени проводится по двум направлениям: купирование приступов и профилактическая терапия. Для купирования приступов мигрени можно использовать триптаны. Триптаны следует принимать в начале приступа головной боли и не более восьми раз в месяц, чтобы избежать лекарственной зависимости. Если приступ легкий и работоспособность в норме, можно использовать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Значение имеет модификация образа жизни. Необходимо соблюдать режим сна, избегать перерывов в еде, заниматься умеренной физкультурой, не пользоваться гаджетами перед сном.

Для пациентов с мигренью важны такие свойства препарата, как быстрое наступление эффекта, длительная активность и низкая частота побочных реакций. Именно такими свойствами обладает

новый триптан Релонова®, содержащий 10 мг ризатриптана.

Согласно результатам метаанализа 28 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований относительной эффективности различных пероральных триптанов в купировании боли через два часа, ризатриптан 10 мг (Релонова®) – единственный триптан, который ассоциируется со значительно более высоким терапевтическим эффектом, чем препарат сравнения суматриптан 100 мг³.

Быстрое терапевтическое действие ризатриптана продемонстрировано в исследовании J. Teall и соавт. На фоне применения ризатриптана 10 мг уже через 30 минут ослабление головной боли отмечалось у 24% пациентов, а через два часа – у 84% пациентов. При этом у 49% пациентов головная боль отсутствовала⁴. Между тем терапевтический эффект суматриптана и золмитриптана проявляется только спустя 45–60 минут после приема⁵.

Препарат Релонова® (ризатриптан 10 мг) производится в России и показан к применению у взрослых старше 18 лет для неотложного лечения фазы головной боли

при приступах мигрени (с аурой и без нее). Рекомендуемая разовая доза – одна таблетка (10 мг). Последовательные дозы можно принимать с интервалом не менее двух часов, но не более двух доз в течение 24 часов.

При легких приступах головной боли используют НПВП, в частности диклофенак. Диклофенак калия 12,5 и 25 мг входит в состав препарата Дифендум®. Препарат Дифендум® выпускается в форме капсул и показан к применению у взрослых и детей старше 14 лет с болевым синдромом различного происхождения, в том числе с головной болью. Препарат Дифендум® предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования, но на прогрессирование заболевания не влияет.

Завершая выступление, М.И. Корешкина констатировала, что в настоящее время, несмотря на трудности диагностики и лечения мигрени, возможно не только полноценное купирование приступов заболевания, но и улучшение качества жизни пациентов при условии исключения провоцирующих факторов и модификации образа жизни.

Подводные камни при выборе триптанов: на что обращать внимание у пациентов с мигренью

Профессор кафедры нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, врач-невролог Клиники головной боли и вегетативных расстройств им. академика А. Вейна, д.м.н. Елена Глебовна ФИЛАТОВА акцентировала внимание коллег на сложности правильного

выбора препарата для лечения приступа и возможности применения ризатриптана у пациента с мигренью, не ответившего на терапию суматриптаном.

Пациент М., 38 лет. Семейный анамнез мигрени. Холост, имеет высшее образование, работает юристом (высокий уровень ответственности). В детстве рос и развивался нормально.



Профессор, д.м.н.
Е.Г. Филатова

³ Belsey J. Reconciling effectiveness and tolerability in oral triptan therapy: a quantitative approach to decision making in migraine management. J. Clin. Res. 2001; 4: 105–125.

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

⁵ Ferrari M.D., Roon K.I., Lipton R.B., Goadsby P.J. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet. 2001; 358 (9294): 1668–1675.



Жилищно-бытовые условия нормальные. Травм, в том числе головы, не было. Не курит, алкоголем не злоупотребляет, регулярно занимается спортом.

Обратился к специалисту с жалобами на одностороннюю головную боль, чаще слева, которая может распространяться на всю голову. Характер боли пульсирующий, высокая интенсивность – 7–8 баллов по ВАШ. Иногда на пике головной боли вынужден вызывать «скорую помощь». Сопутствующие симптомы: тошнота, фото- и фонофобия, осмофобия, в половине случаев рвота. Связь с физической активностью неопределенная, поскольку пациент старается во время приступов лежать. Частота приступов – 6–8 дней в месяц, длительность – 24 часа. Приступы головной боли влияют на качество жизни и производительность труда.

Диагноз: мигрень без ауры, частая эпизодическая.

Пациенту прежде всего была предложена поведенческая терапия, во время которой он был проинформирован о том, что мигрень считается неизлечимым заболеванием, однако взять ее под контроль – вполне достижимая задача. Для этого важно вести дневник головной боли. Кроме того, пациенту назначили суматриптан 50 мг не более двух раз в неделю. Для коррекции терапии рекомендовали прийти на повторный визит (или позвонить) через две недели.

При повторном визите выяснилось, что за истекшие две недели пациент перенес четыре приступа. Первый приступ он попытался купировать приемом суматриптана 50 мг, но без эффекта, во время второго принял более высокую дозу – 100 мг. Приступ был купирован через два часа,

однако появились головокружение, тошнота, чувство сдавления в грудной клетке. Поэтому во время третьего приступа пациент вновь использовал суматриптан 50 мг, снова без эффекта. Только во время четвертого приступа прием суматриптана 50 мг позволил уменьшить головную боль и сопровождавшие ее симптомы.

В 1997 г. были сформулированы требования к препарату для лечения мигрени: простота применения и дозировки; эффективность при лечении различных форм мигрени; быстрое начало действия; высокий обезболивающий эффект; облегчение сопутствующих симптомов; восстановление или значительное улучшение самочувствия и трудоспособности; приемлемый профиль безопасности.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России (2021), для более эффективного купирования приступов мигрени без ауры целесообразен ранний прием триптанов – в первые 60 минут от начала головной боли. При неэффективности одного триптана применяют другие препараты этой группы.

Согласно консенсусу Европейской федерации головной боли (European Headache Federation, EHF) 2022 г., тактика лечения определяется на основании эффективности/неэффективности триптана⁶. Эффективность триптана рекомендуется оценивать в четырех приступах. Если в трех из них триптан эффективен (респондер), то лечение им можно продолжать. Если триптан неэффективен в двух приступах из четырех (нореспондер), его следует заменить другим препаратом. Неэффективность двух триптанов свидетельствует о наличии

резистентности, неэффективность трех триптанов – о рефрактерности больного к этому классу препаратов.

В представленном экспертом клиническом случае суматриптан 50 мг был неэффективен в купировании двух приступов из четырех. Следовательно, его необходимо заменить другим препаратом этого класса.

Триптаны – селективные агонисты серотониновых 5-НТ₁-рецепторов. Они характеризуются аналогичным тройным механизмом действия: оказывают сосудосуживающий эффект за счет влияния на серотониновые 5-НТ_{1В}-рецепторы, локализованные на гладкомышечной клетке сосуда, препятствуют высвобождению вазоактивных нейропептидов (через 5-НТ_{1D}-рецепторы), проникают через гематоэнцефалический барьер и влияют на нейротрансмиссию в ядре тройничного нерва. Однако различия в фармакокинетике могут отражаться на эффектах.

В исследовании фармакокинетику ризатриптана (Релонова[®]) сравнивали с фармакокинетикой суматриптана, золмитриптана и элетриптана. Установлено, что ризатриптан демонстрирует самое быстрое достижение максимальной концентрации в крови (T_{max}) среди всех пероральных триптанов (от 0,7 до 1,5 часа), что может вызывать различия в эффектах⁷.

Метаанализ исследований эффективности пероральных триптанов продемонстрировал преимущество ризатриптана 10 мг перед суматриптаном 50 мг в облегчении и полном купировании головной боли через два часа после приема, а также их сопоставимую эффективность в полном исчезновении боли через 24 часа⁸.

⁶ Lampl C., Sacco S., Martelletti P. Narrative-based medicine in headache disorders. J. Headache Pain. 2022; 23 (1): 66.

⁷ Tfelt-Hansen P., De Vries P., Saxena P.R. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. Drugs. 2000; 60 (6): 1259–1287.

⁸ Cameron C., Kelly S., Hsieh S.C., et al. Triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis. Headache. 2015; 55 Suppl 4: 221–235.



XX Междисциплинарная конференция с международным участием
«Вейновские чтения»

Кроме того, показано преимущество ризатриптана 10 мг перед суматриптаном 100 и 50 мг, наратриптаном 2,5 мг и золмитриптаном 2,5 мг в купировании дополнительных симптомов мигрени через два часа после приема⁹.

Ризатриптан имеет хорошие показатели безопасности и переносимости. В ряде исследований ризатриптан проде-

монстрировал более низкую частоту нежелательных явлений по сравнению со стандартной терапией, в частности суматриптаном^{9, 10}.

Препарат Релонова® (ризатриптан 10 мг) является дженериком. В связи с этим было проведено исследование биоэквивалентности дженерика Релонова® оригинальному препарату Максалт. Результаты исследования под-

твердили биоэквивалентность препаратов¹¹.

Вернувшись к клиническому примеру, профессор Е.Г. Филатова пояснила, что при повторном визите пациенту М. были даны следующие рекомендации: продолжать вести дневник головной боли, суматриптан заменить препаратом Релонова® (ризатриптан 10 мг) и принимать не более двух раз в неделю с последующей оценкой эффекта.

Трудный пациент с мигренью: что делать, когда ничего не помогает

Ведущий научный сотрудник Научно-практического психоневрологического центра им. З.П. Соловьева, врач-цефалголог Университетской клиники головной боли, д.м.н. Вера Валентиновна ОСИПОВА перечислила основные цели лечения мигрени: уменьшение частоты и тяжести головной боли, коррекция коморбидных нарушений, снижение количества потребляемых анальгетиков с целью профилактики лекарственной-индуцированной головной боли, профилактика хронизации мигрени и повышение качества жизни пациента. Для их достижения применяются такие стратегии, как поведенческая терапия, купирование приступов головной боли и профилактическая терапия¹².

Приступ мигрени не исчерпывается развитием болевого синдрома, а сопровождается множеством симптомов – от зрительных, сенсорных, двигательных и когнитивных до тошноты, рвоты, головокружения, фоно- и фотофобии. Поэтому препарат для лечения

приступа должен купировать не только боль, но и сопутствующие симптомы.

Прежде чем назначить пациенту лечение приступа мигрени, необходимо уточнить форму мигрени – эпизодическая или хроническая. Если у пациента «два в одном» – мигрень в сочетании с головной болью напряжения (ГБН), он должен отличать один тип головной боли от другого. Это важно. Не следует рекомендовать пациенту с ГБН триптаны, поскольку они патогенетически действуют только на механизм мигрени. Выбор обезболивающих препаратов также основывается на анализе предшествующей терапии.

Препарат применяют исходя из правил приема и учета противопоказаний, с обязательным контролем числа дней с обезболивающими в месяц и доз в день. Все это способствует эффективному купированию приступа и профилактике лекарственно-индуцированной головной боли.

В рекомендациях Минздрава России (2021) для купирования приступов мигрени указаны простые анальгетики (НПВП) и триптаны



Д.м.н. В.В. Осипова

(уровень А). Более низкий уровень доказательности В имеют противоречивые средства и комбинированные препараты¹³.

В 2023 г. в России был зарегистрирован препарат Релонова®, в состав которого входит ризатриптан 10 мг. Таким образом, на российском рынке появился новый эффективный триптан. Препарат Релонова® имеет ряд доказанных преимуществ:

- действует уже через 30 минут после приема¹¹;
- на 32% эффективнее суматриптана купирует мигренозную боль¹¹;
- имеет хорошие показатели безопасности и переносимости¹¹;
- производится в России.

⁹ Adelman J.U., Lipton R.B., Ferrari M.D., et al. Comparison of rizatriptan and other triptans on stringent measures of efficacy. *Neurology*. 2001; 57 (8): 1377–1383.

¹⁰ Wellington K., Plosker G.L. Rizatriptan: an update of its use in the management of migraine. *Drugs*. 2002; 62 (10): 1539–1574.

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

¹² Филатова Е.Г., Осипова В.В., Тареева Г.Р. и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12 (4): 4–14.

¹³ cr.minzdrav.gov.ru/recomend/295.



Чтобы продемонстрировать тактику ведения больных мигренью и ГБН, В.В. Осипова представила клинический случай.

Пациентка К., 38 лет, косметолог. Дебют головной боли произошел в 26 лет после родов. Головная боль чаще возникала справа, интенсивность – 7–8 баллов по ВАШ, усиливалась при физической нагрузке, иногда сопровождалась фото- и осмофобией, отеком лица. За три-четыре часа до приступа раздражали яркий свет и запахи (продром). Семейный анамнез неизвестен. Триггерами головной боли выступали стресс, избыточный сон, иногда менструация и перемена погоды. В первые десять лет помогали простые и комбинированные анальгетики. Два года назад после стресса (болезни сына и ремонта) появилась сжимающая головная боль с интенсивностью до 5 баллов по ВАШ и ощущением давления на глаза (три-четыре раза в месяц). Облегчение наступало во время фитнеса, прогулки и после приема алкоголя.

В ноябре 2023 г. пациентка К. обратилась к врачу-цефалгологу Университетской клиники головной боли с жалобами на участившиеся приступы головной боли – до восьми дней в месяц (два эпизода в неделю), из них четыре-пять дней боли сопровождалась фото- и осмофобией с интенсивностью 7–8 баллов по ВАШ. Интенсивность сжимающей головной боли (по типу «каски») достигала 3–5 баллов. При осмотре в статусе – напряжение мышц затылка и шеи, тревожность, пациентка плохо расслаблялась, артериальное давление – 110/75 мм рт. ст. Два года назад, когда анальгетики перестали помогать при сильной головной боли, пациентка начала принимать суматриптан. Препарат в дозе 50 мг не снимал приступа головной боли, а в дозе 100 мг плохо переносилась (затруднение вдоха, парестезии

Выбор препарата Релонова® (ризатриптан) при мигрени обусловлен его высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности.

Установлено, что эффективность ризатриптана в купировании приступа мигрени превышает таковую суматриптана. Кроме того, значительно большее количество пациентов предпочитают ризатриптан 10 мг суматриптану 50 мг (64,5 против 35,7%).

Причины – меньше частота развития побочных эффектов (на 24%) и более быстрое облегчение головной боли. При приступе мигрени показан прием одной таблетки (10 мг) препарата Релонова®. Если боль не стихает, через два часа следует принять еще одну таблетку. Максимальная суточная доза – 20 мг (две таблетки)

в руках, слабость). В купировании несильной сжимающей боли помогали прогулки, фитнес, шопинг, массаж головы и шеи.

Диагноз: мигрень без ауры, нечастая эпизодическая головная боль напряжения с дисфункцией перикраниальных мышц; тревожное расстройство.

К особенностям данного клинического случая следует отнести наличие у пациентки двух форм головной боли, из которых мигрень началась раньше, имеющийся продром, способность пациентки отличать приступ мигрени от приступа головной боли напряжения, угасание эффекта анальгетиков, плохую переносимость суматриптана.

Какова тактика ведения? Первая стратегия предусматривает назначение поведенческой терапии в виде релаксационного тренинга, а также фитнеса, водных процедур и хобби. Вторая стратегия лечения заключается в адекватном купировании приступов мигрени и головной боли напряжения. Поскольку пациентка не ответила на терапию суматриптаном, для купирования приступов мигрени ей рекомендован препарат Релонова® (ризатриптан) 10 мг – по одной дозе не более восьми дней в месяц. Для купирования эпизода головной

боли напряжения интенсивностью 7–8 баллов по ВАШ можно использовать НПВП. Третья стратегия предполагает профилактику мигрени и головной боли напряжения. В качестве профилактической терапии назначены пропранолол, магний, амитриптилин или венлафаксин, для снятия тревоги – гидроксизин.

Выбор препарата Релонова® (ризатриптан) обусловлен его высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности. По данным ретроспективного анализа пяти рандомизированных клинических исследований, эффективность ризатриптана в купировании приступа мигрени выше эффективности суматриптана¹⁴.

В открытом перекрестном рандомизированном клиническом исследовании значительно большее количество пациентов предпочли ризатриптан 10 мг суматриптану 50 мг (64,5 против 35,7%). Причины – меньше частота развития побочных эффектов (на 24%) и более быстрое облегчение головной боли¹⁴. При приступе мигрени показан прием одной таблетки (10 мг) препарата Релонова®. Если боль не стихает, через два часа следует принять еще одну таблетку. Максимальная суточная доза – 20 мг (две таблетки). *

¹⁴ Láinez M.J. Rizatriptan in the treatment of migraine. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2006; 2 (3): 247–259.

РИЗАТРИПТАН 10 мг

РЕЛОНОВА®

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРИСТУПОВ МИГРЕНИ

НОВЫЙ ТРИПТАН
НА РОССИЙСКОМ РЫНКЕ¹



Реклама

- 36,6% пациентов отмечают полное купирование боли через 2 часа после приема, что на 32% превышает результаты при применении суматриптана^{2#*}
- Начинает действовать через 30 минут^{3*}, что почти в 2 раза быстрее суматриптана⁴
- Продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и переносимости^{5*}
- Производится в России¹

* Данные по эффективности, безопасности и переносимости представлены для ризатриптана.

Данные представлены по сравнению количества пациентов (в %), отметивших полное исчезновение мигренозной боли через 2 часа от момента приема препаратов. Результат суматриптана взят за 100%. Сравнение проведено для ризатриптана 10 мг в таблетках и суматриптана 50 мг в таблетках.

1. По данным сайта ГРПС на 15.08.2023. https://grfs.rosminzdrav.ru/Grfs_View_v2.aspx?routingGu-id=a3b496af-31ba-4638-9792-13c7e5273c5d. Дата одобрения: 15.08.2023. 2. Cameron C. et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis, Headache. 2015 Jul-Aug;55 Suppl 4:221-35. 3. Teall J, Tuchman, M, Cutler, N, Gross, M, Willoughby, E, Smith, B. (1998). Rizatriptan (MAXALT) for the Acute Treatment of Migraine and Migraine Recurrence. A Placebo-Controlled, Outpatient Study. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 38(4), 281-287. 4. Derry CD, Derry S and Moore RA. Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults – overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev 2014; (5): CD00910816. 5. Göbel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, et al. Efficacy and tolerability of rizatriptan 10 mg in migraine: experience with 70 527 patient episodes. Headache 2001Mar; 41 (3): 264-70.

Ссылка на инструкцию по применению препарата Релонова



ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ. ИНФОРМАЦИЯ
ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Скорее к делам!



ООО «НоваМедика»
Адрес для обращений:
125124, г. Москва, 3-я улица Ямского Поля, д. 18
<https://novamedica.com/>

Дата одобрения: 05.07.2023



Коморбидность нарушений сна: комбинированная терапия для комбинированной патологии

Нарушения сна неразрывно связаны с заболеваниями нервной системы, психическими расстройствами, соматическими заболеваниями и существенно сказываются на качестве жизни. Основным причинам нарушения сна и комплексному подходу к лечению инсомнии было посвящено пленарное заседание под председательством заведующего кафедрой нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Алексея Борисовича ДАНИЛОВА.



Д.м.н.
О.В. Тихомирова

Как отметила заведующая отделом клинической неврологии и медицины сна, главный научный сотрудник Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, заслуженный врач РФ, д.м.н. Ольга Викторовна ТИХОМИРОВА, самым распространенным нарушением сна считается инсомния. В Международной классификации расстройств сна 3-й версии (ICSD-3) выделены три основные клинические формы инсомнии – хроническая, острая и неуточненная¹. Распространенность нарушений сна в популяции варьируется от 19 до 45% в зависимости от метода диагностики. С возрастом частота инсомнии увеличивается.

Нарушения сна в неврологической практике

При неврологических, психических и соматических заболеваниях инсомния отмечается у 70–98% пациентов. Сон – сложно организованный процесс, состоящий из разных стадий и фаз, меняющихся циклически. Структура здорового сна предполагает достаточное время ночного сна (быстрое засыпание, незначительное время бодрствования внутри сна), наличие 4–6 циклов сна за ночь, преобладание глубокого дельта-сна в первых двух циклах и сна с быстрым движением глаз во второй половине ночи². Главными функциями сна являются удаление продуктов обмена с участием глимфатической системы во сне, участие в процессах памяти и обучения – инициация обучения зависит от предшествующего обучению сна, особенно от наличия веретен, а сон после обучения, прежде всего выраженность дельта-волн, влияет на запоминание.

К потенциальным причинам нарушения сна относят внешние неблагоприятные условия, сменную работу, нарушенную гигиену сна, неврозы, психические и соматические заболевания, болевые феномены, психотропные препараты, алкоголь, токсические факторы, синдромы, возникающие во сне (синдром апноэ,

двигательные нарушения). Нарушение сна приводит к снижению дневной активности, нарушению памяти и внимания. У пациентов с психическими, неврологическими и соматическими заболеваниями усугубляется течение основной болезни³. Имеются данные о влиянии недостаточности сна на продолжительность жизни. Согласно данным D.F. Kripke и соавт., при продолжительности сна менее четырех часов смертность увеличивается на 15%⁴. У участников европейского проспективного исследования, спавших менее шести часов в сутки, возрастала заболеваемость хроническими патологиями (сахарный диабет, инфаркт, рак)⁵. Как показывают данные эпидемиологических исследований, подавляющее большинство (72%) лиц с нарушениями сна лечатся самостоятельно и только незначительная часть (18%) обращается к врачу⁶.

Диагностика синдрома инсомнии состоит из сбора анамнеза, включающего жалобы пациента на трудности инициации сна, частые пробуждения во время сна либо пробуждение раньше желаемого времени. Важным критерием считается жалоба пациента на нарушение дневной работоспособности. Необходимым

¹ Sateia M.J. International classification of sleep disorders – third edition: highlights and modifications. Chest. 2014; 146 (5): 1387–1394.

² Mander B.A., Winer J.R., Walker M.P. Sleep and human aging. Neuron. 2017; 94 (1): 19–36.

³ Полуэктов М.Г. Нарушения сна в молодом возрасте: инсомнии и расстройства дыхания во сне. Лечащий врач. 2011; 5: 10–14.

⁴ Kripke D.F., Garfinkel L., Wingard D.L., et al. Mortality associated with sleep duration and insomnia. Arch. Gen. Psychiatry. 2002; 59 (2): 131–136.

⁵ Von Ruesten A., Weikert C., Fietze I., Boeing H. Association of sleep duration with chronic diseases in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. PLoS One. 2012; 7 (1): e30972.

⁶ Якупов Э.З., Трошина Ю.В., Федорова В.В. и др. Эпидемиология нарушений сна в Республике Татарстан. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117 (1): 50–54.

XX Междисциплинарная конференция с международным участием
«Вейновские чтения»

условием для постановки диагноза является тот факт, что нарушение сна и связанные с ним дневные симптомы отмечаются не реже трех раз в неделю. Диагноз хронической инсомнии устанавливается, когда упомянутые расстройства присутствуют в течение не менее трех месяцев подряд. В противном случае речь идет об острой (период времени известен) или неопределенной инсомнии (не известен)⁷.

Рекомендованный О.В. Тихомировой алгоритм обследования больного инсомнией состоит из трех этапов. Первый этап – сбор жалоб на расстройство сна, второй – оценка динамики нарушений сна, распорядка и профессиональных рисков, третий (опциональный) – анализ дневника сна для уточнения его особенностей, использование опросников и шкал, разработанных для всех видов нарушений сна. Объективным инструментом исследования является полисомнография, которая проводится в сложных дифференциально-диагностических случаях.

Таким образом, качественная диагностика инсомнии предусматривает определение клинической картины (сомнологический статус), анализ результатов психологического (опросники) и инструментальных исследований (актиграфия, полисомнография), оценку сопровождающих инсомнию патологий (соматическая, неврологическая, психиатрическая и др.).

Лечение инсомнии должно включать нефармакологические и фармакологические методы. Независимо от клинической формы инсомнии первоочередным методом считается когнитивно-поведенческая терапия (нормализация гигиены сна, изменение условий сна, представлений о сне и его нарушениях). Не случайно в большинстве клинических рекомендаций когнитивно-поведенческая терапия признана

первым методом лечения хронической инсомнии.

К препаратам, рекомендованным для лечения инсомнии, относятся бензодиазепины, препараты Z-группы, препараты мелатонина, блокаторы гистаминовых рецепторов⁷. Бензодиазепины оказывают неселективное модулирующее действие на ГАМК-рецепторы. В нашей стране наибольшее распространение получил феназепам, характеризующийся высокой частотой нежелательных побочных эффектов, в том числе в виде нарушения дыхания, ночных падений, снижения когнитивных функций. Препараты Z-группы отличаются меньшим числом побочных эффектов, в то же время ограниченным сроком применения.

Особый интерес представляет новый комбинированный препарат Левросо® Лонг (ООО «НоваМедика»). В его состав входят блокатор H₁-гистаминовых рецепторов дифенгидрамин 25 мг в комбинации с пролонгированным мелатонином 3 мг. Препарат Левросо® Лонг выпускается в форме капсул модифицированного высвобождения и показан для лечения бессонницы у пациентов старше 18 лет. Режим приема – по одной капсуле перед сном.

В чем уникальность фиксированной комбинации Левросо® Лонг? Оба компонента благоприятно влияют на сон, но с помощью разных механизмов. Действие дифенгидрамина обусловлено блокадой H₁-гистаминовых рецепторов, устранением эффектов гистамина через этот тип рецепторов. Дифенгидрамин оказывает седативный и снотворный эффекты. Мелатонин нормализует циркадные ритмы, регулирует цикл «сон – бодрствование», способствует организации биологического ритма и нормализации сна.

Следовательно, дифенгидрамин способствует инициации сна, а мелатонин в форме пролонгированного высвобождения – его полноценному поддержанию.

В многоцентровом открытом рандомизированном клиническом исследовании сравнивали эффективность и безопасность фиксированной комбинации дифенгидрамина и мелатонина с различным содержанием дифенгидрамина и препаратов Димедрол (дифенгидрамин) и Мелаксен (мелатонин) у пациентов с бессонницей. Первичной конечной точкой служило изменение индекса тяжести бессонницы (ISI) через десять дней терапии. Вторичные конечные точки – изменение показателей Питтсбургского опросника качества сна (PSQI) и изменение в баллах оценки сна Лидса (LSEQ) через семь и десять дней терапии⁸.

Согласно результатам исследования, препарат Левросо® Лонг (дифенгидрамин 25 мг + мелатонин 3 мг) ускоряет засыпание: через семь дней скорость засыпания на фоне приема Левросо® Лонг была на 29 минут быстрее, через десять дней – на 37 минут по сравнению с исходным уровнем. Показано, что прием препарата Левросо® Лонг уменьшает число ночных пробуждений: через семь дней терапии препаратом Левросо® Лонг ночные пробуждения отсутствовали у 23% пациентов, через десять дней – у 58% пациентов. Кроме того, Левросо® Лонг увеличивает общую продолжительность сна: через семь дней приема – на 1 час 47 минут от исходного, через десять дней – на 2 часа 23 минуты от исходного⁸.

Важно, что препарат Левросо® Лонг демонстрирует не только хорошую эффективность, но и приемлемый профиль безопасности. Включение в состав Левросо® Лонг более низкой дозы дифенгидрамина способствует значимому уменьшению частоты побочных эффектов⁸.

⁷ Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2016; 2: 41–51.

⁸ Попова В.Б., Лейкин З.Н. Результаты сравнительного клинического исследования эффективности и безопасности комбинированного лекарственного препарата Левросо Лонг с препаратами Мелаксен и Димедрол у пациентов с бессонницей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023; 123 (5–2): 76–81.



Таким образом, благодаря действию двух компонентов препарат Левросо® Лонг сокращает время засыпания на 37 минут, улучшает качество

ночного сна, уменьшает количество ночных пробуждений и увеличивает общую продолжительность сна более чем на 2 часа 20 минут.

«На сегодняшний день Левросо® Лонг – один из препаратов выбора для лечения бессонницы и нормализации сна», – подчеркнула О.В. Тихомирова в заключение.



Профессор, д.м.н.
А.Б. Данилов

Профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова, д.м.н. Андрей Борисович ДАНИЛОВ начал свое выступление с цитаты академика А.М. Вейна: «Сон – это тоже жизнь, может быть, немножечко закрытая, может быть, не очевидная, но уж то, что очень важная, – это точно».

Хронический болевой синдром и нарушения сна взаимосвязаны. По разным оценкам, от 65 до 90% людей с хронической болью имеют проблемы со сном. При этом как минимум 50% людей с бессонницей изначально жалуются на боль⁹. Согласно данным N.K. Tang (2007), более

Нарушения сна, болевой синдром и мелатонин

чем у 50% пациентов с хронической болью в спине имеет место инсомния, но коррекция нарушений сна уменьшает боль независимо от обезболивающей терапии¹⁰.

Болезни возникают в определенные циклы сна и бодрствования¹¹. Важно, что нарушенный сон – мощнейший драйвер патогенеза любого заболевания, в том числе болевого синдрома, поскольку дефицит сна приводит к деактивации антиноцицептивных систем и активации проноцицептивных систем.

Мелатонин считается главным регулятором биоритмов в организме. Этот гормон синтезируется в эпифизе, пинеалоцитах. Однако функции мелатонина не ограничиваются только регуляцией цикла «сон – бодрствование». Помимо биоритмологической функции и индукции сна, мелатонин замедляет старение, оказывает антиоксидантный, антистрессорный и иммуномодулирующий эффекты, участвует в регуляции полового развития.

Каким образом мелатонин способствует уменьшению боли? Результаты научных исследований последних лет подтверждают многофункциональное влияние мелатонина на механизмы антиноцицепции¹².

В экспериментальных исследованиях установлены связь антиноцицептивного действия мелатонина с опиоидными рецепторами, его способность активировать опиоидную систему. Анальгетический эффект мелатонина блокируется введением налоксона^{13,14}. Мелатонин выступает агонистом ГАМК-бета-рецепторов, участвующих в модуляции боли¹⁵. Таким образом, анальгетический эффект мелатонина может быть опосредован через ГАМК-рецепторы.

Мелатонин эффективен при нейропатической боли. Мелатонин, воздействуя через собственные мелатониновые MT₁- и MT₂-рецепторы, усиливает противоболевую защиту¹⁶. В ряде экспериментальных исследований мелатонин продемонстрировал способность влиять на острое и хроническое воспаление. Противовоспалительное действие мелатонина связано с его способностью ингибировать циклооксигеназу 2, липооксигеназу, синтез интерлейкина 6, фактора некроза опухоли альфа, снижать NO, ингибировать активность NF-κB и инфламасому NLRP3¹².

Эффективность мелатонина при хронической боли имеет солидную доказательную базу^{17, 18}. В клинических двойных слепых плацебо-

⁹ Haack M., Simpson N., Sethna N., et al. Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications. *Neuropsychopharmacology*. 2020; 45 (1): 205–216.

¹⁰ Tang N.K.Y., Wright K.J., Salkovskis P.M. Prevalence and correlates of clinical insomnia co-occurring with chronic back pain. *J. Sleep Res.* 2007; 16: 85–95.

¹¹ Knezevic N.N., Nader A., Pirvulescu I., et al. Circadian pain patterns in human pain conditions – a systematic review. *Pain Pract.* 2023; 23 (1): 94–109.

¹² Chaudhry S.R., Stadlbauer A., Buchfelder M., Kinfe T.M. Melatonin moderates the triangle of chronic pain, sleep architecture and immunometabolic traffic. *Biomedicines*. 2021; 9 (8): 984.

¹³ Shavali S., Ho B., Govitrapong P., et al. Melatonin exerts its analgesic actions not by binding to opioid receptor subtypes but by increasing the release of beta-endorphin an endogenous opioid. *Brain Res. Bull.* 2005; 64 (6): 471–479.

¹⁴ Ambriz-Tututi M., Rocha-González H.I., Cruz S.L., Granados-Soto V. Melatonin: a hormone that modulates pain. *Life Sci.* 2009; 84 (15–16): 489–498.

¹⁵ Wilhelmsen M., Amirian I., Reiter R.J., et al. Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies. *J. Pineal. Res.* 2011; 51 (3): 270–277.

¹⁶ Kuthati Y., Lin S.H., Chen I.J., Wong C.S. Melatonin and their analogs as a potential use in the management of neuropathic pain. *J. Formos. Med. Assoc.* 2019; 118 (8): 1177–1186.

¹⁷ Danilov A., Kurganova J. Melatonin in chronic pain syndromes. *Pain Ther.* 2016; 5 (1): 1–17.

¹⁸ Курганова Ю.М., Данилов А.Б. Мелатонин и его возможности в терапии хронической боли. *Consilium Medicum*. 2017; 9: 49–54.



XX Междисциплинарная конференция с международным участием
«Вейновские чтения»

контролируемых исследованиях установлено, что мелатонин эффективен при фибромиалгии, мигрени, головной боли напряжения, кластерной цефалгии, боли в спине, синдроме раздраженного кишечника, ревматоидном артрите, постоперационной боли, премедикации в педиатрии.

Нарушение сна и головная боль вызывают и/или усугубляют друг друга в сложной, двунаправленной манере, которая определяется общим нейробиологическим субстратом¹⁹. Использование мелатонина 3 мг перед сном в течение 30 дней у пациентов с головной болью напряжения способствует уменьшению частоты дней с такой болью, ее интенсивности и улучшению качества сна.

В рандомизированном клиническом исследовании применение мелатонина 10 мг при кластерной головной боли способствовало более значимому снижению частоты атак головной боли по сравнению с плацебо на фоне отсутствия существенных побочных эффектов²⁰.

Согласно опубликованному в 2022 г. метаанализу, мелатонин более эффективен в профилактике мигрени по сравнению с плацебо.

Профессор А.Б. Данилов ознакомил коллег с результатами собственного исследования применения мелатонина

при боли в спине²¹. В исследовании участвовали 178 пациентов с хронической неспецифической болью в спине, которые были разделены на три основные и три контрольные группы. Пациенты первой основной группы получали мелатонин 3 мг в сочетании с диклофенаком 75 мг/сут, пациенты первой контрольной группы – только диклофенак 75 мг/сут. Во второй основной группе назначали терапию мелатонином в сочетании с препаратом Артра, во второй контрольной – только препарат Артра. Пациенты третьей основной группы принимали мелатонин в сочетании с комбинацией «Артра + диклофенак 75 мг/сут», пациенты третьей контрольной – комбинацию «Артра + диклофенак 75 мг/сут». Оценка интенсивности боли в спине по визуальной аналоговой шкале продемонстрировала более выраженное снижение боли в основных группах по сравнению с контрольными. Следовательно, добавление мелатонина к стандартной схеме лечения боли в спине повышает ее эффективность, особенно в случае коморбидности боли с нарушением сна и депрессивными проявлениями.

Полученные результаты позволили сделать вывод, что дефицит сна и хроническая боль образуют патологический круг. Добавление мелатонина

к терапии приводит к достоверно более быстрому снижению интенсивности боли, уменьшению тревоги и улучшению сна у пациентов с хронической болью. Обезболивающий эффект мелатонина складывается из антитревожного, хронотропного действия и собственных анальгетических свойств препарата.

Мелатонин пролонгированного высвобождения является одним из двух компонентов нового комбинированного препарата Левросо® Лонг. Пролонгированность действия обеспечивается за счет таблетки мелатонина модифицированного высвобождения. Мини-таблетка имеет водорастворимую оболочку, которая растворяется в организме в течение 3–5 минут после основной капсульной оболочки Левросо® Лонг.

Модифицированное высвобождение обусловлено наличием в составе препарата пролонгирующего агента – коллидона SR, который при смешении с субстанцией мелатонина на этапе получения таблет-массы обеспечивает пролонгированное действие лекарственной формы. Благодаря этому в организме создается и поддерживается в течение продолжительного периода времени концентрация мелатонина, достаточная для обеспечения физиологической структуры ночного сна.

**Дополнительные возможности фармакотерапии инсомнии
через подавление центров бодрствования
и влияние на внутренние часы**

По данным, представленным профессором кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, главным внештатным клиническим фармакологом ДЗМ, д.м.н. Мариной Владимировной ЖУРАВЛЕВОЙ, в России бессонницей страдают порядка 42 млн

человек. Высокая распространенность инсомнии в популяции и ее многофакторность делают актуальными комплексные подходы к фармакотерапии расстройства сна. Комбинированный препарат Левросо® Лонг служит удачным примером комплексного влияния на регуляцию сна. Левросо® Лонг содержит два компонента –



Профессор, д.м.н.
М.В. Журавлева

¹⁹ Korabelnikova E.A., Danilov A.B., Danilov A.B., et al. Sleep disorders and headache: a review of correlation and mutual influence. *Pain Ther.* 2020; 9 (2): 411–425.

²⁰ Leone M., D'Amico D., Moschiano F., et al. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia.* 1996; 16 (7): 494–496.

²¹ Курганова Ю.М., Данилов А.Б. Мелатонин при боли в спине и предикторы его эффективности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 10: 49–54.



блокатор H₁-гистаминовых рецепторов дифенгидрамин и модулятор циркадианных ритмов мелатонин. Препарат отпускается без рецепта, что повышает его доступность для пациентов с инсомнией.

Гистаминергическая система объединяет большое количество нейронов, участвующих в синаптической передаче систем бодрствования, расположенных в гипоталамусе, других образованиях, и связанных со всеми областями головного мозга. Рецепторы H₁ и H₂, H₃ и H₄ действуют разнонаправленно. Возбуждение рецепторов H₁ или H₂ инициирует АТФ-активность, повышает возбудимость нейронов, усиливает синтез гистамина. H₃-рецепторы, расположенные в центральной нервной системе, оказывают угнетающее действие на синтез гистамина.

Блокада гистаминергической системы приводит к снижению уровня бодрствования и усилению сомногенных влияний, поэтому применение дифенгидрамина в качестве снотворного средства вполне рационально²².

В клинических исследованиях продемонстрировано, что дифенгидрамин снижает латентный период наступления сна и количество пробуждений среди ночи²³. Благоприятный профиль безопасности подтверждается тем, что Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США включило в перечень безрецептурного отпуска препараты дифенгидрамина (до 50 мг) как безопасные и эффективные средства для улучшения качества сна.

Дифенгидрамин обладает доказанным эффектом при инсомниях и сравним с плацебо по числу

побочных эффектов^{23, 24}. В мета-анализе дифенгидрамин продемонстрировал седативный эффект и снижение частоты пробуждений в 97% случаев. При этом его минимальные побочные эффекты по частоте и тяжести были сравнимы с таковыми других препаратов (валериана, мелатонин и др.)²⁵.

Второй компонент препарата Левросо® Лонг мелатонин является синтетическим аналогом гормона шишковидной железы и основным регулятором цикла «сон – бодрствование». Он также увеличивает концентрацию гамма-аминомасляной кислоты и серотонина в среднем мозге и гипоталамусе. Мелатонин, влияя на рецепторы MT₁, MT₂ и MT₃, усиливает снотворное действие препарата, поскольку указанные рецепторы вовлечены в регуляцию циркадных ритмов. Улучшая качество сна, мелатонин не вызывает привыкания и зависимости.

Мелатонин имеет короткий период полувыведения. Уровень собственного мелатонина начинает повышаться вечером с 21.00, достигает пика в период с 2.00 до 4.00 и снижается до минимума к 9.00. Короткий период полувыведения и быстрый метаболизм мелатонина сужают возможности его применения в качестве лекарственного средства.

В отличие от обычного мелатонина мелатонин пролонгированного высвобождения характеризуется более равномерным распределением концентрации: пиковые концентрации пролонгированного мелатонина в плазме определяются через 1,76 часа после приема и сохраняются в течение трех часов.

Применение мелатонина пролонгированного действия в течение одной недели у людей, страдающих

бессонницей, эффективно для поддержания сна. В исследовании в группах мелатонина пролонгированного высвобождения и немедленного высвобождения наблюдалось отсутствие различий в латентности сна²⁶.

Действующие вещества препарата Левросо® Лонг – дифенгидрамин 25 мг и мелатонин модифицированного высвобождения 3 мг имеют разные пути метаболизма и поэтому демонстрируют синергизм действия, способствуя более полной нормализации сна. Данные клинического исследования показали, что применение препарата Левросо® Лонг с фиксированной комбинацией двух компонентов в течение десяти дней у пациентов с бессонницей ассоциируется со значительным клиническим эффектом в виде уменьшения тяжести бессонницы, улучшения качества сна, ускорения засыпания и продолжительности сна⁸.

Резюмируя сказанное, профессор М.В. Журавлева сформулировала следующие выводы:

- фиксированная комбинация мелатонина с модифицированным высвобождением и дифенгидрамина обладает синергизмом действия, сверхсуммарным эффектом воздействия активных компонентов;
- дифенгидрамин ускоряет эффект засыпания (через 15 минут после приема), а мелатонин помимо ускорения засыпания улучшает качество ночного сна, нормализуя циркадианный ритм;
- новая лекарственная форма и влияние компонентов на различные параметры сна обеспечивают преимущество препарата Левросо® Лонг перед монопрепаратами. *

²² Griend J.P., Anderson S.L. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. J. Am. Pharm. Assoc. 2012; 52 (6): e210–e219.

²³ Glass J.R., Sproule B.A., Herrmann N., Busto U.E. Effects of 2-week treatment with temazepam and diphenhydramine in elderly insomniacs: a randomized, placebo-controlled trial. J. Clin. Psychopharmacol. 2008; 28 (2): 182–188.

²⁴ Morin C.M., Koetter U., Bastien C., et al. Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial. Sleep. 2005; 28 (11): 1465–1471.

²⁵ Almond S.M., Warren M.J., Shealy K.M., et al. A systematic review of the efficacy and safety of over-the-counter medications used in older people for the treatment of primary insomnia. Sr. Care Pharm. 2021; 36 (2): 83–92.

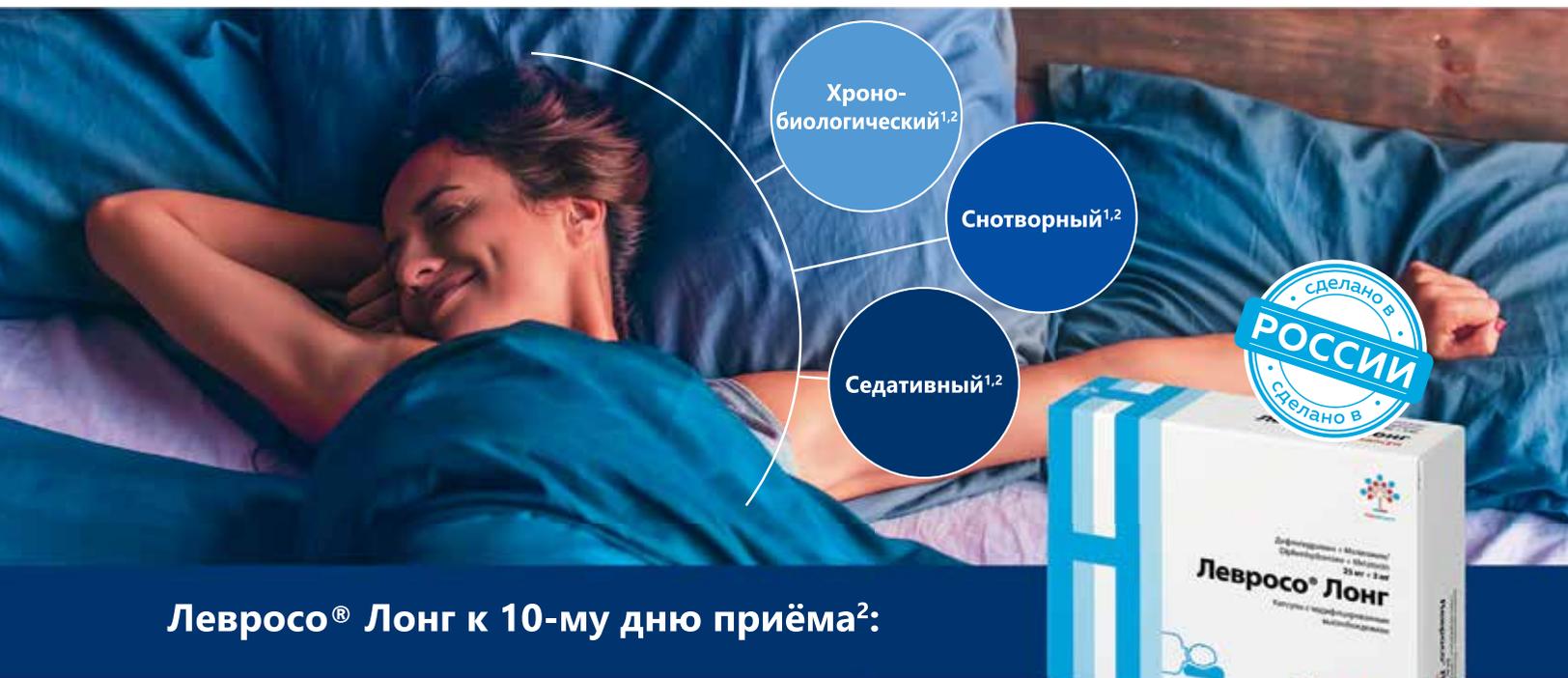
²⁶ Haimov I., Lavie P., Laudon M., et al. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. Sleep. 1995; 18 (7): 598–603.

ИННОВАЦИОННАЯ КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БЕССОННИЦЫ

Левросо® Лонг

пролонгированный мелатонин 3 мг + дифенгидрамин 25 мг

Помогает быстрее* уснуть и полноценно выспаться^{1,2}



Хроно-биологический^{1,2}

Снотворный^{1,2}

Седативный^{1,2}



Левросо® Лонг к 10-му дню приёма²:



сокращает время засыпания на 37 минут



улучшает **качество ночного сна** благодаря нормализации циркадных ритмов



уменьшает **количество ночных пробуждений**



увеличивает общую **продолжительность сна** более, чем на 2 часа 20 минут



Капсулы с модифицированным высвобождением[#]



Приём по 1 капсуле перед сном¹

* Время засыпания уменьшалось на 29 минут к 7-му дню лечения и на 37 минут к 10-му дню лечения².

[#] Модифицированное высвобождение препарата Левросо® Лонг обеспечивается наличием в его составе

мелатонина пролонгированного высвобождения^{1,2}.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Левросо® Лонг. Рег. уд. №: ЛП-№(001430)-(РГ-РУ). 2. Попова В.Б., Лейкин З.Н. Сравнительное клиническое исследование эффективности и безопасности комбинированного лекарственного препарата Левросо® Лонг с препаратами Мелаксен и Димедрол у пациентов с бессонницей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023. Специальный выпуск «Расстройства сна».



Информация представлена в общей характеристике лекарственного препарата

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



ООО «НоваяМедика»
Адрес для обращений: 125124,
г. Москва, 3-я улица Ямского Поля, д. 18
<https://novamedica.com>

Дата одобрения: 23.10.2023

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



Национальный медицинский
исследовательский Центр
Здоровья Детей



VI Всероссийский конгресс детских ревматологов с международным участием 18–20 апреля 2024 г.



aspirre.confreg.org



ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

ФГБУ «ФЦМН» ФМБА РОССИИ

ФГАОУ ВО РНИМУ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА МИНЗДРАВА РОССИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

17 АПРЕЛЯ 2024 ГОДА

МОСКВА

Формат мероприятия:

гибридный (очный и онлайн-трансляция)

Очное участие: ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России

(г. Москва, Островитянова, д. 1, стр. 10)

Онлайн-участие, регистрация:

<https://med-marketing.ru/2024-04-17.html>

Время проведения (московское):

09:30-10:00 регистрация участников

10:00 открытие конференции



ТЕХНИЧЕСКИЙ ПРОВАЙДЕР



ИНТЕГРИТИ

ЦЕНТР МЕДИЦИНСКОГО
МАРКЕТИНГА И КОММУНИКАЦИЙ
www.med-marketing.ru

тел.: +7 (495) 641-82-39

e-mail: info@med-marketing.ru

РУКОВОДИТЕЛИ ПРОГРАММНОГО КОМИТЕТА:



Гусев Евгений Иванович

академик РАН, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор, д.м.н., г. Москва



Белоусов Всеволод Вадимович

генеральный директор ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России, член-корреспондент РАН, д.б.н., г. Москва



Мартынов Михаил Юрьевич

профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, первый заместитель генерального директора ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России, член-корреспондент РАН, д.м.н., г. Москва



Шамалов Николай Анатольевич

д.м.н., главный внештатный специалист невролог Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист невролог Департамента здравоохранения г. Москвы, директор института цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России, г. Москва



Катунина Елена Анатольевна

руководитель отдела нейродегенеративных заболеваний ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, д.м.н., г. Москва

17 апреля 2024 года в ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России под научным руководством академика РАН Евгения Ивановича Гусева и главного невролога Министерства здравоохранения Российской Федерации Николая Анатольевича Шамалова состоится научно-практическая конференция с международным участием «Нейродегенеративные заболевания. Вопросы и ответы», приуроченная ко Всемирному дню борьбы с болезнью Паркинсона. Мероприятие пройдет на базе ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России. Конференцию откроют Николай Анатольевич Шамалов и директор ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России Всеволод Вадимович Белоусов.

На предстоящей конференции будут обсуждены современные диагностические возможности, вопросы дифференциального диагноза болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, атипичных видов паркинсонизма. Ряд докладов посвящен возможностям медикаментозной терапии и инвазивным методам лечения болезни Паркинсона, а также стратегическим направлениям реабилитации больных с нейродегенеративными заболеваниями. Научная программа разделена на секции: «Болезнь Паркинсона», «Когнитивные нарушения. Вопросы диагностики и лечения», «Нейрохирургические аспекты лечения и роль нейровизуализации при болезни Паркинсона», «Реабилитация при болезни Паркинсона и других видах паркинсонизма».

Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию НМО.

Подробная информация, актуальная программа и предварительная онлайн-регистрация: <https://med-marketing.ru/2024-04-17.html>

Регистрация и участие в мероприятии – бесплатные.



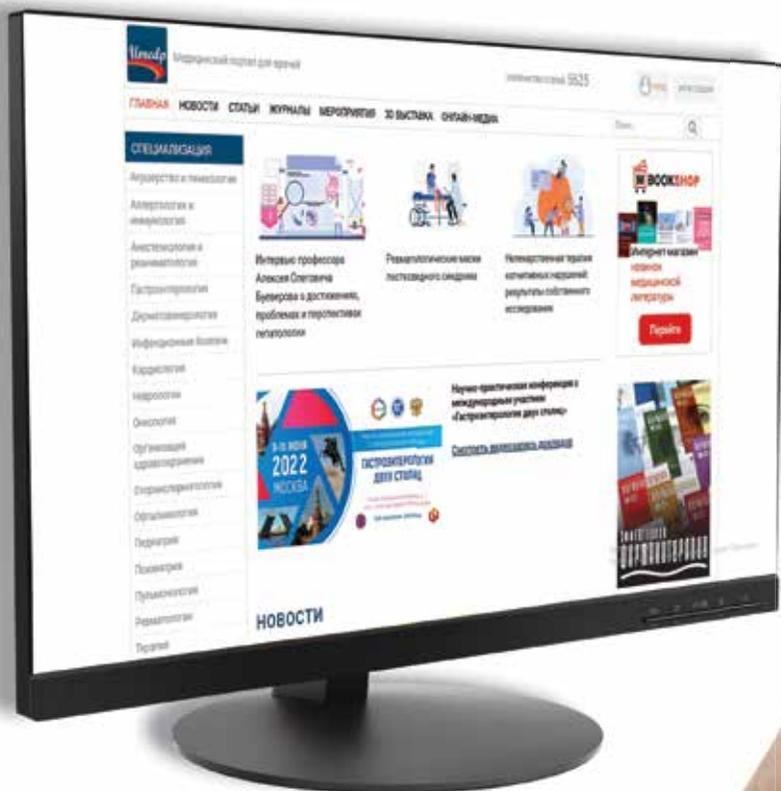
Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



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>