

# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

# ТЕРАПИЯ

№

14

ТОМ 19  
2023



## НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ № 2

Эффективность  
ницерголина  
у пациентов  
с постинсультными  
когнитивными  
нарушениями

10

Современные подходы  
к диагностике и лечению  
диабетической  
полинейропатии

18

Болевой синдром:  
классификация,  
причины возникновения,  
основные клинические  
неврологические признаки

32



[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски  
и архив журнала

# Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



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



## Преимущества



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



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



**Собственная оборудованная видеостудия** в Москве



**Качество подключений** к трансляции на неограниченное число участников



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



**Учет подключений к просмотру и итоговая статистика**



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



МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
UMEDP.RU



Диалог  
с экспертом



1000+  
онлайн-участников



Изображения в 2 окнах  
(презентация, спикер)



700+  
просмотров записи  
вебинара на YouTube

## Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Реклама

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

[www.medforum-agency.ru](http://www.medforum-agency.ru)  
[info@medforum-agency.ru](mailto:info@medforum-agency.ru)



Эффективная фармакотерапия. 2023.  
Том 19. № 14.  
Неврология и психиатрия

ISSN 2307-3586

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

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

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

Effective Pharmacotherapy. 2023.  
Volume 19. Issue 14.  
Neurology and Psychiatry

ISSN 2307-3586

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

**Scientific Editor of the Issue**  
**‘Neurology and Psychiatry’**  
V.V. ZAKHAROV, 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)  
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)  
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. СМІРНОВА, 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. БЕЛМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,  
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,  
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,  
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

### Дерматовенерология и дерматокосметология

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

### Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,  
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМІРНОВА, 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. TABEYEVA, N.A. SHAMALOV,  
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

#### Psychiatry

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

### **Онкология, гематология и радиология**

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

### **Офтальмология**

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

### **Педиатрия**

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

### **Пульмонология и оториноларингология**

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

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

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

### **Урология и нефрология**

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

### **Эндокринология**

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

### **Эпидемиология и инфекции**

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

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающие редакторы** Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

### **Oncology, Hematology and Radiology**

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

### **Ophtalmology**

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

### **Pediatrics**

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

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

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

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

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

### **Urology and Nephrology**

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

### **Endocrinology**

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

### **Epidemiology and Infections**

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

## Editorial Staff

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

**Commissioning Editors** N. RAMOS, N. FROLOVA

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, 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](http://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](http://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](http://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](http://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

И.И. ИЛЬГИЯЕВА, Н.М. ФОКИНА, Л.В. ПОЛЬМА  
Анализ представленности вегетативных нарушений и качества жизни у пациентов с аномалиями зубочелюстной системы 6

## Обзор

И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ  
Низерголин в терапии сосудистых когнитивных расстройств 10

## Лекции для врачей

А.Н. БАРИНОВ, Ю.Б. ТЕЛЫШЕВА, Е.В. ЭМИХ,  
Л.С. МОШХОЕВА  
Современные подходы к диагностике и лечению диабетической полинейропатии 18

О.Е. ЗИНОВЬЕВА, Э.И. САФИУЛИНА  
Боль в спине: причины и лечение 32

## Клиническая практика

Н.М. ФОКИНА, С.А. НЕЛИПА, М.П. ДУШЕНКОВА,  
И.И. ИЛЬГИЯЕВА  
Феномен нейрогенной тетании в стоматологии 36

## Медицинский форум

Междисциплинарный подход к ведению пациента с полинейропатией 42

Хроническая ишемия мозга у молодых:  
о чем думать и что предпринять 46

Современные возможности терапии постинсультных когнитивных нарушений 48

Цереброваскулярные расстройства и постковидный синдром 50

Клинические маски диабетической полинейропатии 54

Боли в спине. Проблема хронизации боли.  
Взгляд анестезиолога 62

# Contents

## Clinical Studies

I.I. ILGIYAEVA, N.M. FOKINA, L.V. POLMA  
Analysis of the Representation of Autonomic Disorders and Quality of Life in Patients with Anomalies of the Dental System

## Review

I.S. PREOBRAZHENSKAYA  
Nicergoline in the Treatment of Vascular Cognitive Disorders

## Clinical Lectures

A.N. BARINOV, Yu.B. TELYSHEVA, Ye.V. EMIKH,  
L.S. MOSHKHOEVA  
Modern Approaches to the Diagnosis and Treatment of Diabetic Polyneuropathy

O.Ye. ZINOVYEVA, E.I. SAFIULINA  
Back Pain: Causes and Treatment

## Clinical Practice

N.M. FOKINA, S.A. NELIPA, M.P. DUSHENKOVA,  
I.I. ILGIYAEVA  
The Phenomenon of Neurogenic Tetany in Dentistry

## Medical Forum

Interdisciplinary Approach to the Management of a Patient with Polyneuropathy

Chronic Brain Ischemia in Young People: What to Think About and What to Do

Modern Possibilities of Therapy of Post-Stroke Cognitive Disorders

Cerebrovascular Disorders and Post-COVID Syndrome

Clinical Masks of Diabetic Polyneuropathy

Back Pain. The Problem of Chronic Pain.  
The Anesthesiologist's View

# декскетопрофен **Дексалгин**®

## Скорая помощь при острой боли\*<sup>1</sup>



✓ **Выраженный  
обезболивающий эффект<sup>3</sup>**

✓ **Быстрое начало  
действия\*<sup>1, 2</sup>**

✓ **Хорошая  
переносимость<sup>4</sup>**

**Сокращенная информация по применению препаратов Дексалгин® 25** (таблетки, покрытые пленочной оболочкой), **Дексалгин®** (гранулы для приготовления раствора для приема внутрь), **Дексалгин®** (раствор для внутривенного и внутримышечного введения). **Показания к применению:** Дексалгин® 25 (декскетопрофен): Мигренозная боль (слабо или умеренно выраженная), альгодисменорея, альгодисменорея (болезненные менструации), зубная боль. Дексалгин®, гранулы (декскетопрофен): Симптоматическое лечение болевого синдрома (слабо и умеренно выраженное) различного происхождения, в т.ч., мышечно-скелетная боль, альгодисменорея (болезненные менструации), зубная боль. Дексалгин® 25/ Дексалгин®, гранулы (декскетопрофен): предназначены для симптоматического лечения, уменьшения боли и воспаления на момент применения. Дексалгин®, раствор (декскетопрофен): Симптоматическое лечение острой боли сильной и средней интенсивности (например, боли послеоперационной боли, боли в послеоперационный период) при начальной стадии парентеральной терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к декскетопрофену, другим компонентам препарата и другим НПВП, реакция гиперчувствительности, бронхиальная астма, острый ринит или насморк, патологическое повышение артериального давления, в случаях применения препарата с аналогичным действием (например, ацетилсалициловой кислоты (АСК) и других НПВП); фотосенсибилизация или фототоксические реакции в период лечения кеторофеном или фибратом в комбинации; желудочно-кишечные кровотечения, тяжелые поражения в анамнезе, включая связанные с предшествующим применением НПВП, эрозивные диспепсии, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в стадии обострения, желудочно-кишечные кровотечения (в том числе подозрение на внутримышечное кровоизлияние), воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит); почечная недостаточность, тяжелой степени; прогрессирующие заболевания печени, судорожная гиперкалиемия; хроническая болезнь почек (показатель скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; период после проведения орторенального шунтирования; для таблеток и гранул - тяжелая сердечная недостаточность, для инъекционной формы - ХСН в стадии декомпенсации; геморрагический диатез и другие нарушения свертываемости крови; тяжелое обезвоживание (в результате рвоты, диареи или недостаточного приема жидкости); возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности); беременность и период грудного вскармливания. **ТОЛЬКО ДЛЯ ГРАНУЛ:** дефицит сахаразы/малактазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ТОЛЬКО ДЛЯ РАСТВОРА:** язвенные заболевания желудка, кровотечения для внутримышечного обезболивания (внутримышечного и внутривенного введения), т.к. содержит в своем составе этанол. **С осторожностью:** заболевания печени в анамнезе, печеночная порфирия, ХСН, стадия 2 (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), ХСН, артериальная гипертензия, значительное снижение объема циркулирующей крови, непосредственно после обширных хирургических вмешательств, нарушения кровообращения, у пожилых пациентов старше 65 лет (в т.ч. получающих диуретики, ослабленных пациентов и пациентов с высокой массой тела), одновременное применение глюкокортикостероидов, антиагрегантов, антигипертензивных, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, ИВБ, шифробезуглеродные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, заболевания периферической артерии, курение, системная красная волчанка и другие системные заболевания соединительной ткани. **Для раствора:** идиосинкрасные реакции в анамнезе, заболевания ЖКТ в анамнезе (такие как эзофагит, гастрит), одновременное применение диуретиков, наследственное нарушение метаболизма порфирина. **Для раствора и таблеток:** обезвоживание. **Для таблеток и гранул:** бронхиальная астма, наличие инфекции H. pylori, длительное применение НПВП, туберкулез, выраженная остеопороз, алкоголизм, тяжелые соматические заболевания. **Побочные действия:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты - тошнота, рвота; для таблеток и гранул - боль в животе, диспепсия, диарея; для раствора - боль в месте инъекции, реакция в месте инъекции, эритема, воспаление, гематома, кровотечения. Информация для специалистов здравоохранения: Дексалгин® ампулы отпускаются по рецепту, Дексалгин® гранулы и Дексалгин® 25 (таблетки) отпускаются без рецепта. Подробная информация содержится в инструкции к лекарственному препарату Дексалгин®, ЛСР: 002674/08-140722, Дексалгин® 25 ПН 15044/01-080222 и Дексалгин® гранулы ПН-000671-063482 (РФ, РУ), РУ ДЕК-16-2022-01, дата, одобрены 09.2022

\* Только для препарата Дексалгин® (ампулы)

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-140722

2. Barbano MJ, et al. Clin Pharmacokinet 2001; 40:245-262

3. Hanna MH, et al. Br J Clin Pharmacol 2003; 55(2): 126-133

4. Zippel. Clin Drug Invest. 2006; 26(9): 517-526

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

Реклама

**М** **БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**



<sup>1</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

<sup>2</sup> Медицинский  
университет  
«Реавиз»

# Анализ представленности вегетативных нарушений и качества жизни у пациентов с аномалиями зубочелюстной системы

И.И. Ильгияева<sup>1</sup>, Н.М. Фокина, к.м.н.<sup>1,2</sup>, Л.В. Польша, д.м.н., проф.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Ирина Ирмияевна Ильгияева, dr.ilgiyeva@gmail.com

Для цитирования: Ильгияева И.И., Фокина Н.М., Польша Л.В. Анализ представленности вегетативных нарушений и качества жизни у пациентов с аномалиями зубочелюстной системы. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (14): 6–8.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-14-6-8

*Цель исследования – проанализировать представленность вегетативных нарушений, наличие болевых проявлений в жевательных мышцах и степень их выраженности, а также изменения качества жизни у пациентов с сагиттальными аномалиями зубочелюстной системы.*

**Ключевые слова:** вегетативные нарушения, дистонические проявления, головная боль, качество жизни, аномалии зубочелюстной системы

В последние годы проблема хронической стрессовой ситуации приобрела характер общемировой. На качество жизни человека влияют как функциональные нарушения зубочелюстной системы, так и эстетическое состояние, психосоматический статус, проявляющийся в дисрегуляции вегетативной нервной системы. С помощью показателей качества жизни можно оценить эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий в динамике. Стрессовые реакции в общем континууме опыта человека могут быть связаны как с позитивными, так и с негативными переживаниями и определяются степенью стрессоустойчивости организма и психики, способностью переносить стресс без необратимых потерь [1]. Стрессогенность симптома можно оценить по его влиянию на сферы жизни пациента (посещение врачей, многочисленные обследования, прекращение или затруднение профессиональной деятельности, проблемы в личной жизни).

Наиболее распространенными реакциями на стресс с эмоциональной стороны считаются вегетативные проявления, как перманентные, так и пароксизмальные различной степени выраженности, со стоматологической – бруксизм во время сна и бодрствования, нарушение функции мышц с болевыми ощущениями и без таковых в рамках мышечно-тонических и миофасциальных проявлений локомоторной системы [2, 3] у пациентов с сагиттальными зубочелюстными аномалиями.

*Цель* – проанализировать представленность вегетативных нарушений, наличие болевых проявлений в жевательных мышцах и степень их выраженности, а также изменение качества жизни у пациентов с сагиттальными аномалиями зубочелюстной системы.

## Материал и методы

Обследовано 138 пациентов (96 женщин и 42 мужчины) в возрасте 18–45 лет с аномалиями зубочелюстной системы. Для выявления вегетативных изменений использовали опросник А.М. Вейна (1991). Анкету качества жизни [4] и визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) применяли для установления интенсивности боли, наличия/отсутствия болезненности при пальпации жевательных мышц (собственно жевательных, височных, крыловидных).

Для определения вегетативных нарушений и их выраженности используется соответствующая анкета из 11 вопросов. Каждому вопросу присваивается определенный балл – от 1 до 10. Затем баллы суммируются. Общая сумма баллов у здоровых лиц не должна превышать 15. Сумма баллов свыше 15 свидетельствует о наличии синдрома вегетососудистой дистонии.

Для определения качества жизни и ее динамики пациентам предлагается заполнить соответствующую анкету.

В рамках данного исследования нами проанализировано наличие/отсутствие болезненности при бimanуальной пальпации жевательных мышц. Мягко пальпируя мышцы, важно обращать внимание на подчелюстные и шейные лимфатические узлы. Результат предварительного обследования височно-нижнечелюстного сустава считается положительным, если при пальпации одной или нескольких мышц у пациента появляются болезненные ощущения с возможной характерной иррадиацией в специфические зоны. При этом мышцы напряжены и имеются более плотные и болезненные участки – миофасциальные или триггерные точки.





Интенсивность боли определяется по визуальной (цветовой) аналоговой шкале (рис. 1). По этой шкале пациенты оценивают степень выраженности болевых проявлений на текущий момент. Максимальная интенсивность болевых проявлений соответствует 10, отсутствие боли – 0.

### Результаты и обсуждение

Вегетативные проявления на основании клинических и анкетных данных, превышающих нормативные значения, были выявлены у 106 пациентов из 138, ярко выраженные нарушения – у 78 пациентов (рис. 2) [5].

Наиболее значимый параметр вегетативной дезрегуляции в сердечно-сосудистой системе (ощущения усиленного сердцебиения, замирания, остановки сердца, увеличение частоты сердечных сокращений, колебания артериального давления) в группе в целом составил 49,6%, у женщин – 27,7%, мужчин – 21,9%, со стороны дыхательной системы (чувство нехватки воздуха, учащенное дыхание, гипервентиляционный синдром) – 60,9, 36,6 и 24,3% соответственно.

Вегетативно-сосудистые (дистонические) проявления (склонность к покраснению/побледнению лица, онемение или похолодание кистей/стоп, изменение окраски (побледнение, покраснение, синюшность) кистей/стоп) отмечались у 89,4% обследованных, в частности у 47,7% женщин и 31,7% мужчин.

Головная боль, как первичная, так и вторичная, болевые симптомы неуточненного генеза отмечались у 71,7% пациентов, в частности у 40,0% женщин и 31,7% мужчин.

Исходя из пассивных жалоб и данных анкетирования, максимальные параметры были связаны с циклом «сон – бодрствование». Нарушения сна (пре-, интра- и постсомнические проявления, трудность засыпания, поверхностный, неглубокий сон с частыми пробуждениями, чувство невыспанности, усталости при пробуждении утром) зафиксированы у 84,7% пациентов (43,3% женщин, 41,4% мужчин). В дневное время снижение работоспособности, быстрая утомляемость, астения, дневная сонливость имели место в 63,9% случаев (42,0% женщин, 21,9% мужчин) [6].

По анкете качества жизни среднее значение у обследованных составило 23,7 балла. В используемой анкете высокому качеству жизни соответствует минимальное количество баллов (от 0 до 10), а низкому – максимальное значение по 100-балльной шкале. Наиболее высокие и низкие значения по этой анкете у женщин исследуемой группы составили 5,6 и 85 баллов, у мужчин – 2,5 и 40 баллов соответственно.

Была выделена группа пациентов с пассивными жалобами на скованность, напряжение, болезненность мышц лицевой области. При пальпации жевательных и перикраниальных мышц в этой группе в 87% случаев определялись асимметрия, болезненность, мышечно-тонический синдром с миофасциальным компонентом, что отчасти было обусловлено

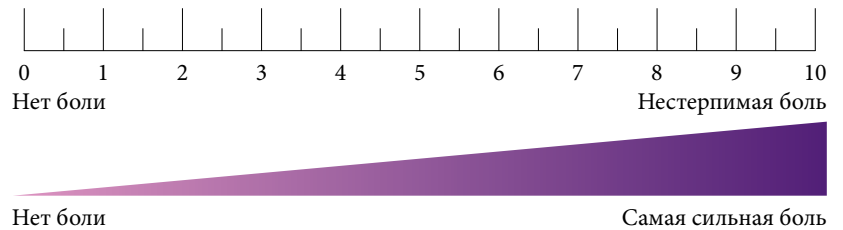


Рис. 1. Визуальная аналоговая шкала

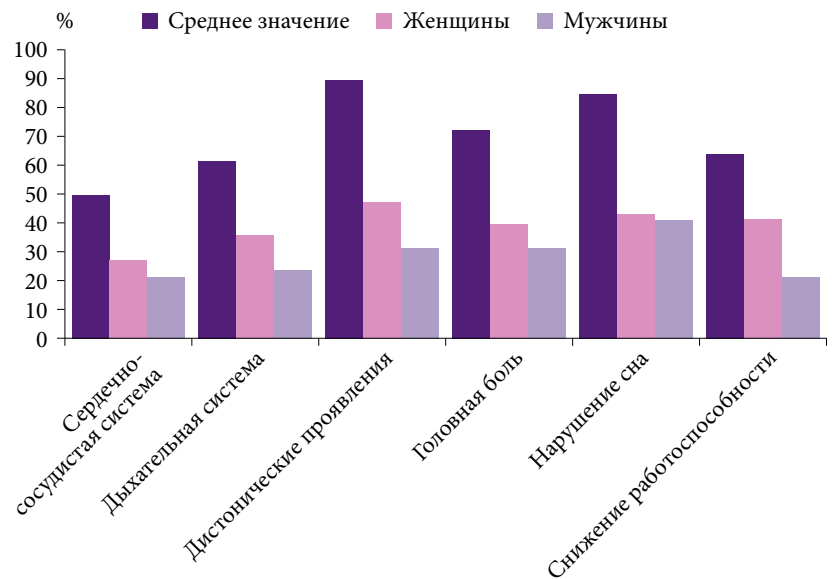


Рис. 2. Наличие вегетативных нарушений

неравномерным перераспределением жевательной нагрузки.

В группе пациентов с болевыми проявлениями оценивалась степень интенсивности боли по ВАШ. Все пациенты называли от 4 до 8 баллов по ВАШ. Наиболее высокие значения отмечали пациенты с первичной головной болью (мигрень, головная боль напряжения с вовлечением перикраниальных мышц) в анамнезе [7].

### Заключение

Выявленные нами выраженные вегетативные нарушения в разных системах организма совпадали со сниженной оценкой качества жизни и наличием болевых проявлений при пальпации, а степень выраженности соответствовала ВАШ. Анализ качества жизни показал, что у мужчин более высокий уровень, чем у женщин. Мужчины игнорировали выраженные функциональные нарушения, в то время как женщины уделяли особое внимание эстетической составляющей патологии зубочелюстной системы, отмечали даже незначительные, вызывающие минимальный дискомфорт, функциональные нарушения, сопровождавшиеся и вегетативной дезрегуляцией. Сказанное подтверждает наше предположение о том, что при лечении аномалий зубочелюстной системы в сагиттальном направлении необходимо корректировать вегетативные проявления. Кроме того, следу-



ет направлять пациентов на консультацию к смежным специалистам.

Лечение пациентов предполагает комплексный подход врача-ортодонта и врача-невролога и включает:

- 1) ортодонтическое лечение (брекет-система, элайнеры) [8];
- 2) применение при боли в мышцах селективных нестероидных противовоспалительных препаратов (Нимесил 100 мг два раза в сутки, курс – семь дней; целекоксиб капсулы 200 мг, разовая доза, курс – 5–7 дней);
- 3) назначение:
  - ✓ вегетотропных препаратов (Беллапон по одной таблетке два раза в сутки, курс – три месяца; Беллатаминал по одной таблетке два раза в сутки, курс – 2–4 недели; Персен по одной таблетке три

раза в сутки, курс – два-три месяца. При необходимости использовать в комбинации с Депримом по одной таблетке утром + одна таблетка днем, курс – два-три месяца) [1, 10];

- ✓ миорелаксантов (Баклосан, баклофен, Мидокалм, Сирдалуд в минимальных терапевтических дозах вечером перед сном, курс – до одного месяца) [11];
- ✓ адаптогенов (Иммунал 80 мг по одной таблетке три раза в сутки, курс – десять дней с последующим повторным курсом);
- ✓ витамина D 5000 МЕ через день, до шести месяцев [12];
- ✓ витаминно-минерального комплекса (препараты кальция, магния, цинка, железа (предпочтительна хелатная форма) по одной таблетке в сутки, каждый препарат применять последовательно по одному месяцу). \*

## Литература

1. Ильгияева И.И., Фокина Н.М., Польша Л.В. Сравнительный анализ эмоциональных и психосоматических нарушений у пациентов с аномалиями зубочелюстной системы в условиях хронического стресса. Ортодонтия. 2023; 1 (101): 2–4.
2. Manfredini D., Colonna A., Bracci A., Lobbezoo F. Bruxism: a summary of current knowledge on aetiology, assessment and management. Oral Surg. 2019; 13: 305–452.
3. Manfredini D., Ahlberg J., Aarab G., et al. Towards a Standardized Tool for the Assessment of Bruxism (STAB) – overview and general remarks of a multidimensional bruxism evaluation system. J. Oral Rehabil. 2020; 47 (5): 549–556.
4. Польша Л.В., Фокина Н.М., Душенкова М.П., Ильгияева И.И. Современные представления о качестве жизни при зубочелюстных аномалиях. Ортодонтия. 2022; 1 (97): 2–6.
5. Воробьева О.В., Русая В.В. Вегетативная дисфункция, ассоциированная с тревожными расстройствами. Эффективная фармакотерапия. 2011; 11: 3–8.
6. Ильгияева И.И., Фокина Н.М., Польша Л.В., Душенкова М.П. Эмоциональные и вегетативные нарушения у пациентов с сагитальными аномалиями окклюзии. Ортодонтия. 2022; 4 (100): 30–31.
7. Табеева Г.Р., Кацарова З. Современная концепция патофизиологии и новые мишени терапии мигрени. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020; 12 (4): 143–152.
8. Персин Л.С., Польша Л.В. Эстетика лица глазами ортодентов. Кафедра. 2006; 9: 42–45.
9. Вознесенская Т.Г., Федотова А.В., Фокина Н.М. Персен-форте в лечении тревожных расстройств у больных психовегетативным синдромом. Лечение нервных болезней. 2002; 3 (8): 38–41.
10. Рачин А.П. Открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения растительных препаратов Персен и Персен Ночь у пациентов с кратковременной инсомнией. Нервно-мышечные болезни. 2016; 2 (6): 41–46.
11. Скоромец А.А., Гехт А.Б., Галанов Д.В. и др. Результаты международного фармако-эпидемиологического наблюдательного проекта по применению мидокалма для лечения болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 115 (12): 104–109.
12. Ланец И.Е., Гостищева Е.В. Современные взгляды на роль витамина D в организме человека. Научное обозрение. Медицинские науки. 2022; 5: 39–45.

## Analysis of the Representation of Autonomic Disorders and Quality of Life in Patients with Anomalies of the Dental System

I.I. Ilgiyeva<sup>1</sup>, N.M. Fokina, PhD<sup>1,2</sup>, L.V. Polma, PhD, Prof.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>2</sup> Medical University 'Reaviz'

Contact person: Irina I. Ilgiyeva, dr.ilgiyeva@gmail.com

*The aim of this study was to assess the representation of autonomic disorders, the presence of pain manifestations in the masticatory muscles and the degree of their severity, changes in the quality of life in patients with sagittal anomalies of the dental system.*

**Key words:** vegetative disorders, dystonic manifestations, headache, quality of life, anomalies of the dental system

30 МАЯ – 1 ИЮНЯ  
2023 ГОДА

МВЦ «КРОКУС ЭКСПО»  
МО, Г. КРАСНОГОРСК, УЛ. МЕЖДУНАРОДНАЯ, 20,  
3-Й ПАВ., 4-Й ЭТ., КРОКУС КОНГРЕСС ХОЛЛ (20-Й ЗАЛ)



XV ЮБИЛЕЙНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ  
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

# МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА 2023

**БЕСПЛАТНОЕ УЧАСТИЕ. ТРЕБУЕТСЯ ТОЛЬКО РЕГИСТРАЦИЯ!**

## В РАМКАХ ФОРУМА

XVII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов  
**«Радиология – 2023»**

XV Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция  
**«Функциональная диагностика – 2023»**

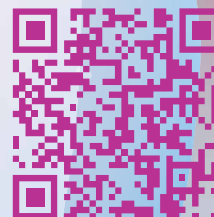
XVI Научно-практическая конференция интервенционных  
онкорадиологов

II Всероссийский конгресс с международным участием **«Академия лабораторной  
медицины: новейшие достижения – 2023»**

XV Юбилейная Международная специализированная выставка оборудования,  
техники, фармпрепаратов для диагностики заболеваний человека  
**«МедФармДиагностика – 2023»**

Международная специализированная выставка оборудования и технологий  
лабораторной медицины **«ЛабЭкспо – 2023»**

Регистрация  
и подробная информация  
на сайте [mediexpo.ru](http://mediexpo.ru)



Конгресс-оператор  
ООО «МЕДИ Экспо»

# Ницерголин в терапии сосудистых когнитивных расстройств

И.С. Преображенская, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ирина Сергеевна Преображенская, preobrazhenskaya\_i\_s@staff.sechenov.ru

Для цитирования: Преображенская И.С. Ницерголин в терапии сосудистых когнитивных расстройств. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (14): 10–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-14-10-16

*В статье обсуждаются аспекты применения ницерголина в качестве симптоматического средства при когнитивных нарушениях. Представлены результаты клинических исследований эффективности применения ницерголина у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями, сосудистыми когнитивными нарушениями разной степени выраженности. Проанализирована возможность использования ницерголина при болезни Альцгеймера и смешанной деменции. Приведены данные о безопасности терапии ницерголином.*

**Ключевые слова:** *сосудистые когнитивные расстройства, умеренные когнитивные нарушения, постинсультные когнитивные расстройства, болезнь Альцгеймера, смешанная деменция, сосудистая деменция, ницерголин, лечение*

**Н**ицерголин (Сермион®) – гидратированное полусинтетическое производное эрготамина (содержит эрголиновое ядро и бромзамещенный остаток никотиновой кислоты). Препарат характеризуется широким спектром действия: будучи антагонистом альфа-1-адренорецепторов, он содействует расширению сосудов и увеличению артериального кровотока, положительно воздействует на норадренергическую, дофаминергическую и ацетилхолинергическую нейротрансмиттерные системы, способствует уменьшению агрегации тромбоцитов, увеличению потребления тканью мозга кислорода и глюкозы; предположительно обладает нейротрофическими и антиоксидантными свойствами [1]. Ницерголин способствует снижению интенсивности анаэробного гликолиза и оптимизации потребления кислорода и глюкозы мозгом. Согласно результатам исследований, на фоне применения препарата отмечаются уменьшение сопротивления церебральных сосудов, повышение эластичности сосудистой стенки и, как следствие, улучшение кровообращения в наиболее уязвимых зонах, в том числе зонах терминального кровообращения.

Важным эффектом ницерголина является его предположительное влияние на процессы нейропластичности в результате воздействия на норадренергические альфа-1- и серотонинергические 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторы, что в свою очередь способствует дополнительному улучшению выживания холинергических нейронов [2]. В ряде исследований описано предположительное влияние ницерголина на эндогенные нейротрофические факторы, в частности в отношении увеличения уровня фактора роста нервов [3]. Особенно интересным представляется действие ницерголина на синтез ацетилхолина. Активируя холинацетилтрансферазу, препарат способствует высвобождению ацетилхолина из пресинаптических терминалей, одновременно замедляя разрушение ацетилхолина вследствие ингибирования ацетилхолинэстеразы [2]. Дополнительное моделирование активности центральных М-холинорецепторов делает ницерголин перспективным в лечении когнитивных нарушений, ассоциированных с холинергическим дефицитом (болезнь Альцгеймера (БА), болезнь диффузных телец Леви, смешанные сосудистые и нейродегенеративные когнитивные расстройства) [3].



Побочные эффекты препарата выражены мягко и носят в основном преходящий характер. Согласно результатам некоторых исследований, профиль безопасности ницерголина сравним с профилем плацебо [4, 5]. Наиболее частыми побочными реакциями являются сухость во рту, запор, диарея. На фоне терапии не отмечается значимого снижения артериального давления (АД). При использовании ницерголина не выявлено статистически значимых изменений лабораторных показателей, исключая потенциальное повышение уровня мочевой кислоты, без какой-либо клинической симптоматики [3]. После приема 30 мг ницерголина внутрь максимальные концентрации MMDL ( $21 \pm 14$  нг/мл) и MDL ( $41 \pm 14$  нг/мл) достигаются примерно через один и четыре часа соответственно, затем концентрация MDL снижается с периодом полувыведения 13–20 часов [3]. Прием пищи не оказывает существенного влияния на степень и скорость всасывания ницерголина.

М. Fioravanti и соавт. [6] провели метаанализ результатов всех рандомизированных контролируемых исследований ницерголина, опубликованных в базах MEDLINE, Cochrane, EMBASE до 2013 г., с целью оценки его профиля безопасности. Всего в метаанализ вошло 29 исследований. В частности, 15 из них были посвящены оценке эффективности ницерголина при цереброваскулярных заболеваниях, пять – анализу эффективности ницерголина при деменции. Проведенный авторами анализ показал, что пациенты в группе ницерголина достоверно реже, чем пациенты группы плацебо, прекращали лечение из-за побочных эффектов (относительный риск (ОР) 0,92; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,7–1,21). Частота любых нежелательных явлений была несколько выше на фоне приема ницерголина (ОР 1,05; 95% ДИ 0,93–1,2). Тем не менее частота серьезных нежелательных явлений в группе ницерголина была ниже (ОР 0,85; 95% ДИ 0,50–1,45), чем в группе плацебо. Частота тревоги в группе ницерголина была достоверно ниже, чем в группе плацебо ( $p = 0,01$ ). Ни в одном исследовании не сообщалось о случаях фиброза или эрготизма на фоне применения ницерголина. Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют считать профиль безопасности ницерголина благоприятным.

Препарат успешно применяется в лечении постинсультных когнитивных нарушений, у пациентов с болезнью малых сосудов и мультиинфарктным поражением головного мозга. Имеются достаточные данные о положительном влиянии ницерголина на когнитивные функции у пациентов с БА и смешанными когнитивными расстройствами.

Рассмотрим доказательную базу и особенности применения ницерголина при указанных патологических состояниях.

### Постинсультные когнитивные нарушения

Постинсультное когнитивное нарушение (ПИКН) – изменение познавательных функций, развившееся после перенесенного острого нарушения мозгового кро-

вообращения (ОНМК), достигающее максимальной выраженности в течение первых трех месяцев после инсульта, далее регрессирующее или протекающее стационарно. Частота ПИКН, согласно данным различных исследований, вариабельна и колеблется от 12 до 57% [7]. Такие существенные различия объясняются зависимостью когнитивных нарушений от локализации и объема перенесенного ОНМК. Инсульты большего объема либо инсульты, локализованные в так называемых стратегических зонах (базальные ганглии, ствол головного мозга, лобные доли), скорее всего приведут к формированию когнитивных нарушений.

Следует различать когнитивные нарушения, развившиеся:

✓ вследствие перенесенного ОНМК;

✓ в связи с перенесенным ОНМК.

Так, в ряде исследований показано, что после инсульта частота развития когнитивных расстройств в целом и деменции в частности возрастает. При этом нередко когнитивные нарушения носят прогрессирующий характер [8]. Однако, как следует из определения ПИКН, прогрессирующий характер когнитивных нарушений по сути исключает этот диагноз. S.T. Pendlebury и P.M. Rothwell [9] на основании проведенного метаанализа показали, что в течение первого года после инсульта деменция развивается у 7–23% пациентов. Факторами риска ее развития являются женский пол, низкий уровень образования и выраженность сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Таким образом, факторы риска развития деменции совпадают с факторами риска развития БА.

Аналогичные результаты представили Л.В. Климов и В.А. Парфенов [10], которые изучали распространенность постинсультных когнитивных расстройств у перенесших инсульт стационарных пациентов без тяжелых двигательных, сенсорных расстройств и афазии. В 68% случаев были выявлены когнитивные нарушения, выходящие за рамки возрастной нормы, в трети случаев – первичные, модально-неспецифические, гиппокампальные нарушения памяти без признаков поражения гиппокампов сосудистым процессом согласно данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Таким образом, значительное число случаев прогрессирующей деменции после перенесенного инсульта на самом деле не ПИКН, а БА. Инсульт же в данном случае служит триггером, запускающим клиническую манифестацию уже достаточно длительно существующего нейродегенеративного заболевания.

Проведенные исследования показали эффективность использования ницерголина в отношении уменьшения выраженности постинсультных когнитивных нарушений.

Е. Piłkowska и соавт. [11] оценивали эффективность ницерголина в двойном слепом перекрестном исследовании у 25 пациентов с когнитивными нарушениями после ОНМК. Согласно результатам, динамика таких когнитивных симптомов, как скорость психических процессов, выраженность зрительно-про-

странственных расстройств и уровень внимания, у пациентов, получавших ницерголин, была достоверно лучше, чем у пациентов, принимавших плацебо. Побочных эффектов, влиявших на выраженность сердечно-сосудистых расстройств, в том числе уровень АД, не зафиксировано.

В.В. Ковальчук и соавт. [12] проанализировали результаты лечения 880 пациентов, перенесших инсульт. У 440 участников исследования (средний возраст – 69,6 года) наблюдались когнитивные нарушения, у 440 (средний возраст – 60,2 года) – депрессия. В дальнейшем пациенты с когнитивными нарушениями были разделены на две равные группы – основную и контрольную. Пациенты основной группы получали Сермион®. Пациенты с депрессией также были поровну разделены на основную и контрольную группы. Пациентам основной группы назначали Сермион®. Пациенты основных и контрольных групп подбирались по принципу «случай – контроль» и были сопоставимы по полу, возрасту, степени выраженности неврологических расстройств, когнитивных функций, проводимым видам реабилитации. Сермион® назначали в течение одного года после перенесенного инсульта по схеме: ежедневное внутривенное капельное введение по 8 мг в течение 15 дней, затем по 10 мг три раза в день на протяжении трех месяцев.

Исследование продемонстрировало достоверную положительную динамику когнитивных функций у пациентов, получавших Сермион®. Положительная динамика когнитивных нарушений была достигнута как у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями, так и у пациентов с деменцией. Хороший эффект терапии в отношении когнитивных функций отмечался у 68,6% пациентов основной группы. Наибольшая положительная динамика наблюдалась в отношении уровня внимания и памяти. Сермион® оказывал также достоверное положительное влияние на эмоциональное состояние пациентов основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы ( $p < 0,01$ ).

На основании результатов ряда исследований ницерголин может быть рекомендован как препарат, способствующий физическому и когнитивному восстановлению пациентов после перенесенного ишемического инсульта. На фоне дополнительной терапии ницерголином у пациентов в остром и восстановительном периодах ОНМК сокращается период реабилитации и улучшается ее качество, а также повышаются повседневная активность и качество жизни [13, 14]. Наибольшая положительная динамика отмечается в отношении двигательных нарушений легкой степени выраженности [3]. Сходные результаты приводят и другие исследователи [1].

Возможно, положительное влияние на качество и скорость реабилитации в отношении когнитивных и двигательных функций после перенесенного ОНМК определяется в том числе таким свойством ницерголина, как усиление церебрального кровотока с расширением сосудов и последующим уменьшением сосудистого сопротивления [15].

В рандомизированном клиническом исследовании с участием 60 пациентов, перенесших ишемический инсульт, назначали Сермион® в дозе 10 мг три раза в день. Показано достоверное уменьшение выраженности когнитивных нарушений на фоне терапии. Кроме того, выявлено увеличение скорости кровотока в передней и средней мозговых артериях.

Аналогичные данные приводят и другие исследователи. Так, S. Kurosu и соавт. [16] наблюдали достоверное увеличение скорости мозгового кровотока у включенных в исследование пациентов после внутривенного введения 2 мг Сермиона. При этом эпизодов повышения АД или уровня  $PCO_2$  в крови не отмечалось.

Особую категорию составляют пациенты, не прошедшие полноценного курса реабилитации в течение первых 6–12 месяцев после перенесенного ОНМК. Как известно, реабилитационный период после перенесенного инсульта ограничен полутора годами, и позднее начало реабилитации в значительной степени снижает ее качество.

Согласно данным исследований [17], ницерголин способен оказать существенную поддержку в отношении качества и результатов отложенной реабилитации. В таком случае отсроченный период восстановления может протекать весьма благоприятно.

### **Болезнь малых сосудов**

Болезнь малых сосудов (хроническая ишемия мозга, сосудистые когнитивные расстройства, дисциркуляторная энцефалопатия) развивается вследствие изменения состояния сосудов малого диаметра, чаще на фоне артериальной гипертензии, сахарного диабета. Последние данные свидетельствуют о том, что в формировании болезни малых сосудов определенную роль играют генетические факторы риска. Например, эндотелиальная дисфункция, изменение состоятельности и проницаемости гематоэнцефалического барьера, перицитов и глии, равно как гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, курение, могут влиять на наличие, выраженность и дальнейшее развитие микроангиопатии [18]. К наиболее типичным проявлениям болезни малых сосудов относят прогрессирующие когнитивные, эмоциональные и поведенческие нарушения, постуральную неустойчивость. Нередко клинические проявления болезни малых сосудов развиваются у пациентов, в анамнезе которых отсутствуют инсульты. В то же время при нейровизуализации обнаруживаются лакунарные инфаркты. Такая особенность развития заболевания связана с тем, что ОНМК при болезни малых сосудов нередко развиваются в зонах терминального кровообращения, в частности зонах водораздела, пенетрирующих артерий, расположенных достаточно далеко от основных проводящих путей. Таким образом, небольшой по объему лакунарный инсульт данной локализации часто не имеет никаких клинических симптомов. При нейровизуализации помимо лакунарных инфарктов выявляют перивентрикулярный и субкортикальный лейкоареоз, а при длительно суще-

ствующем сосудистом поражении мозга – обычно и корковую атрофию. Когнитивные нарушения при болезни малых сосудов могут соответствовать степени субъективных, малых или больших нейрокогнитивных расстройств. Нередко отмечаются флюктуации выраженности когнитивных нарушений и колеблющиеся изменения уровня сознания, в том числе делирий или острая сосудистая спутанность. Эффективность ницерголина продемонстрирована у пациентов с сосудистой деменцией, которая нередко становится крайней степенью выраженности когнитивных расстройств при болезни малых сосудов.

М. Fioravanti и L. Flicker [19] оценивали эффективность ницерголина в метаанализе, проведенном на основании результатов 14 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Нерандомизированные исследования из анализа исключались. Исследователи анализировали такие показатели, как динамика когнитивных нарушений по результатам количественных нейропсихологических шкал, изменение оценки клинического впечатления (в частности, по шкале CIBIC), функциональное состояние пациентов, особенности поведения. Отдельно оценивались выраженность и частота развития побочных эффектов, качество жизни пациента и ухаживающего за ним лица, нагрузка на него. Метаанализ показал достоверное уменьшение выраженности когнитивных нарушений у пациентов на фоне терапии ницерголином, улучшение поведения и качества жизни как пациентов, так и ухаживающих за ними лиц.

М.Р. Zylberman и соавт. [20] провели метаанализ 11 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Длительность терапии ницерголином составила от одного месяца до двух лет. Результаты исследований свидетельствовали о достоверном положительном влиянии терапии ницерголином на поведение и когнитивные функции. Положительные результаты были выявлены в том числе у пациентов с сосудистой деменцией. Достигнутые улучшения сохранялись в течение последующего года наблюдения.

Р. Boulu и соавт. [21] представили результаты открытого исследования с участием 10 488 пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями. Результаты исследования продемонстрировали терапевтическое действие ницерголина в дозе 30 мг в сутки. Достоверное уменьшение выраженности когнитивных расстройств отмечалось уже через четыре недели терапии.

Частым и типичным признаком поражения малых сосудов помимо когнитивных нарушений является постуральная неустойчивость. Нередко под термином «головокружение» пациенты понимают в том числе когнитивные симптомы – ощущение «неясной», «несвежей», «не такой, как раньше» головы. То есть под маской неустойчивости в такой ситуации скрывается когнитивная недостаточность. В данном аспекте интересно, какой динамике подвергаются такие симптомы, как головокружение, нарушение

постурального ответа, неустойчивость у пациентов с болезнью малых сосудов на фоне терапии ницерголином.

G. Felisati и соавт. [22] проанализировали динамику головокружения на фоне терапии ницерголином у пожилых пациентов. Проведенное двойное слепое рандомизированное исследование показало достоверное уменьшение выраженности симптомов, оцененных с помощью рейтинговой шкалы головокружения DARS. На фоне лечения у пациентов улучшилось самочувствие в целом (оценка по шкале общего клинического впечатления) и качество жизни в частности (оценка с помощью опросника инвалидности по головокружению, DHI). Похожие результаты отмечались и в предшествующих настоящему исследованию открытых клинических наблюдениях, в которые участвовали свыше 3000 пациентов: тяжесть симптомов головокружения уменьшилась на 68%. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном G. Felisati и соавт., этот показатель составил 57%.

Положительный эффект ницерголина зарегистрирован не только у пациентов с сосудистой деменцией, но и у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями начальной степени выраженности. Так, исследование А. Ves и соавт. [23] было посвящено оценке эффективности ницерголина у пациентов с артериальной гипертензией и лейкоареозом, без деменции. Как показали результаты, длительная терапия (24 месяца) ницерголином способствует замедлению дальнейшего развития когнитивных расстройств, а также значительному улучшению текущего когнитивного функционирования пациентов. Наибольшая положительная динамика зафиксирована в отношении познавательных функций, таких как память и внимание.

Роль артериальной гипертензии в формировании сосудистых когнитивных нарушений доказана во многих исследованиях. Так, фремингемское исследование, включавшее 1695 пациентов, наблюдение за которыми продолжалось в течение 12–15 лет, показало достоверную взаимосвязь когнитивных нарушений – степени снижения зрительной и слухоречевой памяти с уровнем повышения АД и продолжительностью артериальной гипертензии [24]. Показано, что повышение АД в молодом возрасте – предиктор когнитивного снижения в пожилом возрасте. Риск развития когнитивных нарушений увеличивается при повышении среднесуточного АД, высоком пульсовом АД, кризовом течении артериальной гипертензии, недостаточном снижении или повышении АД в ночные часы.

В исследование И.В. Пряникова и соавт. [25] были включены 60 пациентов с артериальной гипертензией. 17 пациентов перенесли один ишемический инсульт или более без выраженного неврологического дефицита либо транзиторную ишемическую атаку. Средний возраст пациентов составил  $61,30 \pm 6,35$  года, длительность артериальной гипертензии – от пяти до 15 лет. Дизайн исследования предусматривал оценку

уровня АД и других соматических показателей в динамике, МРТ головного мозга в стандартных режимах, количественное нейropsихологическое тестирование. Все пациенты получали ницерголин в дозе 10 мг три раза в день в течение 12 месяцев. Препарат назначали курсом по три месяца с месячным перерывом.

Нейropsихологическое тестирование позволило выявить группы пациентов с легкими, умеренными и тяжелыми когнитивными нарушениями. Группу пациентов с легкими когнитивными нарушениями составили лица от 48 до 54 лет (средний возраст –  $49,9 \pm 2,9$  года) и стажем артериальной гипертонии до пяти лет (в среднем  $3,40 \pm 0,64$  года). Эти пациенты предъявляли жалобы на рассеянность внимания, замедление мыслительной деятельности, быструю истощаемость в течение дня, трудности с запоминанием сложной информации. 24 пациента сообщали о постепенном нарастании указанных симптомов в течение последних двух-трех лет. Вместе с тем в повседневной жизни они практически не испытывали трудностей и отмечали улучшение состояния после кратковременного отдыха (3–7 дней).

Наиболее типичными когнитивными нарушениями у пациентов с умеренными и тяжелыми когнитивными расстройствами были снижение скорости психических процессов, уровня внимания, истощаемость при когнитивной нагрузке. Максимальная длительность артериальной гипертонии зафиксирована у пациентов с тяжелыми когнитивными расстройствами ( $14,2 \pm 1,8$  года). У них были выявлены наиболее высокие показатели систолического АД ( $169,0 \pm 2,6$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ).

Стойкая положительная динамика на фоне терапии ницерголином отмечалась у пациентов как с умеренными, так и с тяжелыми когнитивными расстройствами. У пациентов с умеренными когнитивными нарушениями достоверная положительная динамика наблюдалась через шесть месяцев лечения с последующим нарастанием терапевтического эффекта к 12-му месяцу наблюдения. Пациенты с тяжелыми когнитивными нарушениями демонстрировали достоверное уменьшение выраженности когнитивных расстройств через 12 месяцев лечения. Одновременно с улучшением выполнения нейropsихологических тестов на фоне приема препарата наблюдались улучшение общего состояния (уменьшение астении), повышение работоспособности, увеличение активности и мотивации. Поскольку препарат оказывал слабое гипотензивное действие, участники отмечали снижение частоты колебания АД.

#### **Деменция при БА и смешанная деменция**

Как уже отмечалось, между БА, сердечно-сосудистой патологией и сосудистыми факторами риска существует тесная взаимосвязь. Следует отметить, что терапевтический эффект ницерголина в отношении БА представляет интерес не только в связи с его потенциальным действием на выра-

женность и развитие сердечно-сосудистой патологии, а также сосудистых когнитивных расстройств, но и вследствие его потенциального влияния на церебральную холинергическую функцию. Зачастую сосудистая патология головного мозга и БА развиваются одновременно и взаимно усиливают друг друга. В этой связи интерес представляет наблюдение С.С. Ballard и соавт. [26]. Исследователи, под наблюдением которых находились 125 пациентов с инсультом, отметили, что частота выявления нейровизуализационных признаков сосудистой деменции (двустороннее поражение таламусов, медиальных отделов височных долей, базальных ганглиев) у пациентов с деменцией и без нее существенно не различается. Вероятнее всего, деменция у многих пациентов не только следствие очевидного сосудистого поражения мозга, согласно клиническому обследованию и данным нейровизуализации, но и результат сочетания сосудистого поражения головного мозга и текущего нейродегенеративного процесса. Таким образом, действие на холинергическую церебральную систему у пациентов с когнитивными нарушениями представляется крайне интересным.

R.G. Fariello и соавт. [27] показали, что терапевтический эффект ницерголина у пациентов со смешанной деменцией становится очевидным через два месяца терапии и сохраняется на протяжении шести месяцев. Положительные результаты зафиксированы и в отношении поведения пациентов (шкалы SCAG, GRS, IADL и MACC). Когнитивная оценка выполнялась преимущественно с помощью шкал MMSE (261 пациент) и ADAS-Cog (342 пациента). В отличие от группы плацебо в группе ницерголина зарегистрировано достоверное уменьшение выраженности когнитивных нарушений (MMSE) через 12 месяцев от начала наблюдения. Динамика показателей шкалы ADAS-Cog, используемой исключительно для оценки выраженности когнитивных нарушений у пациентов с БА, была не столь значительной, но достоверной. Улучшение клинического впечатления, как правило, достигалось через два месяца терапии и могло сохраняться в течение последующих 12 месяцев наблюдения. Переносимость ницерголина оценили как благоприятную, при том что частота побочных эффектов в группе ницерголина превосходила таковую в группе плацебо.

В. Winblad и соавт. [1] проанализировали эффективность и безопасность ницерголина при деменции, в том числе БА. Показано, что до 89% пациентов демонстрируют улучшение когнитивных функций и поведения на фоне терапии ницерголином, что говорит о его несомненной терапевтической пользе. Положительные изменения нарушенных когнитивных функций обычно наблюдаются спустя два месяца, при этом состояние пациентов может оставаться стабильным в течение последующих 12 месяцев. Уже через два месяца эффективность ницерголина превосходит таковую плацебо. Рекомендуемой дозой авторы считают 60 мг/сут.





G. Zang и соавт. [28] изучали эффективность ницерголина на модели БА. Ученые оценивали уровни экспрессии генов, ассоциированных с апоптозом, в клетках гиппокампа и структурах гиппокампа круга. У экспериментальных животных анализировали такие показатели, как зрительное внимание и способность к переключению. Дополнительно в клетках гиппокампа после обработки ницерголином оценивали сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K)/RAC-альфа серин/треонин-протеинкиназа (АКТ). Исследование показало, что ницерголин способствует уменьшению апоптоза в экспериментальной культуре клеток. Выявлено уменьшение экспрессии генов-индукторов апоптоза, включая каспазу-3, каспазу-9, а также снижение уровня нейротрофических воспалительных факторов. Положительное влияние также отмечалось в отношении количества и плотности амилоидных отложений. Таким образом, совокупное действие ницерголина гипотетически основывается на уменьшении потери нейронов, предотвращении их гибели и восстановлении способности к обучению, что делает потенциально возможным применение препарата при БА.

Имеющиеся данные позволяют предположить, что дополнительная терапия ницерголином может быть целесообразна у пациентов с БА.

Эффект терапии ницерголином сохраняется в течение длительного периода времени. В двойном слепом многоцентровом рандомизированном исследовании G. Narri и соавт. [29] оценивали эффективность терапии ницерголином у пациентов с сосудистой деменцией легкой и умеренной степени тяжести. Установлено, что эффект в отношении когнитивных и двигательных функций отмечается уже через четыре недели терапии и далее в течение всего 12-месячного наблюдения. На момент окончания курса терапии ницерголином у 53% пациентов состояние расценено как «значительное улучшение», у 35% – как «стабилизация состояния».

Сермион® – лекарственный препарат, который может быть использован в терапии постинсультных когнитивных расстройств, а также болезни малых сосудов при наличии когнитивных нарушений разной степени выраженности. Исходя из результатов исследований, можно предположить, что применение ницерголина в качестве дополнительного средства к препаратам базисной симптоматической терапии способно уменьшить выраженность когнитивных нарушений и, вероятно, скорость прогрессирования когнитивных расстройств у пациентов с болезнью Альцгеймера

### Заключение

Представленные данные позволяют сделать вывод, что Сермион® – лекарственный препарат, который может быть использован в терапии постинсультных когнитивных расстройств, а также болезни малых сосудов при наличии когнитивных нарушений разной степени выраженности. Исходя из результатов исследований, можно предположить, что применение ницерголина в качестве дополнительного средства к препаратам базисной симптоматической терапии способно уменьшить выраженность когнитивных нарушений и, вероятно, скорость прогрессирования когнитивных расстройств у пациентов с БА. \*

*Статья подготовлена при поддержке компании Viatris. Позиция автора может отличаться от позиции компании Viatris.*

### Литература

1. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, et al. Therapeutic use of nicergoline. Clin. Drug Investig. 2008; 28 (9): 533–552.
2. Winblad B, Carfagna N, Bonura L. Nicergoline in dementia. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. CNS Drugs. 2000; 14: 267–287.
3. Бельская Г.Н., Степанова С.Б., Макарова Л.Д. и др. Возможности коррекции когнитивных расстройств в реабилитации пациентов с инсультом в условиях перехода на Международную классификацию функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ). Неврология/ревматология. Спецвыпуск. 2017; 3.
4. Saletu B, Garg A., Shoeb A. Safety of nicergoline as an agent for management of cognitive function disorders. Biomed Res. Int. 2014; 2014: 610103.
5. Zajdel P, Bednarski M., Sapa J, Nowak G. Ergotamine and nicergoline – facts and myths. Pharmacol. Rep. 2015; 67 (2): 360–363.
6. Fioravanti M., Nakashima T., Xu J., Garg A. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline. BMJ Open. 2014; 4 (7): e005090.
7. Дамулин И.В. Постинсультные расстройства: патогенетические, клинические и терапевтические аспекты. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 4 (2S): 56–60.
8. Дамулин И.В. Гетерогенность постинсультных когнитивных нарушений: диагностические и терапевтические аспекты. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013; 5 (1): 27–33.
9. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence, and factors associated with prestroke and post-stroke dementia: a systematic review and metanalysis. Lancet Neurol. 2009; 8 (11): 1006–1018.

10. Климов Л.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта. Неврологический журнал. 2006; 11 (S1): 53–57.
11. Piłkowska E., Jakubowska T., Witkowska K., Kulczycki J. Nicergoline in the treatment of patients after a mild ischemic stroke. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2002; 36 (6): 1075–1085.
12. Ковальчук В.В. Коррекция когнитивных и психоэмоциональных расстройств у пациентов, перенесших инсульт. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114 (10): 81–86.
13. Kamizaki Y. Sermion® (nicergoline) therapy for sleeplessness associated with cerebrovascular disease. *Pharma Medica.* 2004; 22 (3): 169–175.
14. Katsumata T., Katayama Y. Treatment by medicine which improves cerebral circulation and metabolism. *Nippon Rinsho.* 2006; 64 (8): 81–84.
15. Пизова Н.В. Особенности когнитивных расстройств после инсульта: диагностика и терапевтические подходы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. Спецвыпуск 2. 2013; 56–61.
16. Kurosu S., Mori Y., Kobayashi N., et al. Relationship of ERP to intellectual function and cerebral blood flow following Sermion (nicergoline) treatment in patients with cerebrovascular dementia. *Pharma Medica.* 2002; 20 (9): 231–236.
17. Баранцевич Е.Р., Ковальчук В.В., Овчинников Д.А., Стурова Ю.В. Современные возможности организации реабилитации пациентов после инсульта. Артериальная гипертензия. 2015; 21 (2): 206–217.
18. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol.* 2019; 18 (7): 684–696.
19. Fioravanti M., Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 4: CD003159.
20. Zylberman M.R., Fontana M., Dolce G. Effects of nicergoline on learning, mood and behavior in hemiplegic patients undergoing rehabilitation. In: J. Kugler, A. Agnoli, ed. *Ergot alkaloids and aging brain: an update on nicergoline.* Amsterdam: Excerpta Medica, 1988; 57–63.
21. Boulu P. Effects du Sermion® sur les troubles mn. esiques et les fonctions de la vie de relation. *Tempo Medical.* 1990; 397: 24–27.
22. Felisati G., Pignataro O., Di Girolamo A., et al. Nicergoline in the treatment of dizziness in elderly patients. A review. *Arch. Gerontol. Geriatr. Suppl.* 2004; 9: 163–170.
23. Bes A., Orgogozo J.-M., Poncet M., et al. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. *Eur. J. Neurol.* 1999; 6: 313–322.
24. Elias M.F., Wolf P.A., D'Agostino R.B., et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham study. *Am. J. Epidemiol.* 1993; 138: 353–336.
25. Пряников И.В., Усольцева Н.И., Карселадзе Н.Д. Актуальные вопросы долгосрочного применения ницерголина у пациентов с когнитивными нарушениями при артериальной гипертензии. *Медицинский алфавит.* 2018; 1 (12): 10–18.
26. Ballard C.G., Burton E.J., Barber R., et al. NINDS AIREN neuroimaging criteria do not distinguish stroke patients with and without dementia. *Neurology.* 2004; 63 (6): 983–988.
27. Fariello R.G. Treatment of impaired cognition with nootropic drugs: nicergoline versus the state of the art. *Funct. Neurol.* 1997; 12 (3–4): 221–225.
28. Zang G., Fang L., Chen L., Wang C. Ameliorative effect of nicergoline on cognitive function through the PI3K/AKT signaling pathway in mouse models of Alzheimer's disease. *Mol. Med. Rep.* 2018; 17 (5): 7293–7300.
29. Nappi G., Bono G., Merlo P., et al. Long-term nicergoline treatment of mild to moderate senile dementia: results of a multicentre, double-blind placebo-controlled study. *Clin. Drug Invest.* 1997; 13 (6): 308–316.

### Nicergoline in the Treatment of Vascular Cognitive Disorders

I.S. Preobrazhenskaya, PhD, Prof.

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

Contact person: Irina S. Preobrazhenskaya, preobrazhenskaya\_i\_s@staff.sechenov.ru

*The article discusses aspects of the use of nicergoline as a symptomatic treatment for cognitive impairment. The results of clinical studies on the effectiveness of nicergoline in patients with post-stroke cognitive impairment, with vascular cognitive impairment of varying severity are presented. The results of studies and the possibility of using nicergoline in Alzheimer's disease and mixed dementia are discussed. Data on the safety of therapy with nicergoline are given.*

**Key words:** vascular cognitive impairment, moderate cognitive impairment, post-stroke cognitive impairment, Alzheimer's disease, mixed dementia, vascular dementia, nicergoline, treatment



# Присоединяйтесь к порталу **VIATRIS CONNECT**

Компания VIATRIS приглашает Вас присоединиться к **VIATRISCONNECT** – универсальному порталу для медицинских специалистов.



**Зарегистрируйтесь прямо сейчас!**

1. Перейдите по ссылке: [www.viatrisconnect.ru](http://www.viatrisconnect.ru) или отсканируйте QR-код
2. Нажмите на кнопку «Зарегистрироваться»

**НА ПОРТАЛЕ ДЛЯ ВАС БУДУТ ДОСТУПНЫ:**



Информация по препаратам Viatris



Вебинары, конференции, конгрессы



Медицинские новости



Информация по терапевтическим направлениям



# Современные подходы к диагностике и лечению диабетической полинейропатии

А.Н. Баринов, к.м.н., Ю.Б. Тельшева, к.м.н., Е.В. Эмих, Л.С. Мошхоева, к.м.н.

Адрес для переписки: Алексей Николаевич Баринов, mmom-mc@mail.ru

Для цитирования: Баринов А.Н., Тельшева Ю.Б., Эмих Е.В., Мошхоева Л.С. Современные подходы к диагностике и лечению диабетической полинейропатии. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (14): 18–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-14-18-30

*Диабетическая сенсомоторная полинейропатия (ДПН) выявляется приблизительно у каждого третьего пациента с сахарным диабетом (СД). Наличие этого осложнения значительно снижает качество жизни пациентов, в основном из-за нейропатической боли и язвенных поражений стоп. К сожалению, диагностика и лечение ДПН остаются недостаточно адекватными. В лечении ДПН можно выделить три приоритетных направления: 1) коррекцию образа жизни, достижение близких к норме показателей гликемии и воздействие на факторы сердечно-сосудистого риска; 2) патогенетическую лекарственную терапию; 3) симптоматическое обезболивающее лечение. Эти три кита медицины, основанной на здравомыслии, – этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия ДПН взаимно дополняют друг друга. Без адекватной симптоматической обезболивающей терапии и/или коррекции ортостатической гипотензии невозможно изменить образ жизни (этиотропная терапия) в сторону увеличения физической активности. Без этиотропной терапии патогенетическая лекарственная терапия альфа-липоевой кислотой (АЛК), ипидакрином и витаминами группы В не так эффективна. В то же время патогенетическая лекарственная терапия позволяет со временем отказаться от симптоматической терапии нейропатической боли и автономных нарушений ввиду восстановления функции периферических сенсомоторных и автономных нервных волокон, улучшить сон и повысить физическую активность. Доказано, что интенсивная гипогликемическая терапия уменьшает частоту развития и прогрессирования ДПН, но это утверждение справедливо только в отношении пациентов с СД 1-го типа. В настоящее время в разных странах для лечения ДПН применяют следующие виды патогенетической терапии: АЛК, ипидакрин, витамины группы В и эналрестат. Для симптоматического лечения в Европе и США используются обезболивающие препараты, прежде всего антидепрессанты, опиоиды и противосудорожные средства, обеспечивающие как минимум двукратное уменьшение интенсивности боли почти у 50% пациентов. Но широкое применение этих препаратов ограничивается нежелательными явлениями, в первую очередь со стороны центральной нервной системы. Эпидемия опиоидной зависимости в США и Европе продемонстрировала пагубность подхода, предусматривающего использование опиоидов при неонкологической боли. Помимо привыкания, зависимости, риска передозировки опиоиды усугубляют апноэ сна, ортостатическую гипотензию и парез желудочно-кишечного тракта. Антиконвульсанты, прежде всего габапентин, остаются первой линией терапии нейропатической боли. При необходимости к ним добавляют антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина. Широко применяются трансдермальные системы с лидокаином 5%, активно внедряются методы ботулинотерапии нейропатической боли.*

**Ключевые слова:** диабетическая полинейропатия, диагностика, фармакотерапия



## Эпидемиология и клиническое значение диабетической нейропатии

Периферическая нейропатия считается диабетической, если она развивается у пациента с сахарным диабетом (СД) в отсутствие других этиологических факторов [1, 2]. При СД могут поражаться соматический и/или вегетативный отделы периферической нервной системы. Диабетическая сенсомоторная полинейропатия (ДПН) – самая частая форма поражения, наблюдается примерно у 30% пациентов с СД. Частота новых случаев в этой популяции пациентов составляет около 2% ежегодно [3]. По данным недавно опубликованного обзора литературы, распространенность ДПН в странах Юго-Восточной Азии среди пациентов с СД варьируется от 33 до 58% [4]. Согласно результатам ретроспективного анализа медицинских карт и анкетирования 1078 пациентов с СД, наблюдавшихся в учреждениях первичной медицинской помощи Таиланда, распространенность ДПН достигает 34% [5]. Анализ данных пациентов с СД 2-го типа (n = 1631), полученных в рамках наблюдательного исследования DiabCare (Вьетнам), продемонстрировал схожий показатель распространенности ДПН – 38% [6].

ДПН представляет собой симметричную сенсомоторную полинейропатию с поражением длинных нервных волокон (length-dependent), развивающуюся в результате метаболических и микрососудистых нарушений на фоне хронической гипергликемии и других факторов сердечно-сосудистого риска [7]. ДПН часто сопровождается нарушениями со стороны вегетативной нервной системы, может развиваться незаметно и при неэффективности лечения приобретает прогрессирующее и хроническое течение. Длинные аксоны нейронов, иннервирующие нижние конечности, особенно уязвимы. Важно отметить, что до 50% пациентов с ДПН не предъявляют жалоб, связанных с этим состоянием. В то же время у 26% пациентов с СД развивается болевая форма ДПН [1–3]. Безболевая (бессимптомная) ДПН представляет наиболее сложную медицинскую проблему в лечебных учреждениях, где эндокринологи и неврологи не проводят рутинного скрининга нарушений чувствительности и вариабельности сердечного ритма (подавляющее большинство медуниверситетских РФ). В итоге ДПН диагностируют в запущенной стадии, когда эффективность лечения снижена.

Другая немаловажная проблема – наличие у 10–20% больных СД полинейропатий иной этиологии (наследственные, дизиммунные, алкогольные, паранеопластические и т.п.), требующих дополнительной диагностики и специфической этиотропной и патогенетической терапии. Но, выявляя полинейропатию у пациентов с СД, большинство врачей автоматически считают ее диабетической и прекращают диагностический поиск. Такие пациенты ошибочно считаются фармакорезистентными. Наибольшую опасность представляет гиподиагностика паранеопластических полинейропатий, которые могут выявляться за месяцы и годы до манифестации основного заболевания.

Наиболее важными факторами, лежащими в основе ДПН, являются недостаточный гликемический контроль, центральное ожирение, длительность СД, возраст, наличие артериальной гипертензии, высокий рост, курение, гипоинсулинемия и дислипидемия. Все больше появляется данных, подтверждающих, что риск полинейропатии повышен уже на стадии предиабета. Так, по данным обследования общей популяции Аугсбурга (Германия), частота полинейропатии среди пациентов с СД достигает 28%, среди лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и нарушенной гликемией натощак – 13 и 11,3% соответственно, тогда как при нормальной толерантности к глюкозе – 7,4% [1, 8]. Хорошо изученным, но редко диагностируемым осложнением СД считается кардиальная автономная нейропатия (КАН), повышающая риск инвалидизации и преждевременной смерти. Согласно результатам инструментальных исследований, до 95% пациентов с СД 2-го типа на поздней стадии заболевания имеют признаки поражения как автономной, так и периферической нервной системы [3, 9, 10]. Основными сердечно-сосудистыми проявлениями КАН считаются постоянная тахикардия покоя и фиксированный пульс, ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, снижение циркадных влияний на ритм сердца, повышение риска возникновения аритмий, нарушение сократительной функции миокарда, интраоперационные осложнения в виде неожиданной остановки дыхания и пароксизмальной тахикардии [9–11]. Показано, что при ДПН такие параметры, как скорость нервной проводимости и порог вибрационной чувствительности (ПВЧ), служат предикторами смертности [12, 13]. Кроме того, повышенный ПВЧ является предвестником развития нейропатических язв стопы [14]. В отношении сердечно-сосудистых осложнений и смертности ДПН играет решающую роль. Исследование ишемии при бессимптомном диабете DIAD (Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics) [15] показало, что снижение или утрата чувствительности и нейропатическая боль – независимые предикторы сердечной смерти и нефатального инфаркта миокарда. В исследовании, проведенном по территориальному признаку в Великобритании, снижение или утрата чувствительности в тесте с прикосновением/давлением служили предвестником развития сердечно-сосудистых заболеваний [16].

По данным исследования действий по контролю сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете 2-го типа ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes) [17], наличие ДПН в анамнезе – самый важный предиктор смертности среди пациентов с СД 2-го типа, получающих очень строгое лечение с целью достижения уровня гликированного гемоглобина < 6%.

Тем не менее важность ДПН по-прежнему недооценивается как врачами, так и пациентами. В немецком популяционном исследовании 77% участников с ДПН не знали о наличии у них этого заболевания, которое определялось как двустороннее снижение ПВЧ согласно оценке, проведенной с помощью градуированного



неврологического камертона (Rydel-Seiffer), и/или как двустороннее снижение чувствительности в области стоп в тесте с десятиграммовым монофиламентом [18]. Кроме того, пациенты сообщали, что никогда не слышали о таком диагнозе от своих лечащих врачей. Аналогично примерно у каждого четвертого пациента с СД никогда не проводилась оценка состояния стоп. Среди пациентов с СД 2-го типа, включенных в инициативную образовательную программу Германии, не диагностированная ранее болевая и безболевого формы ДПН были выявлены в 57 и 82% случаев соответственно [19]. В этом исследовании ДПН определялась как нарушение тактильной, температурной и/или вибрационной чувствительности в сочетании с чувством боли и/или жжения (болевая ДПН) или парестезиями, онемением либо отсутствием симптомов со стороны стоп (безболевого ДПН). Недостаточная диагностика и недооценка ДПН, видимо, также является частой проблемой в странах Юго-Восточной Азии [20]. Это может быть связано с отсутствием консенсуса по скринингу и диагностике данного состояния. В большинстве стран многие врачи общей практики не имеют доступа и не владеют навыками использования даже простых инструментов скрининга, которыми располагают только специалисты [4]. По данным исследования, проведенного в Таиланде, только 45% пациентов с СД ежегодно проходят оценку состояния стоп, что может объяснять высокую частоту случаев синдрома диабетической стопы [5, 20]. Но нельзя исключать и потенциального влияния генетических особенностей тайского населения, например врожденной несостоятельности антиоксидантной системы.

Таким образом, многие пациенты с СД не знают о наличии у них ДПН и не проходят адекватное квалифицированное обследование состояния стоп [1, 21] и вегетативной нервной системы [9, 11].

Описанные выше методы скрининговой диагностики позволяют выявить только сенсомоторную ДПН. Для ранней диагностики автономной ДПН нами разработан простой метод скрининга КАН, доступный в рутинной клинической практике и основанный на выявлении снижения variability сердечного ритма при глубоком дыхании и ортостатической пробе с помощью пульсоксиметра [9].

У пациентов с ДПН отмечается снижение качества жизни, затрагивающее многие сферы. Одномоментное исследование, проведенное в Таиланде [22], показало снижение качества жизни, особенно в домене физического функционирования, среди пациентов с болевой формой ДПН по сравнению с общей популяцией. Физическое функционирование пациентов с болевой формой ДПН было хуже, чем при других неврологических заболеваниях или в общей популяции пациентов с СД [22]. Степень ухудшения качества жизни соответствовала таковой у пациентов с диабетическими язвами стопы. КАН повышает риск инвалидизации и преждевременной смерти: смертность в группе больных диабетом с КАН превышает смертность в группе пациентов без КАН в пять-шесть раз. Автономная нейропатия выявляется уже на стадии преди-

абета у 20% пациентов с метаболическим синдромом [9]. Поэтому необходимы эффективные стратегии, направленные на улучшение своевременной диагностики ДПН и КАН, наряду с мерами по профилактике развития синдрома диабетической стопы [1, 10].

## Диагностика ДПН и КАН

В ходе базисного неврологического обследования оценивают тактильную чувствительность (легкое давление с помощью десятиграммового монофиламента Semmes-Weinstein), температурную чувствительность (касание теплым и холодным с помощью устройства Tiptherm), ПВЧ (градуированный неврологический камертон Rydel-Seiffer), болевую чувствительность (тест с уколом тупой иглой), а также двигательную функцию и сухожильные рефлексы (лодыжечный и коленный). Кроме того, обязательен визуальный осмотр стоп [2]. Осмотр дополняется сбором общего медицинского и неврологического анамнеза. Пользуясь неврологическим камертоном, врач должен знать возрастные нормы вибрационной чувствительности, которая составляет  $\geq 5$  из максимальных 8 баллов у лиц в возрасте 20–29 лет и затем постепенно снижается каждые десять лет вплоть до  $\geq 3,5$  из максимальных 8 баллов в возрасте 70–90 лет [23]. При поражении сенсорных волокон появляются «позитивные» и/или «негативные» симптомы. Первые включают жжение, колющие, стреляющие или режущие боли, парестезии, дизестезии и сенсорную атаксию (атактическая походка), вторые – снижение температурной, болевой, тактильной и вибрационной чувствительности, реже повышенную чувствительность к тактильным (аллодиния) и болевым раздражителям (гипералгезия) [2]. С целью стандартизации клинического обследования необходимо применять валидированные методы, позволяющие получить количественную оценку нарушений при ДПН. Для анализа субъективных жалоб пациентов (симптомов) используют Мичиганский опросник для скрининга нейропатии [24], шкалу неврологических симптомов [25] или шкалу общих симптомов [26], а для оценки объективных признаков – шкалу нейропатического дисфункционального счета [1, 25].

Торонтский консенсус [7] определил минимальные диагностические критерии таким образом:

- I: возможная ДПН – наличие симптомов или признаков ДПН;
- II: вероятная ДПН – комбинация симптомов и признаков, включающая два или более нарушений из перечисленных: типичные «нейропатические» жалобы, снижение чувствительности в дистальных отделах конечностей или сниженный (отсутствующий) лодыжечный сухожильный рефлекс;
- III: подтвержденная ДПН – нарушение нервной проводимости в сочетании как минимум с одной жалобой или как минимум с одним симптомом нейропатии; при нормальной нервной проводимости можно использовать признаки нейропатии тонких волокон;
- IV: субклиническая ДПН – отсутствие симптомов и признаков в сочетании с нарушениями нервной проводимости или признаками нейропатии тонких волокон.



Торонтский консенсус рекомендует использовать определения I, II и III в клинической практике и определения III или IV при проведении исследований. Можно применять следующую классификацию нейропатии тонких волокон:

- возможная – наличие симптомов и признаков, характерных для поражения длинных волокон;
- вероятная – наличие симптомов, характерных для поражения длинных волокон, и признаков поражения тонких волокон, нормальная скорость проведения по икроножному нерву;
- определенная – наличие симптомов, характерных для поражения длинных волокон, и признаков поражения тонких волокон, нормальная скорость проведения по икроножному нерву и изменения плотности внутриэпидермальных нервных волокон на уровне лодыжки и/или отклонения от нормы пороговых значений температурной чувствительности стоп [7].

У пациентов с недавно диагностированным СД 2-го типа, включенных в когортное исследование (Германия), были описаны нарушения нервной проводимости, ПВЧ, пороговых значений вибрационной и температурной чувствительности и плотности внутриэпидермальных нервных волокон. Это указывает на параллельное вовлечение в процесс тонких и толстых нервных волокон на ранней стадии ДПН. Сказанное означает, что ДПН следует рассматривать скорее как раннее, нежели как позднее осложнение СД [1, 27]. Для скрининговой диагностики нарушения функции вегетативной (автономной) нервной системы используются шкала нейропатического автономного дефицита и опросники [11].

Из объективных методов выявления автономной недостаточности наиболее информативным считается инструментальный метод количественного вегетативного тестирования (КВТ), который способен вычислить вариабельность частоты сердечных сокращений (ЧСС) с помощью анализа R-R интервалов. Метод КВТ, хотя и информативен в диагностике КАН, имеет ряд недостатков при амбулаторном применении. Речь идет о высокой стоимости, потребности в специальном оборудовании, занимающем много места, времени для проведения и обученного персонала. Предложенные рядом авторов методы диагностики нарушения автономной нервной системы с помощью холтеровского мониторинга ЭКГ с оценкой интервалов R-R также высокоинформативны, но не практичны для рутинного амбулаторного применения из-за высокой себестоимости и трудозатрат по времени и расходным материалам. Впервые методику пульсоксиметрии для диагностики КАН начали применять относительно недавно [11]. Наиболее эффективным в диагностике КАН для выявления дисфункции парасимпатического отдела вегетативной нервной системы является тест мониторингирования вариабельности ЧСС при глубоком дыхании (шесть циклов в минуту), а в диагностике симпатических нарушений у пациентов с КАН целесообразно проведение теста Шелонга [9]. Обладая высокой чувствительностью и специ-

фичностью, методика пульсоксиметрической оценки вариабельности ЧСС при глубоком дыхании позволяет диагностировать ДАН уже на доклиническом этапе и количественно определить степень вегетативной дисфункции, что особенно важно для контроля эффективности лечения ДАН.

Диагностика изолированной нейропатии тонких волокон в рутинной клинической практике затруднена из-за крайне низкой доступности методов объективизации их поражения – конфокальной микроскопии роговицы с компьютеризированным подсчетом плотности волокон цилиарного нерва, биопсии кожи с визуальной оценкой плотности внутриэпидермальных нервных волокон, лазерных или контактных тепловых вызванных потенциалов, количественного сенсорного тестирования. Применение стимуляционной электронейромиографии, позволяющей выявить и оценить поражение быстропроводящих хорошо миелинизированных толстых волокон, при изолированном поражении слабомиелинизированных и немиелинизированных А-дельта- и С-волокон дает ложноотрицательный результат. Во избежание гиподиагностики нейропатии тонких волокон при ДПН, приводящей к установлению ложных диагнозов (соматоформное болевое расстройство, алгическая депрессия, синдром психогенных акропарестезий и т.п.), мы рекомендуем использовать клинические критерии: изменение температурной (холодным металлическим предметом)

# NB

## Шкала нейропатического автономного дефицита

Отметьте знаком «+» симптом, если он присутствует, но выражен слабо, «++» – выражен умеренно, «+++» – выражен значительно.

1. Предобморочное или обморочное состояние при вставании или долгом стоянии, которое не связано с приемом сосудорасширяющих препаратов или психологическими стрессами (например, видом крови).
2. Повторяющаяся тошнота с рвотой непереваренной пищей, особенно по утрам, не связанная с желудочно-кишечными заболеваниями.
3. Персистирующая диарея, особенно ночью, не связанная с заболеваниями кишечника.
4. Потеря контроля над мочевым пузырем, не связанная с гинекологическими проблемами у женщин или заболеваниями предстательной железы у мужчин.
5. Потеря контроля над прямой кишкой, не связанная с ее заболеваниями.
6. Отсутствие эрекции, не связанное с приемом лекарств или операцией на предстательной железе.
7. Отсутствие эякуляции, не связанное с приемом лекарств или операцией на предстательной железе.
8. Сухость глаз, не связанная с лекарственными препаратами или глазными болезнями.
9. Сухость во рту, не связанная с приемом лекарств или заболеваниями полости рта.



и/или болевой (укол зубочисткой) чувствительности в стопах по сравнению с бедром и животом и сопоставление полученных данных с результатами пульсоксиметрического скрининга вариабельности сердечного ритма [2].

«Позитивные» неврологические симптомы отличаются от дефицитарных, или «негативных», симптомов патофизиологией. Первые могут быть связаны с регенерацией нервных волокон, вторые – с их повреждением [28]. Соответственно симптоматические индексы, вероятно, позволяют оценить только тяжесть болевой симптоматики, но не подходят для оценки прогрессирования ДПН. Интенсивность боли и ее изменение в динамике можно оценить по 11-балльной числовой рейтинговой шкале (шкала Лиайкерта) или визуальной аналоговой шкале [28]. Чтобы количественно оценить нейропатическую боль и дифференцировать ее от других типов боли, применяют более детализированные опросники, например PainDetect, LANSS (Лидский опросник для оценки признаков и симптомов нейропатии), NPQ (нейрофизиологический опросник боли), DN4 (опросник Douleur Neuropathique 4) и ID-Pain (опросник для определения характера боли) [28]. Наличие ряда признаков указывает на другие (недиабетические) причины периферической нейропатии и необходимость более тщательного обследования. К этим признакам относят:

- ✓ заметную асимметрию неврологических дефицитарных симптомов;
- ✓ преобладание двигательных нарушений над чувствительными;
- ✓ мононейропатию;
- ✓ признаки поражения черепно-мозговых нервов;
- ✓ быстрое развитие или прогрессирование;
- ✓ ухудшение, несмотря на оптимальный гликемический контроль;
- ✓ преобладание симптомов со стороны верхних конечностей;
- ✓ наличие недиабетической нейропатии в семейном анамнезе;
- ✓ невозможность подтвердить ДПН по данным клинического обследования [1, 29].

Следует помнить об атипичных формах ДПН [84]:

- синдром Элленберга характеризуется быстрым развитием и прогрессированием и поражением преимущественно тонких волокон с выраженным болевым синдромом, который может сопровождаться снижением веса и эмоциональными расстройствами;
- синдром Джордана (гипогликемическая нейропатия) – позитивная симптоматика ДПН ухудшается при оптимизации гликемического контроля;
- синдром Брунса – Гарланда (диабетическая амиотрофия), краниальные диабетические нейропатии (III, IV, VI, VII нервов) и торакоабдоминальная (трункальная) нейропатия, проявляющиеся преимущественно асимметричными проксимальными двигательными нарушениями и болевым синдромом. Эти атипичные формы ДПН также характеризуются быстрым развитием.

Туннельные нейропатии при ДПН встречаются в 10–30 раз чаще, чем в общей популяции, но нередко маскируются под дистальные сенсомоторные нарушения. Ультразвуковая диагностика периферических нервов в данной ситуации позволяет провести дифференциальный диагноз.

Один из важных дифференциально-диагностических критериев, позволяющих отличить недиабетические полинейропатии у пациентов с СД от ДПН, – сопоставление степени тяжести полинейропатии с другими осложнениями СД (нефропатия, ретинопатия). Важно, что дыхательные расстройства и фасцикуляции нехарактерны для ДПН, даже для атипичных форм [30, 31]. При проведении дифференциальной диагностики следует прежде всего рассматривать нейропатии, связанные со злоупотреблением алкоголем, уремии, гипотиреозом, моноклональной гаммапатией, дефицитом витамина B<sub>12</sub>, поражением периферических артерий, злокачественными новообразованиями, воспалительными и инфекционными заболеваниями и приемом препаратов с нейротоксическим эффектом [10, 29, 31]. На практике особое значение для дифференциальной диагностики имеют развернутый общий анализ крови, определение уровня креатинина, С-реактивного белка, тиреотропного гормона, холотранскабаламина, фолиевой кислоты, активности печеночных ферментов и иммуноэлектрофоретический анализ биологических жидкостей [29, 31]. Отметим, что причины полинейропатии могут различаться в разных странах, а также среди населения городских и сельских районов [1, 4].

## Лечение ДПН и нейропатической боли

Лечение ДПН базируется на трех основных принципах:

- 1) этиотропная терапия, включающая изменение образа жизни, интенсивный гликемический контроль и коррекцию всех имеющихся у пациента факторов сердечно-сосудистого риска;
- 2) патогенетическая терапия;
- 3) симптоматическая терапия для уменьшения интенсивности боли [30, 32].

### Этиотропная терапия

Снижение избыточной массы тела способствует улучшению функции и структуры периферических нервов [27, 33–36]. В исследовании «Контроль диабета и осложнения/эпидемиология диабета, вмешательства и осложнения DCCT/EDIC» (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) показано, что при СД 1-го типа строгий метаболический контроль с достижением близких к норме показателей гликемии успешно задерживает и до некоторой степени предотвращает развитие ДПН. Напротив, влияние строгого метаболического контроля на естественное развитие ДПН при СД 2-го типа выражено значительно меньше. В исследовании Steno-2, в котором анализировали влияние комплексной коррекции факторов сердечно-сосудистого риска на течение осложнений СД, значимого положительного эффекта подобных вмешательств в отношении ДПН не выявлено.





### Патогенетическая терапия

Недавние экспериментальные исследования подтверждают многофакторный патогенез диабетической нейропатии [29, 33]. Гипергликемия и дислипидемия приводят к увеличению количества субстратов в митохондриях. Это в свою очередь служит основанием для митохондриальной дисфункции с избыточной продукцией активных форм кислорода и активных карбонильных соединений. Активные формы кислорода и повреждение ДНК в результате карбонильного стресса активируют поли(аденозиндифосфат-рибозу) полимеразу-1. В результате происходят истощение окисленного никотинамидадениндинуклеотида/аденозинмонофосфата и инактивация глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы. Инактивация этого фермента активирует патогенетические пути полиола, гексозамина, протеинкиназы С и конечных продуктов глубокого гликирования. Избыточная продукция активных форм кислорода и активных карбонильных соединений способствует увеличению стресса эндоплазматического ретикулума. Гиперинсулинемия и воспаление также препятствуют нормальной активности сигнального пути инсулина. В конечном итоге развиваются стресс и активация путей воспаления, происходит аномальная экспрессия различных растворимых молекул адгезии и генов, увеличивается количество чувствительных рецепторов цитокинов и хемокинов, активируется апоптоз [1, 33].

В клинической практике рассмотренные выше механизмы делают возможным применение соответствующей патогенетической терапии. В ходе рандомизированных клинических исследований изучали препараты, воздействующие на различные звенья патогенеза ДПН: ингибиторы альдозоредуктазы (алрестатин, сорбинил, поналрестат, толрестат, эпалрестат, зополрестат, зенарестат, фидарестат, ранирестат), альфа-липоевую кислоту (АЛК) и витамин Е (уменьшают окислительный стресс), рубоксистаурин (ингибирует протеинкиназу С-β), гамма-линоленовую кислоту, трандолаприл, аналоги простаглицина (ПГИ2) (илопрост, берапрост), производные простаглицина (ПГЕ1-аCD), фактор роста нервов, фактор роста эндотелия сосудов, С-пептид, актовегин (ингибирует полиаденозиндифосфат-рибоза-полимеразу) и бенфотиамин (ингибирует накопление КПП) [27, 33, 37]. Отметим, что эти препараты могут быть эффективны даже в условиях гипергликемии. Еще одним их преимуществом является возможность комбинации в низких дозах с достижением аддитивных эффектов, что доказано по меньшей мере на экспериментальных моделях. Во многих странах для лечения ДПН официально одобрены только АЛК [38, 39] и бенфотиамин [40]. Актовегин [41] применяется главным образом в России и странах Восточной Европы, а эпалрестат зарегистрирован только в Японии и Индии [1]. Ингибиторы альдозоредуктазы блокируют активность полиолиного пути. Некоторые препараты этого класса изучались в клинических исследованиях III фазы. Однако большинство этих препаратов либо не показали достаточной эффективности, либо их применение асо-

социировалось со значительными токсическими эффектами [42]. Самым новым препаратом из этой группы является ранирестат, характеризующийся хорошей переносимостью и способностью увеличивать скорость проведения по малоберцовому нерву. Однако на практике в течение двух лет наблюдения его эффективность не превысила эффективность плацебо [43]. Еще одно трехлетнее рандомизированное исследование показало хорошую переносимость эпалрестата. Препарат препятствовал ухудшению ряда показателей (медианная скорость проведения по двигательным волокнам, минимальная латентность F-волны и ПВЧ). Подобное ухудшение наблюдалось в группе пациентов с ДПН, не получавших лечения [44]. По данным анализа подгрупп, препарат более эффективен у пациентов с хорошим метаболическим контролем и менее тяжелыми осложнениями СД [45].

Метаанализ исследований выявил положительное влияние комбинации эпалрестата и АЛК на ряд показателей при ДПН, однако включенные исследования характеризовались небольшим числом участников и низким методологическим качеством [46].

Результаты другого метаанализа показали, что ингибиторы альдозоредуктазы могут быть эффективны главным образом при бессимптомной/легкой автономной кардиальной нейропатии. Однако этот вывод требует подтверждения [1, 47].

Высокая эффективность АЛК при автономной кардиальной ДПН продемонстрирована в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании DECAN. В рандомизированных контролируемых исследованиях применения АЛК, обладающей антиоксидантным эффектом, при ДПН снижение выраженности признаков и симптомов нейропатии наблюдалось спустя три недели от начала внутривенного введения АЛК (600 мг/сут). Более того, пероральный прием препарата в течение пяти недель (600 мг/сут) ассоциировался с клинически значимым уменьшением выраженности боли, парестезий и онемения [26, 38, 39, 48–55].

В исследовании по неврологической оценке тиаминовой кислоты при диабетической нейропатии NATHAN-1 (Neurological Assessment of Thioctic Acid in Diabetic Neuropathy) с участием 460 пациентов с СД и в основном бессимптомной ДПН легкой и средней степени отмечалось уменьшение неврологических дефицитарных симптомов через четыре года лечения АЛК [39, 48, 54]. Исследование показало способность АЛК улучшать естественное течение ДПН. На протяжении четырехлетнего периода исследования отмечалась хорошая переносимость препарата [39, 48, 54].

Данные пострегистрационного мониторинга безопасности подтверждают очень хороший профиль безопасности АЛК [38]. Напротив, прием других антиоксидантов, например витамина Е (смеси токотриенолов), не приводит к уменьшению симптомов нейропатии спустя год лечения [56].

Тиамин (витамин В<sub>1</sub>) относится к группе водорастворимых витаминов. Он является важнейшим ко-



фактором ряда ферментов, участвующих в метаболизме углеводов [57]. Бенфотиамин (S-бензилтиамин O-монофосфат) – жирорастворимый синтетический S-ацил предшественник тиамина. Он подвергается пассивной абсорбции, быстрее проникает через кишечный барьер и накапливается в более высоких концентрациях в плазме крови и эритроцитах [57]. Согласно экспериментальным данным, активация бенфотиамином транскетолазы приводит к перенаправлению гексозо- и триозофосфатов по пентозофосфатному пути и ингибированию образования КПП, благодаря чему до некоторой степени тормозится развитие хронических осложнений СД [58]. При обоих типах СД часто отмечаются снижение уровня и повышение клиренса тиамина [59, 60].

Эффективность и безопасность бенфотиамин у пациентов с СД и ДПН изучали в четырех рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях продолжительностью 3–12 недель [61–64]. Исследователи оценивали различные суточные дозы и конечные точки. В исследовании BENDIP (Benfotiamine in Diabetic Polyneuropathy) на фоне применения бенфотиамин 300 мг два раза в сутки при ДПН наблюдалось значимое уменьшение симптомов нейропатии через шесть недель. Однако для дозы 300 мг/сут подобный эффект отсутствовал [61]. Исследование BEDIP (Benfotiamine in Diabetic Polyneuropathy) показало уменьшение выраженности симптомов и признаков нейропатии через три недели лечения бенфотиамином в дозе 100 мг четыре раза в сутки [62]. Сходные данные эффективности получены в другом исследовании комбинации бенфотиамин, пиридоксин и цианокобаламина [64]. На фоне применения этой комбинации в течение 12 недель регистрировалось увеличение скорости проведения по двигательным волокнам малоберцового нерва, но улучшения ПВЧ не наблюдалось [63]. Во всех указанных исследованиях отмечалась превосходная переносимость бенфотиамин. Совокупные результаты этих исследований свидетельствуют о том, что бенфотиамин эффективно уменьшает симптомы нейропатии и, возможно, благоприятно влияет на нейропатические дефицитные нарушения и нервную проводимость, а также характеризуется хорошей безопасностью. Оптимальная доза препарата, по данным исследований, – 300 мг два раза в сутки.

У пациентов с СД 1-го типа через четыре недели применения терапевтической комбинации бенфотиамин (300 мг два раза в сутки) и АЛК (600 мг два раза в сутки) снижались уровни биохимических маркеров микрососудистого поражения [65]. В частности, зафиксированы нормализация уровней КПП, снижение уровней гексозамин-модифицированных белков в моноцитах и нормализация активности простациклинсинтазы [65]. Эти результаты говорят о том, что ряд патогенетических механизмов развития ДПН, выявленных в исследованиях на грызунах, наблюдаются и у людей. Следует отметить, что получены данные о возможной связи определенных однонуклеотидных полиморфизмов и ДПН у пациентов с начальными стадиями СД [66].

Таким образом, целенаправленное воздействие на уровень тиамин и активность транскетолазы, а также изучение роли генетических вариаций транскетолазы открывают большие перспективы [67].

Учитывая незначительное количество долгосрочных клинических исследований и соответственно недостаточность доказательств эффективности методов лечения, сложно добиться серьезного прорыва в замедлении прогрессирования диабетической нейропатии с помощью препаратов, разработанных на основе патогенетических концепций. Сохраняется необходимость в получении данных о долгосрочной эффективности таких препаратов и разработке новых метаболических комплексов для структурно-функциональной реабилитации и эффективного лечения ДПН. Речь идет о патогенетических препаратах, действие которых направлено на восстановление пораженных нервов и улучшение проведения возбуждения в нервных клетках, и симптоматических средствах, способствующих уменьшению выраженности болевого синдрома, окислительного стресса, а также стабилизации психоэмоционального состояния.

Комплексные препараты, содержащие никотинамид, кокарбоксилазу, цианокобаламин, трифосаденин динатрия тригидрат (например, препарат Кокарнит), максимально соответствуют современным представлениям о терапии ДПН. Квадрозэффект комбинации указанных компонентов достигается синергизмом их действия.

Никотинамид участвует в окислительно-восстановительных процессах в клетке, улучшает углеводный и азотистый обмен, регулирует тканевое дыхание, участвует в процессах выработки энергии и поддержания гомеостаза, метаболизма воды и электролитов, улучшает энергетический обмен. Никотинамид – компонент ферментов кодегидразы I и кодегидразы II, которые в свою очередь являются переносчиками водорода и участвуют в окислительно-восстановительных процессах. Кодегидраза II принимает участие в переносе фосфата, регулирует процессы фосфорилирования, способствует доставке аденозинтрифосфата в клетки. Никотинамид восстанавливает трофику нервной и других ишемизированных тканей, оказывая сосудорасширяющее действие на уровне мелких сосудов и капилляров. Но в отличие от никотиновой кислоты он лишен выраженного сосудорасширяющего эффекта, и его применение не сопровождается покраснением кожных покровов и чувством прилива к голове. Никотинамид оказывает мягкое седативное действие, применяется при эмоциональных и нервно-психических расстройствах, таких как тревожность, депрессия, снижение концентрации внимания.

Кокарбоксилаза является коферментом, образующимся в организме из поступающего извне витамина B<sub>1</sub>. Взаимодействуя с протеином и ионами магния, входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующего карбоксилирование и декарбоксилирование альфа-кетокислот, ликвидирует метаболический ацидоз. Опосредованно способствует образованию ацетилкофермента А, синтезу нуклеиновых кислот, белков



и липидов. Снижает в организме концентрацию молочной и пировиноградной кислот, способствует усвоению глюкозы. Улучшает трофику нервной ткани вследствие улучшения ее энергетического баланса. Участвует в переносе кислорода и стимулирует энергетические процессы за счет увеличения его накопления. Модулирует передачу нервного импульса, регулирует перенос натрия через нейрональную мембрану. Увеличивает метаболическую активность кардиомиоцитов, расширяет просвет коронарных сосудов. Усиливает кардиотоническое действие сердечных гликозидов, улучшает их переносимость и усвоение.

Цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>) в организме превращается в метилкобаламин и 5-дезоксиаденозилкобаламин. Метилкобаламин участвует в превращении гомоцистеина в метионин и S-аденозилметионин – ключевые реакции метаболизма пиримидиновых и пуриновых оснований, а также в переносе одноуглеродистых ферментов. Является необходимым компонентом дезоксирибозы и ДНК, холина, креатина, метионина, регулирует образование карнитина – переносчика свободных жирных кислот из цитоплазмы через мембрану митохондрий. Цианокобаламин относится к регуляторам окисления жирных кислот, предотвращает накопление недоокисленных жирных кислот в матриксе митохондрий. Участвует в аминокислотном обмене, биосинтезе ацетилхолина, а также ремиелинизации нервных волокон. Оказывает гемопоэтическое действие, повышает регенерацию тканей, регулирует свертывающую систему крови. Цианокобаламин также уменьшает выраженность симптомов, связанных с COVID-19 [50, 51]. Трифосаденина динатрия тригидрат – производное аденозина стимулирует метаболические процессы. Аденозинтрифосфат синтезируется в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса) и служит основным энергетическим субстратом клетки. Оказывает вазодилатирующий эффект, в том числе на коронарные и мозговые артерии. Улучшает метаболизм и энергообеспечение тканей. Обладает гипотензивным и антиаритмическим действием, улучшает доставку крови к сердечной мышце, участвует в обмене веществ. Под влиянием аденозинтрифосфата снижается артериальное давление, расслабляется гладкая мускулатура, усиливается коронарное и мозговое кровообращение. Аденозинтрифосфат участвует в передаче нервного возбуждения в адренергических и холинергических синапсах, передаче возбуждения с блуждающего нерва на сердце, улучшает проведение нервных импульсов, облегчает проведение возбуждения в вегетативных узлах. Обладает собственным обезболивающим действием посредством блокады ноцицептивной системы проведения боли. Аденозин ингибирует залповую импульсацию как ноцицептивных, так и неноцицептивных нейронов задних рогов, которая считается отражением меры активации афферентных путей. Этот эффект – результат открытия калиевых каналов с последующей гиперполяризацией постсинаптической мембраны и формированием ингибиторного пост-

синаптического потенциала. Кроме того, аденозин тормозит высвобождение ноцицептивных медиаторов – глутамата, субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина.

Квадросинергизм агонистов пуриновых рецепторов, витаминов группы В и никотиныида обеспечивает значимое снижение нейропатических симптомов, ремиелинизацию и восстановление проведения нервных импульсов, повышая эффективность терапии и улучшая качество жизни пациентов с ДПН [68].

Данные клинических наблюдательных рандомизированных исследований показывают, что комбинированная терапия препаратом АЛК и комплексным препаратом, содержащим трифосаденин динатрия тригидрат, кокарбоксиллазу, цианокобаламин и никотинамид, достоверно и клинически значимо не только приводит к достоверному увеличению уровня антиоксидантных ферментов в крови и существенному улучшению состояния периферической нервной системы, но и снижает уровень гомоцистеина в крови у пациентов с СД 2-го типа по сравнению с терапией одним лишь препаратом АЛК [69].

#### Симптоматическое лечение ДПН

Достижение клинически значимого уменьшения интенсивности нейропатической боли у пациентов с ДПН может представлять серьезную проблему для клиницистов. Действительно, применение обычных обезболивающих средств не дает необходимого эффекта. Более того, даже специфическая монотерапия часто недостаточно эффективна [70]. Как правило, обезболивающие препараты назначают поэтапно, добиваясь достаточного уменьшения боли в сочетании с приемлемыми побочными эффектами и соблюдая следующие общие правила [29, 67, 70, 71]:

- ✓ для каждого пациента необходимо подобрать оптимальный препарат, дозу которого следует увеличивать очень аккуратно;
- ✓ только через 2–4 недели применения препарата в адекватной дозе можно сделать вывод об эффективности или неэффективности обезболивания;
- ✓ целесообразно применять комбинации обезболивающих препаратов, особенно с учетом того, что клинически значимый ответ на монотерапию составляет около 50%;
- ✓ необходимо проявлять осторожность в отношении потенциальных лекарственных взаимодействий [1].

Группа NeuPSIG (Special Interest Group on Neuropathic Pain, Специальная группа по нейропатической боли) обновила рекомендации по лечению нейропатической боли [70]. Теперь в качестве препаратов первой линии рассматриваются преимущественно трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, прегабалин и габапентин. Пластыри с лидокаином, пластыри с высокой концентрацией капсаицина и трамадол рекомендуются в качестве терапии второй линии (рекомендация слабой силы). Сильные опиоидные анальгетики и ботулотоксин А предусмотрены для третьей



линии (рекомендация слабой силы). Напротив, недавний систематический обзор показал, что для дулоксетина и венлафаксина имеются доказательства средней силы, для трициклических антидепрессантов и прегабалина/окскарбазепина – доказательства средней и слабой силы [72]. Так, в восьми из 15 исследований прегабалина при болевой форме ДПН значимого уменьшения боли по сравнению с плацебо не отмечалось, а терапия габапентином расценивалась как неэффективная. Аналогично в сравнительном обзоре эффективности, подготовленном для Агентства по изучению и оценке качества медицинского обслуживания (США), только для ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина были получены умеренно сильные доказательства, тогда как эффективность прегабалина и окскарбазепина, атипичных опиоидов, ботулотоксина и АЛК оценивалась как низкая [54].

Интересной альтернативой является местное применение обезболивающих препаратов. Преимущество этого метода состоит в более низкой частоте нежелательных явлений и лекарственных взаимодействий. Капсаицин, высокоселективный агонист каналов TRPV1 (каналы транзиторного рецепторного потенциала ваннилоидного рецептора 1-го типа), зарегистрирован для применения в виде трансдермальных пластырей с концентрацией 8% [73]. Однако пластыри с капсаицином нельзя накладывать на поврежденную кожу или зону с выраженным нарушением чувствительности. Эффективность гелей, лосьонов или кремов с низкой концентрацией капсаицина (0,025–0,075%) существенно не отличается от плацебо [74–77]. Пластыри с лидокаином 5% применяются для лечения постгерпетической невралгии [78], однако не зарегистрированы для лечения болевой формы ДПН [67, 70, 71].

Строго говоря, капсаицин не является обезболивающим препаратом. Его действие сходно с действием ботулотоксина и заключается в стойкой десенситизации периферических ноцицепторов (ванилоидных рецепторов), однако в отличие от ботулотоксина ТДС с капсаицином оказывает выраженное местное раздражающее действие (по сути химический ожог) и не может применяться в области диабетической стопы с трофическими язвами.

Эпидемия опиоидной зависимости в США и Европе продемонстрировала пагубность принятого подхода, предусматривающего применение опиоидов при онкологической боли [3, 4]. Помимо привыкания, зависимости, риска передозировки опиоиды усугубляют апноэ сна, ортостатическую гипотензию и парез желудочно-кишечного тракта, что недопустимо в лечении ДПН. Именно поэтому в лечении фармакорезистентной боли при ДПН необходим мультидисциплинарный подход с тщательной диагностикой причин хронической боли, выявлением ноцицептивных болевых синдромов (артритов, тендинитов, энтезитов), новообразований и туннельных нейропатий, лечение которых проводится по иным алгоритмам, чем боли при ДПН. Особое внимание необходимо уделять психо-

логическому состоянию пациентов с осложнениями СД. Наличие тревоги, депрессии, катастрофизации, кинезиофобии, дезадаптивных стратегий преодоления боли требует психологической коррекции – когнитивной реконструкции.

В целом адекватного обезболивающего эффекта на фоне монотерапии удается добиться не более чем у 50% пациентов с болевой формой ДПН [70, 71]. Следовательно, при недостаточной эффективности монотерапии и/или непереносимости высокой дозы препарата целесообразно назначать комбинированную терапию. При таком подходе можно воздействовать на различные патогенетические механизмы боли и добиваться более выраженного обезболивающего эффекта в сочетании с меньшими побочными эффектами. Установлено, что комбинированная терапия превосходит монотерапию по эффективности, но не во всех исследованиях это подтверждается [1, 79, 80].

## Резюме по методам лечения ДПН

Лечение хронической болевой ДПН остается серьезной проблемой в силу недостаточности доказательной базы в отношении долгосрочной эффективности лечения и применения комбинированной терапии, незначительного числа прямых сравнительных исследований и непереносимости лекарственных препаратов [79, 81]. Перспективным направлением считается применение комбинаций препаратов симптоматической и патогенетической терапии. Но и здесь мы не располагаем достаточной информацией [82].

С учетом того что фармакотерапия недостаточно эффективна, применяются также немедикаментозные методы лечения, несмотря на низкий уровень доказательности их целесообразности [52]. К таким методам относятся психологическая поддержка, акупунктура, физиотерапия и чрескожная электростимуляция нервов или мышц. Наиболее эффективным методом психологической коррекции пациентов с осложнениями СД является когнитивная реконструкция, позволяющая вывести в зону осознанности дезадаптивные установки, лежащие в основе выученной беспомощности, безнадежности и «незаслуженности» при фармакорезистентных состояниях. В наиболее тяжелых случаях инвазивная стимуляция задних столбов спинного мозга (SCS) может значительно уменьшить боль и тем самым улучшить качество жизни пациентов [1, 73].

## Заключение

Трудности, связанные с лечением и диагностикой ДПН, сохраняются. Необходимы эффективные стратегии, направленные на их устранение, наряду с организацией адекватной системы подиатрической и неврологической помощи. Комплексное лечение ДПН должно проводиться с учетом индивидуального профиля риска и включать патогенетическую и обезболивающую терапию (при необходимости комбинированную), а также немедикаментозные методы [10, 11, 30, 32].



Результаты систематических обзоров об эффективности вмешательств при нейропатической боли, на которых базируются современные рекомендации, часто не позволяют сделать окончательных выводов [84]. Поэтому необходимы постоянное обновление и согласование терапевтических алгоритмов, что будет способствовать внедрению подходящих и эффективных методов лечения в рутинную клиническую практику [1].

Неуклонно возрастающее бремя СД – актуальная проблема общественного здравоохранения как на региональном, так и на мировом уровне. Основной задачей является обеспечение контроля и оценки эффективности национальных планов по борьбе с СД за счет расширения возможностей информационных систем, адекватно оценивающих результаты подобных вмешательств [85]. Для снижения бремени, связанного с ДПН и ее последствиями, необходимы адекватное рассмотрение и реализация стратегий, направленных на раннее выявление и профилактику этого осложнения в национальных планах по борьбе с СД [1, 21, 86].

В целом подходы к диагностике и лечению ДПН в России и странах Европы, Азии и США совпадают. Акцент делается на мультидисциплинарном подходе и назначении комбинированной симптоматической, патогенетической и этиотропной терапии (в зависимости от коморбидности, формы и степени тяжести ДПН и преобладающей симптоматики). Терапевтический нигилизм, основанный на существовании якобы точки невозврата в метаболизме периферического нерва при тяжелых стадиях ДПН, в мире не практикуется: отказ от проведения терапии не может объясняться тяжелыми стадиями ДПН [21, 86]. Национальные планы по борьбе с осложнениями СД должны быть направлены на обучение врачей широкого профиля (не только неврологов и эндокринологов) ранней диагностике сенсомоторных и автономных проявлений ДПН, а также информирование и обучение пациентов самодиагностике таких осложнений для раннего выявления бессимптомной ДПН. \*

## Литература

1. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology. *Diabetes Care*. 1988; 11: 592–597.
2. Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L., et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40: 136–154.
3. Ziegler D., Papanas N., Vinik A.I., et al. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb. Clin. Neurol.* 2014; 126: 3–22.
4. Malik R.A., Andag-Silva A., Dejthevaporn C., et al. Diagnosing peripheral neuropathy in South-East Asia: a focus on diabetic neuropathy. *J. Diabetes Investig.* 2020; 11: 1097–1103.
5. Nitiyanant W., Chetthakul T., Sang-A-kad P., et al. A survey study on diabetes management and complication status in primary care setting in Thailand. *J. Med. Assoc. Thai.* 2007; 90: 65–71.
6. Nguyen K.T., Diep B.T.T., van Nguyen D.K., et al. A cross-sectional study to evaluate diabetes management, control and complications in 1631 patients with type 2 diabetes mellitus in Vietnam. *Int. J. Diabetes Dev. Ctries.* 2020; 40: 70–79.
7. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J., et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010; 33: 2285–2293.
8. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*. 2008; 31: 464–469.
9. Мошхоева Л.С., Баринов А.Н. Оптимизация диагностики кардиоваскулярной автономной невропатии при диабете и метаболическом синдроме. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2021; 17 (1): 127–131.
10. Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н., Строков И.А. и др. Алгоритмы диагностики и лечения хронических вегетативных невропатий. *Нервные болезни*. 2019; 3: 30–37.
11. Баринов А.Н., Новосадова М.В. Вегетативная невропатия при сахарном диабете: клиника, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011; 3 (2): 25–33.
12. Forsblom C.M., Sane T., Groop P.H., et al. Risk factors for mortality in type II (non-insulin-dependent) diabetes: evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4. *Diabetologia*. 1998; 41: 1253–1262.
13. Coppini D.V., Bowtell P.A., Weng C., et al. Showing neuropathy is related to increased mortality in diabetic patients – a survival analysis using an accelerated failure time model. *J. Clin. Epidemiol.* 2000; 53: 519–523.
14. Abbott C.A., Vileikyte L., Williamson S., et al. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1071–1075.
15. Young L.H., Wackers F.J.T., Chyun D.A., et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 301: 1547–1555.
16. Brownrigg J.R.W., de Lusignan S., McGovern A., et al. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Heart*. 2014; 100: 1837–1843.
17. Calles-Escandon J., Lovato L.C., Simons-Morton D.G., et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010; 33: 721–727.



18. Bongaerts B.W.C., Rathmann W., Heier M., et al. Older subjects with diabetes and prediabetes are frequently unaware of having distal sensorimotor polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care*. 2013; 36: 1141–1146.
19. Ziegler D., Landgraf R., Lobmann R., et al. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study). *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 139: 147–154.
20. Deerochanawong C., Ferrario A. Diabetes management in Thailand: a literature review of the burden, costs, and outcomes. *Global Health*. 2013; 9: 11.
21. Ахмадеева Л.Р., Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н. и др. «Точка невозврата» при диабетических полиневропатиях: опасное заблуждение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119 (8): 98–107.
22. Kulkantrakorn K., Lorsuwansiri C. Sensory profile and its impact on quality of life in patients with painful diabetic polyneuropathy. *J. Neurosci. Rural. Pract.* 2013; 4: 267–270.
23. Martina I.S.J., van Koningsveld R., Schmitz P.I.M., et al. Measuring vibration threshold with a graduated tuning fork in normal aging and in patients with polyneuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1998; 65: 743–747.
24. Feldman E.L., Stevens M.J., Thomas P.K., et al. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1994; 17: 1281–1289.
25. Young M.J., Boulton A.J., Macleod A.F., et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993; 36: 150–154.
26. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid. *Diabetologia*. 1995; 38: 1425–1433.
27. Herder C., Roden M., Ziegler D. Novel insights into sensorimotor and cardiovascular autonomic neuropathy from recent-onset diabetes and population-based cohorts. *Trends Endocrinol. Metab.* 2019; 30: 286–298.
28. Bennett M.I., Attal N., Backonja M.M., et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*. 2007; 127: 199–203.
29. Ziegler D., Keller J., Maier C., et al. Diabetic neuropathy. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2014; 122: 406–415.
30. Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н., Солоха О.А. и др. Диабетическая полиневропатия: современный алгоритм ведения пациентов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 11 (2): 100–105.
31. Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н., Строков И.А. Типичные и атипичные формы диабетических полиневропатий. *Эффективная фармакотерапия*. 2018; 11: 16–23.
32. Строков И.А., Фокина А.С., Ахмеджанова Л.Т. и др. Выбор лекарственной терапии при дистальной симметричной сенсомоторной полиневропатии у больных сахарным диабетом. *Нервные болезни*. 2018; 2: 18–25.
33. Bohnhoff G.J., Herder C., Strom A., et al. Emerging biomarkers, tools, and treatments for diabetic polyneuropathy. *Endocr. Rev.* 2019; 40: 153–192.
34. Martin C.L., Albers J.W., Pop-Busui R. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014; 37: 31–38.
35. Boussageon R., Bejan-Angoulvant T., Saadatian-Elahi M., et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all-cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2011; 343: d4169.
36. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.-H., et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 580–591.
37. Boulton A.J.M., Kempler P., Ametov A., et al. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2013; 29: 327–333.
38. Papanas N., Ziegler D. Efficacy of  $\alpha$ -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin. Pharmacother.* 2014; 15: 2721–2731.
39. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with  $\alpha$ -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011; 34: 2054–2060.
40. Balakumar P., Rohilla A., Krishan P., et al. The multifaceted therapeutic potential of benfotiamine. *Pharmacol. Res.* 2010; 61: 482–488.
41. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B., et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1479–1484.
42. Chalk C., Benstead T.J., Moore F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 4: CD004572.
43. Polydefkis M., Arezzo J., Nash M., et al. Safety and efficacy of ranirestat in patients with mild-to-moderate diabetic sensorimotor polyneuropathy. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2015; 20: 363–371.
44. Hotta N., Akanuma Y., Kawamori R., et al. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Al dose Reductase Inhibitor – Diabetes Complications Trial. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1538–1544.
45. Hotta N., Kawamori R., Fukuda M., et al. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on progression of diabetic neuropathy and other microvascular complications: multivariate epidemiological analysis based on patient background factors and severity of diabetic neuropathy. *Diabet. Med.* 2012; 29: 1529–1533.
46. Zhao M., Chen J.-Y., Chu Y.-D., et al. Efficacy of epalrestat plus  $\alpha$ -lipoic acid combination therapy versus monotherapy in patients with diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials. *Neural. Regen. Res.* 2018; 13: 1087–1095.



47. Hu X., Li S., Yang G., et al. Efficacy and safety of aldose reductase inhibitor for the treatment of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9: e87096.
48. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet. Med.* 2004; 21: 114–121.
49. McIllduff C.E., Rutkove S.B. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2011; 7: 377–385.
50. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., et al. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Endocrinol.* 2012; 2012: 456279.
51. Cakici N., Fakkal T.M., van Neck J.W., et al. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet. Med.* 2016; 33: 1466–1476.
52. Amato Nesbit S., Sharma R., Waldfogel J.M., et al. Non-pharmacologic treatments for symptoms of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *Curr. Med. Res. Opin.* 2018; 35: 1–11.
53. Nguyen N., Takemoto J.K. A Case for  $\alpha$ -lipoic acid as an alternative treatment for diabetic polyneuropathy. *J. Pharm. Sci.* 2018; 21: 192s–199s.
54. Dy S.M., Bennett W.L., Sharma R., et al. Preventing complications and treating symptoms of diabetic peripheral neuropathy. Rockville (MD). Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2017; Report No 17-EHC005-EF.
55. El-Nahas M.R., Elkannishy G., Abdelhafez H., et al. Oral alpha lipoic acid treatment for symptomatic diabetic peripheral neuropathy: a randomized double-blinded placebo-controlled study. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2020.
56. Hor C.P., Fung W.Y., Ang H.A., et al. Efficacy of oral mixed tocotrienols in diabetic peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018; 75: 444–452.
57. Xie F., Cheng Z., Li S., et al. Pharmacokinetic study of benfotiamine and the bioavailability assessment compared to thiamine hydrochloride. *J. Clin. Pharmacol.* 2014; 54: 688–695.
58. Hammes H.-P., Du X., Edelstein D., et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat. Med.* 2003; 9: 294–299.
59. Thornalley P.J., Babaei-Jadidi R., Al Ali H., et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia.* 2007; 50: 2164–2170.
60. Anwar A., Ahmed Azmi M., Siddiqui J.A., et al. Thiamine level in type I and type II diabetes mellitus patients: a comparative study focusing on hematological and biochemical evaluations. *Cureus.* 2020; 12: e8027.
61. Stracke H., Gaus W., Achenbach U., et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomized, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2008; 116: 600–605.
62. Haupt E., Ledermann H., Knopcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2005; 43: 71–77.
63. Stracke H., Lindemann A., Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 1996; 104: 311–316.
64. Ledermann H., Wiedey K.D. Behandlung der manifesten diabetischen Polyneuropathie. Therapeutische Wirkung des neurotrophen Vitamin-B-Komplexes B1-B6- B12 Treatment of manifest diabetic polyneuropathy. Therapeutic effect of the neurotropic vitamin B complex B1-B6-B12. *Therapiewoche.* 1989; 39: 1445–1449.
65. Du X., Edelstein D., Brownlee M. Oral benfotiamine plus  $\alpha$ -lipoic acid normalizes complication-causing pathways in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2008; 51: 1930–1932.
66. Ziegler D., Schleicher E., Strom A., et al. Association of transketolase polymorphisms with measures of polyneuropathy in patients with recently diagnosed diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2017; 33: e2811.
67. Spallone V. Might genetics play a role in understanding and treating diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2017; 33: e2882.
68. Мкртумян А.М., Оранская А.Н. Кокарнит – высокоэффективный и безопасный подход к терапии диабетической нейропатии. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (10): 10–16.
69. Аметов А.С., Косян А.А., Пашкова Е.Ю., Пьяных О.П. Преимущество применения комплексной терапии диабетической полиневропатии у пациентов с сахарным диабетом типа 2. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019; 8 (3): 8–14.
70. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S., et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 162–173.
71. Ziegler D., Fonseca V. From guideline to patient: a review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy. *J. Diabetes Complicat.* 2015; 29: 146–156.
72. Waldfogel J.M., Nesbit S.A., Dy S.M., et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: a systematic review. *Neurology.* 2017; 88: 1958–1967.
73. Bonezzi C., Costantini A., Cruccu G., et al. Capsaicin 8% dermal patch in clinical practice: an expert opinion. *Expert Opin. Pharmacother.* 2020; 21: 1377–1387.
74. Kulkantrakorn K., Lorsuwansiri C., Meesawatson P. 0.025% capsaicin gel for the treatment of painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial. *Pain Pract.* 2013; 13: 497–503.
75. Kulkantrakorn K., Chomjit A., Sithinamsuwan P., et al. 0.075% capsaicin lotion for the treatment of painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial. *J. Clin. Neurosci.* 2019; 62: 174–179.



76. Scheffler N.M., Sheitel P.L., Lipton M.N. Treatment of painful diabetic neuropathy with capsaicin 0.075%. J. Am. Podiatr. Med. Assoc. 1991; 81: 288–293.
77. Tandan R., Lewis G.A., Krusinski P.B., et al. Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy. Controlled study with long-term follow-up. Diabetes Care. 1992; 15: 8–14.
78. Brix Finnerup N., Hein Sindrup S., Staehelin Jensen T. Management of painful neuropathies. Handb. Clin. Neurol. 2013; 115: 279–290.
79. Chaparro L.E., Wiffen P.J., Moore R.A., et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst. Rev. 2012; 7: CD008943.
80. Tesfaye S., Wilhelm S., Lledo A., et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The «COMBO-DN study» – a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. Pain. 2013; 154: 2616–2625.
81. Watson C.P.N., Gilron I., Sawynok J. A qualitative systematic review of head-to-head randomized controlled trials of oral analgesics in neuropathic pain. Pain Res. Manag. 2010; 15: 147–157.
82. Rhee S.-J., Lee H., Ahn L.Y., et al. Lack of a clinically significant pharmacokinetic interaction between pregabalin and thioctic acid in healthy volunteers. Clin. Ther. 2018; 40: 1720–1728.e2.
83. Pollard E.M., Lamer T.J., Moeschler S.M., et al. The effect of spinal cord stimulation on pain medication reduction in intractable spine and limb pain: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. J. Pain Res. 2019; 12: 1311–1324.
84. Dosenovic S., Jelicic Kadic A., Miljanovic M., et al. Interventions for neuropathic pain: an overview of systematic reviews. Anesth. Analg. 2017; 125: 643–652.
85. Richardson E., Zatelet J., Nolte E., on behalf of joint action CHRODIS. Policy brief: national diabetes plans in Europe: what lessons are there for the prevention and control of chronic diseases in Europe? Copenhagen, Denmark: National Institute of Public Health (Ljubljana, Slovenia) and World Health Organization, Regional Office for Europe, 2016 // [www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0009/307494/National-diabetes-plans-Europe.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/307494/National-diabetes-plans-Europe.pdf).
86. Баринов А.Н., Халимова А.А., Туруспекова С.Т. «Точка невозврата» при диабетических полиневропатиях: заблуждение или преступление? Международный консенсус. Медицина (Алматы). 2020; 1–2 (211–212): 75–84.

## Modern Approaches to the Diagnosis and Treatment of Diabetic Polyneuropathy

A.N. Barinov, PhD, Yu.B. Telysheva, PhD, Ye.V. Emikh, L.S. Moshkhoeva, PhD

Medical Academy of MEDSI Group of Companies, Moscow

Contact person: Aleksey N. Barinov, [mmom-mc@mail.ru](mailto:mmom-mc@mail.ru)

*Diabetic sensorimotor polyneuropathy (DPN) is encountered in approximately one-third of people with diabetes. This, in turn, might markedly decrease their quality of life, mainly owing to neuropathic pain and foot ulcerations. Unfortunately, DPN is still not adequately diagnosed and treated. Its management has three priorities: 1) lifestyle improvement, near-normoglycemia and multifactorial cardiovascular risk intervention; 2) pathogenesis-oriented pharmacotherapy; 3) symptomatic alleviation of pain. Those triumvirate of sanity-based medicine – symptomatic, disease-modifying and etiology-oriented treatment reinforce each other in DPN management: lifestyle improvement and multifactorial cardiovascular risk intervention is impossible without symptomatic orthostatic hypotension correction and alleviation of pain. Pathogenesis-oriented pharmacotherapy with  $\alpha$ -lipoic acid, ipidacrine, benfotiamine wouldn't be so effective without lifestyle improvement and near-normoglycemia. Nevertheless, disease-modifying therapy improving the function of peripheral nerve fibers may finally substitute symptomatic treatment of neuropathic pain and autonomic disorders.*

*Intensive diabetes therapy showed evidence for favorable effects on the incidence and deterioration of DPN in type 1 diabetes, but not type 2 diabetes. Among pathogenesis-oriented treatments,  $\alpha$ -lipoic acid, actovegin, benfotiamine and epalrestat are currently authorized to treat DPN in several countries.*

*Symptomatic therapy uses analgesics, notably antidepressants, opioids and anticonvulsants, reducing pain by  $\geq 50\%$  in approximately 50% of individuals, but might be limited, particularly by central nervous system-related adverse events. Local treatment with the capsaicin 8% patch might offer an alternative. In addition to pain relief, therapy should improve sleep, mobility and quality of life. In conclusion, multimodal treatment of DPN should consider the individual risk profile, pathogenetic treatment and pain management using pharmacotherapy (combinations, if required), as well as non-pharmacological options. Opioid epidemic in USA and Europe showed tremendous misuse and multiple side effects of prescribed opioids for the treatment of chronic noncancer pain. Besides the abuse and overdose those drugs cause sleep apneas, orthostatic hypotension, decreased GI-motility etc. Thus, gabapentin and SSNRI stay the first line symptomatic therapy for neuropathic pain in Russia. Capsaicin 8% patch in DPN showed low efficacy and local adverse effects, but lidocaine 5% patches are currently in use. Botulinotherapy is becoming more popular for the correction of neuropathic pain syndrome.*

**Key words:** diabetic polyneuropathy, diagnosis, pharmacotherapy



# Кокарнит®

Трифосаденин 10 мг  
Никотинамид (PP) 20 мг  
Кокарбоксилаза (B<sub>6</sub>) 50 мг  
Цианокобаламин (B<sub>12</sub>) 500 мкг



ЛП-002839

3 флакона препарата  
3 ампулы с растворителем



**КВАДРОЭФФЕКТ  
КОМПОЗИЦИИ  
КОМПОНЕНТОВ  
КОКАРНИТ®**

**Оригинальный метаболический комплекс для структурно-функциональной реабилитации и эффективного лечения полинейропатий, в т.ч. диабетической**

- Улучшает аксональный транспорт и способствует ремиелинизации нервных волокон
- Доказанно улучшает нервную проводимость
- Уменьшает степень оксидативного стресса
- Оказывает нейрометаболический, регенеративный и антигипоксанта́ный эффекты
- Снижает субъективные и клинические проявления диабетической полинейропатии
- Улучшает качество жизни пациентов

Реклама

1. Девликамова Ф. И. Эффективность влияния препарата Кокарнит на состояние периферических нервов при лечении пациентов с диабетической полинейропатией. Журнал неврологии и Психиатрии им. Корсакова, 11, 2016.  
2. Мкртумян А.М., и др. Практические возможности применения препарата Кокарнит в лечении диабетической полинейропатии. «Эффективная фармакотерапия» выпуск "Эндокринология" №4 2016.  
3. А.Б. Данилов и др. Исследование комбинированного метаболического препарата «Кокарнит» в лечении диабетической полинейропатии. "Manage Pain" №1, 2018.  
4. Гацких И.В. и др. Динамика неврологических нарушений на фоне комбинированной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. Журнал неврологии и Психиатрии им. Корсакова, 6, 2018.



**WORLD MEDICINE**  
Pharmaceutical Company



# Боль в спине: причины и лечение

О.Е. Зиновьева, д.м.н., проф., Э.И. Сафиулина

Адрес для переписки: Эльвира Ирековна Сафиулина, safiulina\_e\_i@staff.sechenov.ru

Для цитирования: Зиновьева О.Е., Сафиулина Э.И. Боль в спине: причины и лечение. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (14): 32–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-14-32-34

*Боль в спине остается актуальной проблемой и наиболее распространенной жалобой в клинической практике. В статье подробно рассмотрены классификация болевого синдрома, причины боли в спине, основные клинические неврологические признаки для проведения дифференциального диагноза. Проанализированы подходы к терапии в зависимости от типа дорсалгии. Как правило, для облегчения неспецифической боли используются нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты, возможно проведение лечебных блокад, малоинвазивных хирургических вмешательств. Сделан акцент на необходимости психотропной терапии при хроническом течении болевого синдрома, фибромиалгии. При наличии специфической причины боли необходима консультация профильного специалиста для лечения основного заболевания, ставшего причиной дорсалгии.*

**Ключевые слова:** боль в спине, дорсалгия, хронический болевой синдром, специфическая и неспецифическая боль, компрессионная радикулопатия, фибромиалгия, подходы к терапии, нестероидные противовоспалительные препараты

**Б**оль в спине (дорсалгия) – одна из наиболее распространенных жалоб, с которыми пациенты обращаются к врачу. Болевой синдром в различных отделах позвоночника занимает лидирующее место в структуре обращаемости за медицинской помощью в мире, в связи с чем имеет не только медицинское значение, но и социально-экономическое, поскольку часто приводит к временной нетрудоспособности и инвалидности.

Острая боль в спине разной локализации встречается в течение жизни у 80–100% населения, примерно в 20% случаев отмечается рецидивирующее течение [1]. Отечественные эпидемиологические исследования показали, что 25% обращений за медицинской помощью лиц трудоспособного возраста связаны с болью в пояснице [2]. Распространенность болевого синдрома увеличивается с возрастом.

В систематическом обзоре, объединившем 165 исследований (54 страны), было установлено, что распространенность боли в пояснице у детей в возрасте 7–10 лет составляет 1–6%, в то время как у взрослых в возрасте 40–69 лет – 28–42% [3]. Частота возникновения боли в пояснице в странах с высоким уровнем дохода ниже, чем в странах с низким и средним уровнем, что объясняется рядом факторов: более активным образом жизни, меньшей склонностью к избыточному весу, социально-экономическими аспектами [3].

Существует несколько подходов к классификации болевого синдрома в спине. По локализации боли выделяют:

- ✓ цервикалгию (боль в шейном отделе позвоночника);
- ✓ цервикобрахиалгию (боль в шее с иррадиацией в руку);
- ✓ торакалгию (боль в грудном отделе);
- ✓ люмбалгию (боль в поясничном отделе позвоночника);
- ✓ люмбашиалгию (боль в пояснице с иррадиацией в ногу);
- ✓ сакралгию (боль в области крестца);
- ✓ кокцигодинию (боль в копчике).

В зависимости от течения заболевания боль подразделяют на острую длительностью менее шести недель, подострую – от шести до 12 недель и хроническую – свыше 12 недель [1, 2]. В настоящее время также различают локализованную боль, связанную с определенным анатомическим источником, и распространенную, например фибромиалгию [4, 5].

Выбор тактики лечения при дорсалгии определяется локализацией поражения и этиологией болевого синдрома. Как уже отмечалось, боль в спине лишь симптом, за которым могут скрываться различные патологии опорно-двигательного аппарата, периферической и центральной нервной системы. В связи с этим выделяют неспецифическую и специфическую боль, а также компрессионную радикулопатию и фибромиалгию [4].

Неспецифическая, или скелетно-мышечная боль, встречающаяся в 80–90% случаев, локализуется преимущественно в шейном и поясничном отделах позвоночника [4]. В литературе понятие неспецифической боли укоренилось, поскольку отсутствуют определенные патоморфологические изменения и не всегда можно легко определить конкретный анатомический субстрат болевого синдрома. Обычно неспецифическая боль обусловлена дегенеративно-дистрофическими изменениями в позвоночнике, дисфункцией фасеточных, реберно-позвоночных, крестцово-подвздошных суставов, мышечно-тоническим синдромом, растяжением связочного аппарата [2–6].

К факторам, провоцирующим скелетно-мышечную боль, относят малоподвижный образ жизни, отсутствие регулярной физической активности, профессиональные вредности, связанные с физическими перегрузками, увеличение массы тела [4, 6]. Немаловажное значение имеют психосоциальные факторы. При клиническом осмотре пациентов с неспецифической болью в спине отсутствует очаговая неврологическая симптоматика в виде уменьшения мышечной



силы, расстройств поверхностной и глубокой чувствительности, снижения или выпадения сухожильных рефлексов и наличия патологических рефлексов. Большое значение имеет оценка нейроортопедического статуса [4, 6].

Специфическая боль в спине встречается реже, чем неспецифическая, – около 1–2% [4]. Дорсалгия может быть обусловлена травмами и врожденными аномалиями позвоночника и спинного мозга, ревматологическими, соматическими, инфекционными заболеваниями, злокачественными новообразованиями (первичными и метастатическими опухолями позвоночника), дисметаболическими нарушениями, сирингомиелией и т.д. Такая патология является мультидисциплинарной проблемой. В диагностике и определении тактики лечения должны принимать участие врачи разных специальностей.

Существует «красные флаги», которые помогают заподозрить специфический характер боли в спине [4, 7].

Сегодня отдельно рассматривается боль в спине, связанная с компрессионной радикулопатией. Часто в практике врача (до 90% случаев) встречается поражение нижних поясничных корешков (L5–S1), реже нижних шейных (C7, C6), в редких случаях грудных [4]. Основной причиной развития радикулопатии считается диско-радикулярный конфликт (сдавление спинномозговых корешков грыжей межпозвоночного диска на соответствующем уровне). Радикулопатия может быть следствием компрессии корешков на фоне поясничного стеноза. Болевой синдром имеет типичный паттерн: стреляющая боль в верхних или нижних конечностях, распространяющаяся дистально, нарушение чувствительности в соответствующем дерматоме, двигательные нарушения, снижение или выпадение рефлексов из-за поражения спинномозгового корешка [4].

Фибромиалгия, еще одна из нечастых причин дорсалгии (около 2–8%), характеризуется распространенной хронической болью в области позвоночника, суставов, сухожилий, мышц. Фибромиалией страдают в основном женщины в возрасте от 20 до 50 лет. Диагноз основан на данных клинического неврологического осмотра при исключении других объективных причин болевого синдрома. При постановке диагноза фибромиалгии используются три основных критерия:

- 1) болевой синдром в шести или более болевых точках из девяти;
- 2) нарушения сна, повышенная утомляемость;
- 3) продолжительность указанных жалоб свыше трех месяцев [4].

Подходы к лечению болевого синдрома зависят от ряда факторов, которые необходимо учитывать для достижения максимального клинического эффекта. Так, для лечения неспецифической боли в спине в остром периоде заболевания используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), признанные золотым стандартом терапии. В 65 рандомизированных контролируемых исследованиях НПВП продемонстрировали преимущество перед плацебо в эффективности лечения боли в нижней части спины [8]. К наиболее безопасным НПВП, прежде всего в отношении поражения желудочно-кишечного тракта, относятся селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, в частности нимесулид (Нимесил). Препарат выпускается в гранулах для приготовления суспензии для приема внутрь, содержащих 100 мг активного вещества. Суточная доза состав-

ляет 200 мг, принимать препарат следует по 100 мг два раза в день после еды.

В проспективном рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании с участием 104 пациентов с острой болью в пояснично-крестцовой области при ежедневном приеме препарата в дозе 200 мг/сут начиная с третьего дня приема отмечалась положительная динамика в виде уменьшения интенсивности болевого синдрома, увеличения двигательной активности [9, 10]. Нимесулид также показал эффективность в лечении болевого синдрома при ревматологических заболеваниях (деформирующий остеоартроз, артриты), ортопедических нарушениях [9]. Однако не стоит забывать, что при длительном приеме НПВП, в том числе нимесулида, могут развиваться нежелательные явления со стороны печени (лекарственно-индуцированный гепатит), желудочно-кишечного тракта (НПВП-ассоциированная гастропатия), что потребует назначения гепатопротекторов, гастропротекторов [2, 11]. Наряду с НПВП в остром периоде активно назначают миорелаксанты, оказывающие миорелаксирующий, обезболивающий и седативный эффекты [8, 12]. Помимо консервативной терапии практикуются введение лекарственных средств с анестетиками и глюкокортикостероидами в область проекции фасеточных, крестцово-подвздошных суставов, высокочастотная денервация (радиочастотная

# NB

### «Красные флаги» при подозрении на специфическую боль в спине

- ✓ Возраст дебюта до 20 или после 60 лет
- ✓ Серьезная травма позвоночника в анамнезе
- ✓ Развитие боли у пациентов с анамнестическими указаниями на онкологическое заболевание (особенно при доказанном метастазировании), вирус иммунодефицита человека и другие хронические инфекционные процессы (например, остеомиелит, туберкулез, бруцеллез, сифилис, болезнь Лайма), ревматологические заболевания
- ✓ Немотивированное снижение веса
- ✓ Лихорадка
- ✓ Постоянная, усиливающаяся, четко не связанная с движениями боль, необычная локализация боли – в области промежности, прямой кишки, живота, влагалища; усиление боли в горизонтальном положении и ослабление в вертикальном; связь боли с приемом пищи, дефекацией, мочеиспусканием, половым актом
- ✓ Повышение скорости оседания эритроцитов
- ✓ Распространенный неврологический дефицит, выходящий за рамки поражения корешка
- ✓ Тазовые нарушения и онемение в аногенитальной области
- ✓ Подозрение на спондилоартропатию
- ✓ Злоупотребление наркотиками или алкоголем
- ✓ Лечение глюкокортикостероидами или цитостатиками
- ✓ Снижение высоты тела позвонка или костная деструкция по данным рентгенографии
- ✓ Отсутствие улучшения после месяца терапии



абляция) при установлении анатомического источника боли, хотя данные методы имеют низкий уровень доказательности [6, 8]. Наличие диско-радикулярного конфликта и клиническая картина радикулопатии с двигательными и тазовыми нарушениями являются показаниями к хирургическому вмешательству (удаление грыжи межпозвонкового диска). В отсутствие симптомов компрессии вещества спинного мозга, корешков конского хвоста консервативная терапия радикулопатии, сопровождающейся болевым синдромом, может быть продолжена. При выявлении специфической причины боли помимо назначения симптоматической обезболивающей терапии пациента необходимо направить к профильному специалисту. Лечение хронического болевого синдрома, в том числе фибромиалгии, требует мультидисциплинарного подхода, который включает разъяснительные беседы с пациентом

о причине и характере заболевания, необходимости адекватной физической и профессиональной активности, использование психологических методов коррекции [13]. Для купирования хронического болевого синдрома с тенденцией к распространению активно применяется психотропная терапия, предусматривающая назначение антидепрессантов и антиконвульсантов [6, 8, 14, 15]. Таким образом, боль в спине может быть клиническим проявлением различных заболеваний, требующих дифференцированного подхода к лечению. Внимательное изучение анамнеза заболевания, подробный клинический неврологический и нейроортопедический осмотр позволяют своевременно установить правильный диагноз, назначить эффективное лечение, направленное на купирование болевого синдрома, предотвращение его хронизации, улучшение качества жизни пациента. \*

## Литература

1. Шмырёв В.И., Фирсов А.А. Боль в спине. Архив внутренней медицины. 2014; 5: 4–9.
2. Зиновьева О.Е., Баринов А.Н. Патогенетическое лечение неспецифической боли в спине. Медицинский совет. 2018; 9: 25–28.
3. Knezevic N.N., Candido K.D., Vlaeyen J.W., et al. Low back pain: epidemiology, mechanisms, and treatment. Lancet-Seminar Series, 2021.
4. Исайкин А.И., Акарачкова Е.С., Исайкина О.Ю. Боль в спине. Клинические рекомендации. СПб.: Скифия-принт; М.: Профмедпресс, 2021.
5. Парфенов В.А., Исайкин А.И. Боль в нижней части спины: мифы и реальность. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018.
6. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С. и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019; 11 (S1): 7–16.
7. Баринов А.Н., Пархоменко Е.В., Махинов К.А. Причины отрицательных исходов лечения боли в спине и способы их преодоления. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2014; 49 (5): 40–50.
8. Сергеев А.В. Боль в нижней части спины: терапия с позиции доказательной медицины и новые возможности. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013; 3: 78–85.
9. Kress H.G., Baltov A., Basiński A., et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. Curr. Med. Res. Opin. 2016; 32 (1): 23–36.
10. Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L., et al. Treatment of acute low back pain with the COX-2 – selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial: versus: ibuprofen. Spine (Phila Pa 1976). 2000; 25 (12): 1579–1585.
11. Kwon J., Kim S., Yoo H., et al. Nimesulide-induced hepatotoxicity: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2019; 14 (1): e0209264.
12. Чибя Л., Жусупова А.С., Лихачев, С.А. и др. Систематический обзор по применению миорелаксантов при боли в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 118 (12): 100–113.
13. Пилипович А.А. Фибромиалгия: принципы диагностики и терапии. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 5: 30–34.
14. Данилов А.Б. Алгоритм диагностики и лечения боли в нижней части спины с точки зрения доказательной медицины. Атмосфера. Нервные болезни. 2010; 4: 11–18.
15. Левин О.С., Чумагомедова А.Ш., Шугурова И.М. и др. Современные подходы к диагностике и лечению хронической боли в спине. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2020; 3–4: 21–29.

## Back Pain: Causes and Treatment

O.Ye. Zinovyeva, PhD, Prof., E.I. Safiulina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Elvira I. Safiulina, safiulina\_e\_i@staff.sechenov.ru

*Back pain remains an urgent problem and the most common complaint in clinical practice. The article describes in detail the classification of pain syndrome, causes of back pain, main clinical neurological signs for differential diagnosis. The approaches to therapy depending on the type of dorsalgia are analyzed. As a rule, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants are used to relieve nonspecific pain, therapeutic blockades, minimally invasive surgical interventions are possible. Emphasis is placed on the need for psychotropic therapy in the chronic course of pain syndrome, fibromyalgia. If there is a specific cause of pain, it is necessary to consult a specialized specialist for the treatment of the underlying disease that caused dorsalgia.*

**Key words:** back pain, dorsalgia, chronic pain syndrome, specific and nonspecific pain, compression radiculopathy, fibromyalgia, approaches to therapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

# нимесулид **Нимесил**®



🌀 **Гранулированная форма – более быстрый результат<sup>1, \*\*</sup>**



🌀 **Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие<sup>2,3</sup>**



🌀 **Ингибирует энзимы, разрушающие хрящевую ткань<sup>4,5</sup>**

🌀 **Риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ в сравнении с другими НПВП ниже среднего<sup>6</sup>**

Реклама

1. Alessandrini A, Ballarin F, Bastianon A, Migliavacca C. Clin Ther. 1986; 118 (3): 177-182  
2. K. D. Rainsford, Inflammofarmacology 14 (2006) 120-137  
3. Bianchi M, Brogгинi M. Drugs 2003, 63 Suppl. 1: 37-46  
4. Barlacchini A et al., J. Pharm. Pharmacol., 50, 1417-1423, 1998 (in vitro)

5. Pelletier JP et al., Drugs. 1993; 46 Suppl 1:34-9 (in vitro)  
6. Castelleague J, Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2012 DOI: 10.1002/pds.3385  
\* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь  
\*\* по сравнению с таблетированной формой

**Сокращенная информация по медицинскому применению препарата Нимесил®. Показания к применению:** лечение острой боли (в т.ч. боли в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов; тендовагит, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом; первичная альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования. Нимесулид следует применять в качестве препарата второй линии. Решение о назначении нимесулида должно приниматься на основании оценки рисков для каждого пациента.  
**Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гипертермические реакции в анамнезе (бронхоспазм, ринит, крапивница), связанные с применением ацетилсалициловой кислоты (АСК) или других НПВП; гепатотоксическое поражение на нимесулиде в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами в фазе обострения; артериальная гипертоническая болезнь; период после проведения аортокоронарного шунтирования; дисордия и/или наличие гриппоподобных симптомов; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в анамнезе; перфорация или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе; в том числе связанные с предшествующей терапией НПВП; цереброваскулярные кровотечения или другие активные кровотечения или заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); печеночная недостаточность; детский возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания; алкоголизм, наркотическая зависимость; наследственная непереносимость фруктозы; дефицит сахаразы-изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **С осторожностью:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, подострая/хроническая почечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, заболевания периферических артерий, курение, почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-60 мл/мин); заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе, включая язвенный колит, болезнь Крона; почечный возраст, длительное предшествующее применение НПВП, одновременное применение со следующими препаратами: антикоагулянты (например, варфарин), антиагреганты (например, АСК), пероральные глюкокортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты – диарея, тошнота, рвота; повышение уровня печеночных ферментов. Информация для специалистов: RU, NM-02-2022-v1. Фриес. Одобрено 06.2022. Срок действия до 06.2024.

ООО «Берлин-Хемия/Менарини», 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10, ЕЦ «Башня на Набережной», блок В  
Тел. +7 (495) 785-01-00, факс +7 (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**



<sup>1</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

<sup>2</sup> Медицинский  
университет «Реавиз»

# Феномен нейрогенной тетании в стоматологии

Н.М. Фокина, к.м.н.<sup>1,2</sup>, С.А. Нелипа<sup>1</sup>, М.П. Душенкова, к.м.н.<sup>1</sup>, И.И. Ильгияева<sup>1</sup>

Адрес для переписки: София Анатольевна Нелипа, sonynelipa1@mail.ru

Для цитирования: Фокина Н.М., Нелипа С.А., Душенкова М.П., Ильгияева И.И. Феномен нейрогенной тетании в стоматологии. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (14): 36–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-14-36-40

*На конкретном примере проанализирована необходимость комплексного подхода к клинической диагностике, дальнейшему выбору дополнительных методов обследования для понимания патогенетических механизмов и, как следствие, назначения персонализированного комплекса лечебных мероприятий.*

**Ключевые слова:** тетания, функциональная диагностика в стоматологии, игольчатая электромиография, капилляроскопия, ультразвуковая диагностика жевательных мышц

## Введение

Тетания (др.-греч. *tétanos* – натяжение, напряжение, судорога), или синдром повышенной нервно-мышечной возбудимости, – медицинский термин, обозначающий тонические судороги мышечных групп или непроизвольные болезненные сокращения отдельных мышц [1]. Первые упоминания подобных клинических проявлений встречаются в трудах Гиппократ и Галена и обозначают «частичный и излеченный тетанос», «интермиттирующий тетанос» и т.д. XIX в. охарактеризовался детальным феноменологическим описанием проявлений тетании и началом открытия некоторых ее этиопатогенетических аспектов. Впервые клинический симптомокомплекс, выражающийся в приступах тонических судорог, был описан английским врачом-акушером John Clarke (1761–1815) в 1815 г. в книге *Commentaries on some of the most important diseases of children*, что стало первым шагом на пути изучения данного заболевания [2].

В 1830 г. указанная патология была описана немецким врачом Solomon Ludwig (Levy) Steinheim (1789–1866) в работе *Zwei seltene formen von hitzigem rheumatism*. Спустя год, в 1831 г., независимо от S.L. Steinheim французский патолог Jean Baptiste Hippolyte Dance (1797–1832) в работе *Observations sur une espece de tetanos intermittent* также описал судорожный симптомокомплекс при контрактурах конечностей. Французская и немецкая медицинские школы независимо друг от друга внесли большой вклад в описательную часть формирования картины болезни. Яркими представителями французской школы стали Armand Trousseau (1801–1867) и Rémi François Lucien Corvisart (1824–1882). В 1852 г. Corvisart в диссертации *Contracture idiopathique des extrémités chez*

*l'adulte ou mieux tétanie* впервые предложил термин «тетания» для обозначения патологического состояния, характеризующегося спонтанными карпальными, pedalными, карпо-педальными спазмами. Французская школа в то время считалась ведущей в разработке данных тематических исследований. Немецкую школу своими работами представляли врач Joseph Škoda (1805–1881), неврологи Wilhelm Heinrich Erb (1840–1921), Friedrich Schultze (1848–1934), военный врач František Chvostek старший (1835–1884), невролог Lothar von Frankl-Hochwart (1862–1914). В 1881 г. впервые была обнаружена патогенетическая связь между удалением щитовидной железы и последующим возникновением тетанических судорог. Австрийский врач-невролог Nathan Weiss (1851–1883), который работал в клинике Theodor Billroth (1829–1894), доказал, что тетанические судороги, возникающие после операции, – прямое следствие удаления зоба. Годом ранее, в 1880 г., впервые были открыты парацистовидные железы шведским врачом и ученым Ivar Viktor Sandström (1852–1889), однако тогда их связь с тетанией еще не была установлена. И только в 1891 г. французский физиолог и эндокринолог Eugène Gley (1857–1930) определил роль парацистовидных желез в развитии судорожного феномена. E. Gley доказал, что причиной тетании после операций на щитовидной железе является преднамеренное разрушение парацистовидных желез. Он продемонстрировал это экспериментально, удалив парацистовидные железы у лабораторных животных, что непременно приводило к их смерти от тетании. Весомый вклад в изучение аспектов ряда клинических проявлений, а также в раскрытие патогенетических основ тетании внесли отечественные исследо-



ватели. Владимир Михайлович Бехтерев (1857–1927) изучал нейрофизиологические механизмы повышенной нервно-мышечной возбудимости. Им были исследованы и описаны так называемые мышечные рефлексы при тетании, симптом мышечного валика и другие феномены.

Значение для выяснения патогенеза заболевания имели исследования минерального обмена при тетании, особенно обмена кальция. В 1909 г. канадско-американский врач William George MacCallum (1874–1944) доказал наличие гипокальциемии при удалении околощитовидных желез и определил роль кальция в патогенезе тетании.

Перечисленные клинико-патофизиологические факты (мышечные карпальные, pedalные и карпо-педальные спазмы, крампи как проявление повышенной нервно-мышечной возбудимости, связанные с гипокальциемией в результате поражения околощитовидных желез) легли в основу устойчивых клинико-патогенетических представлений о тетании.

Можно выделить следующие этапы исторического развития тетанической проблемы:

- 1) феноменологический: выявление и описание карпо-педальных спазмов;
- 2) физиологический: изучение и выяснение физиологической основы повышенной нервно-мышечной возбудимости;
- 3) биохимический: определение роли гипокальциемии;
- 4) последующий феноменологический: описание роли нарушений неспецифических мозговых систем, то есть психологических и вегетативных нарушений.

Таким образом, дезрегуляция или нарушения неспецифических систем мозга стали последними звеньями логической цепочки патонейрофизиологических механизмов тетании, что изначально относило эти расстройства к симптомам тетании, а не ее причинам. К настоящему моменту четко обозначены две формы тетании: эндокринно-метаболическая, обусловленная недостаточностью парашитовидных и других эндокринных желез, возможно с рядом соматических заболеваний и низким уровнем кальция в крови, и нейрогенная тетания, чаще всего нормокальциемическая (недостаточность кальция в тканях). В основе возникновения нейрогенной тетании скорее всего лежит нарушение регуляции деятельности нервной системы. Нейрогенная тетания может быть обусловлена как органическими, так и психогенными заболеваниями нервной системы.

Феномен повышенной нервно-мышечной возбудимости – отражение нарушения и изменения мышечного тонуса в постуральных мышцах и как частный случай в жевательных, мимических и перикраниальных мышцах.

Знание клинических проявлений и этиопатогенетических аспектов тетании поможет врачам стоматологам, ортодонтам и ортопедам проводить комплексную диагностику и индивидуальное лечение зубочелюстных аномалий, нарушений тонуса мышц челюстно-лицевой области и височно-нижнечелюст-

ных расстройств. Ведь более чем у 95% пациентов, обращающихся к специалистам по поводу заболевания височно-нижнечелюстного сустава, определяется дисфункция мышечного генеза, а именно собственно жевательных, височных, латеральных и медиальных крыловидных мышц.

Причинами болевой дисфункции жевательной мускулатуры могут быть гиперактивность жевательных мышц, травма, нарушение микроциркуляции, системные заболевания, поведенческие и психологические особенности индивидуума и изменения окклюзии. Понимание физиологических и психологических аспектов болевой кранио-мандибулярной дисфункции повышает эффективность диагностики и лечения мышечных расстройств [3–6].

Мышечная гиперактивность является всеобъемлющим термином, относящимся к любому повышенному уровню мышечной активности, который не связан с функциональной. Это включает не только бруксизм и стискивание зубов, но также любое повышение мышечного тонуса, связанного с привычками, позой, эмоциональным стрессом, повышенной нервно-мышечной возбудимостью или синдромом нейрогенной тетании [7].

Для диагностики состояния мышц челюстно-лицевой области широкое распространение и применение получили различные методы клинической и функциональной диагностики [8].

### Клинический случай

В центр стоматологии на кафедру ортодонтии обратилась пациентка Д. 25 лет с жалобами на сколы зубов, хроническое прикусывание языка ночью, хроническую утреннюю головную боль, постоянное ощущение напряжения в жевательных и мимических мышцах. При внешнем осмотре конфигурация лица не изменена, открывание рта не ограничено в пределах физиологической нормы. Пальпация мышц челюстно-лицевой области вызывала неприятные, но безболезненные ощущения. При осмотре полости рта определялась физиологическая окклюзия зубных рядов (класс I по Энглу). При выполнении третьей пробы Ильиной – Маркосян, которая заключается в медленном опускании нижней челюсти с последующим смыканием зубных рядов, выявлена девиация нижней челюсти. Симптом Хвостека, отражающий повышенную нервно-мышечную возбудимость во всем организме, положительный, четвертой степени (резкое сокращение губной комиссуры, крыла носа, круговой мышцы глаза, фронтальной мышцы по типу гемиспазма) (рис. 1). Данный симптом определялся перкуторно неврологическим молоточком посередине линии, соединяющей угол рта и мочку уха. Этот диагностический тест позволил выявить наличие и степень выраженности нейрогенной тетании, сопровождавшейся пониженным уровнем витамина D в крови, что подтвердилось результатом анализа крови на витамин D – 14,3 нг/мл при норме 30–80 нг/мл.

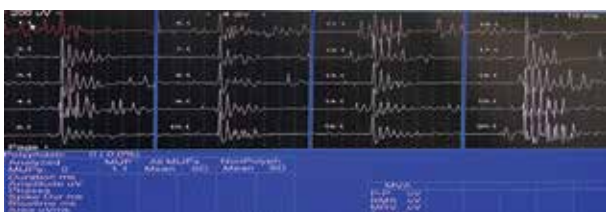
Для большего понимания патогенетических механизмов мышечно-суставной дисфункции выполнены



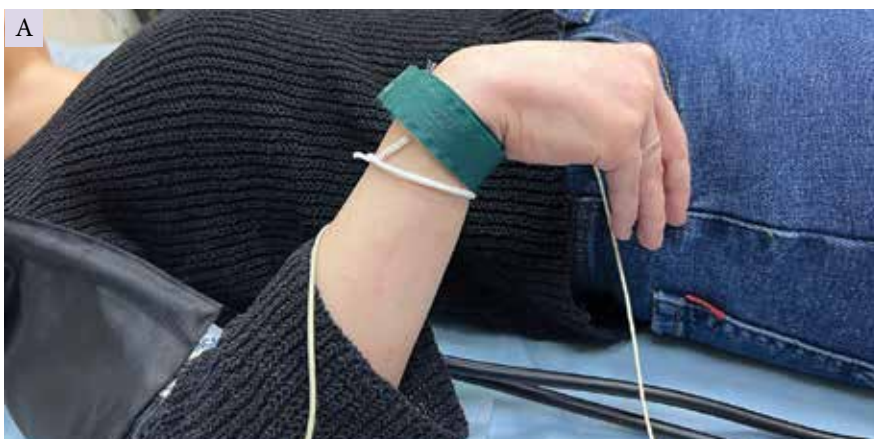
**Рис. 1. Определение симптома Хвостека четвертой степени**



**Рис. 2. Установка игольчатого электрода между первым и вторым пальцами**



**Рис. 3. Игольчатая электронейромиография. Тетанические разряды высокой амплитуды**



**Рис. 4. Спазм кисти по типу «рука акушера» (А – вид сбоку, Б – вид спереди)**

игольчатая электронейромиография с манжеточной пробой Труссо – Бонсдорфа с последующей гипервентиляцией, ультразвуковое исследование жевательных мышц и бульбарная капилляроскопия.

Игольчатая электромиография проводилась в клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. При выполнении данного исследования пациентка находилась в горизонтальном положении. Игольчатый электрод вводился между первым и вторым пальцами руки (рис. 2), и осуществлялась фоновая регистрация на компьютере. Затем выполнялась ишемическая проба в сочетании с гипервентиляцией (проба Труссо – Бонсдорфа): на плечо пациентки накладывали пневматическую манжетку тонометра, в течение десяти минут в ней поддерживалось давление около 150 мм рт. ст. Через девять минут ишемии добавлялась гипервентиляция (максимально глубокие вдохи и выдохи с частотой 18–25 в минуту в течение пяти минут).

Тетанические разряды высокой амплитуды (рис. 3) появились на второй минуте гипервентиляции и продолжались около десяти минут. Развился спазм кисти по типу «рука акушера» (рис. 4), наблюдалось приведение предплечья к надплечью, пациентка ощущала онемение круговой мышцы рта, что затрудняло артикуляцию. Проба на скрытую тетанию была резко положительная. Следует отметить изменения кожных покровов кисти по типу «мраморности», что свидетельствовало о нарушении микроциркуляции [9].

Ультразвуковая диагностика жевательных мышц проводилась в клиническом центре челюстно-лицевой, реконструктивно-восстановительной и пластической хирургии клиники Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова с применением сканера LogicScan 64/128 и программного обеспечения Echo Wave. Исследование включало в себя видеофиксацию жевательных мышц в состоянии покоя и при сжатии зубных рядов (изометрическое напряжение). Обследуемая находилась в положении лежа в кресле. Ультразвуковая диагностика жевательных мышц осуществлялась симметрично справа и слева. На датчик наноси-





ли гель-проводник для ультразвуковых исследований и располагали его на линии, соединяющей угол рта и мочку уха. Далее выполнялись и фиксировались измерения и расчеты толщины жевательных мышц в состоянии покоя и изометрического напряжения [10–14]. Толщину жевательных мышц измеряли, проводя три перпендикуляра от наружной фасции к внутренней, и вычисляли среднее значение.

У пациентки Д. толщина правой жевательной мышцы в состоянии покоя – 10,1 мм, в состоянии изометрического напряжения – 12,7 мм. Разница между этими величинами – 2,6 мм. Толщина левой жевательной мышцы в состоянии покоя – 10,4 мм, в состоянии изометрического напряжения – 11,5 мм, разница – 1,1 мм (рис. 5 и 6). Можно сделать предварительный вывод, что в состоянии покоя (релаксации) жевательные мышцы с двух сторон находились в расслабленном состоянии. Слева мышца толще, чем справа. При сжатии зубов (изометрическом напряжении) изменение показателей незначительно увеличивалось как справа, так и слева, но толщина мышцы слева увеличивалась больше. Разница между сторонами имела незначительную асимметрию, мышцы справа характеризовались большей сократительной способностью, что свидетельствовало о преимущественно правосторонней жевательной нагрузке.

Третьим дополнительным методом исследования была бульбарная капилляроскопия. С помощью этого метода оценивали состояние артериоло-венулярного кровотока. Капилляроскопия выполнялась в Центре терапевтической офтальмологии на капилляроскопе «ОКО». Капилляроскопия бульбарной конъюнктивы и лимба глаза дает представление о морфологии микрососудистой сети всего организма [15–19].

За счет непосредственной визуализации капиллярной сети имеется возможность количественной оценки ее параметров при ряде заболеваний, что позволяет выявить признаки расстройств кровообращения значительно раньше, чем они проявятся клинически. Данная методика отражает системные нарушения капиллярного русла (артериоло-венулярного кровотока) и может быть использована для диагностики патологических процессов. Обследование проходит бесконтактно и безболезненно, во время обследования полностью исключается риск облучения или попадания инфекции, также нет противопоказаний. При капилляроскопии выявлены нарушение артериоло-венулярного соотношения, снижение скорости кровотока по сравнению с референсными значениями, наличие сладжей в просвете капилляров и локальное штопорообразное изменение мелких сосудов (рис. 7). Полученные клинические и параклинические данные у пациентки Д. с физиологической окклюзией (класс I по Энглю) позволили установить наличие мышечной дисфункции на фоне выраженной нейрогенной тетании, что сопровождалось дефицитом витамина D, нарушением тканевой микроциркуляции и требовало назначения медикаментозной терапии для патогенетического восстановления витаминно-минерального баланса, микроциркуляции и сократительной способности жевательных и мимических мышц.

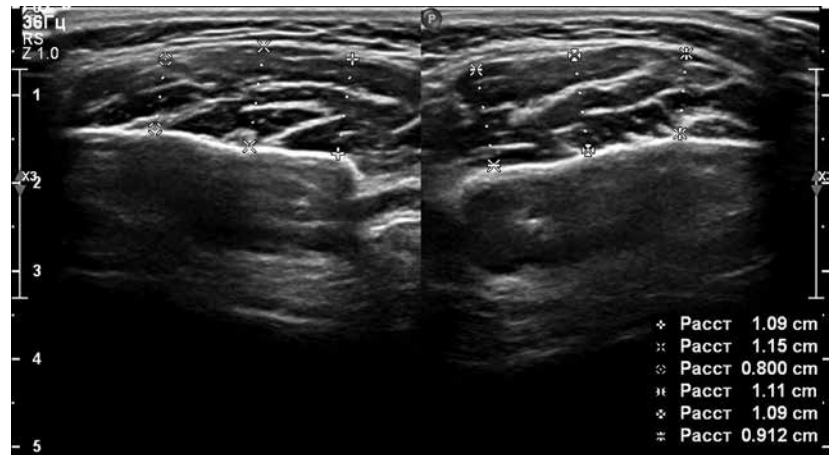


Рис. 5. Ультразвуковое исследование собственно жевательных мышц в состоянии покоя

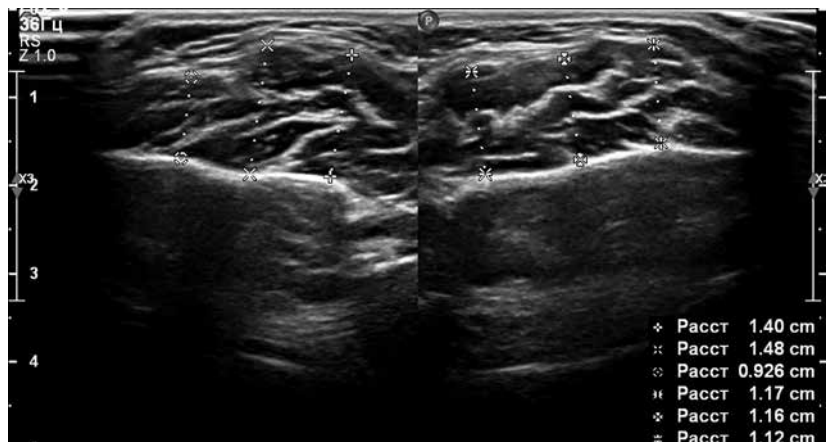


Рис. 6. Ультразвуковое исследование жевательных мышц в состоянии изометрического напряжения

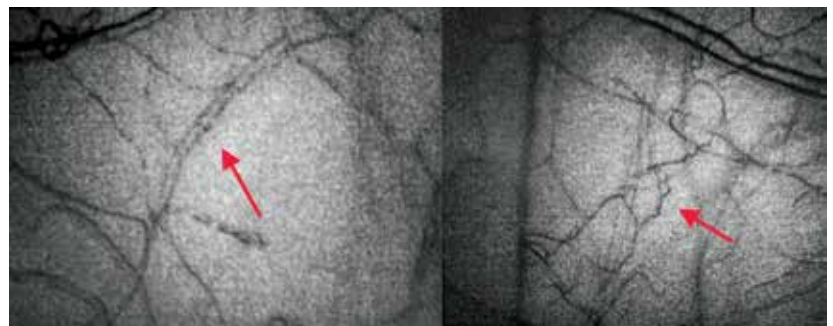


Рис. 7. Бульбарная капилляроскопия. Сладжи в просвете капилляров. Штопорообразные капилляры

Пациентке Д. назначили лечение:

- ✓ Аквадетрим 500 МЕ – 15 капель ежедневно с последующим титрованием дозы;
- ✓ Магнерот 500 мг – по одной таблетке два раза в день;
- ✓ кальция глюконат 500 мг – по одной таблетке три раза в день перед едой;
- ✓ Акттовегин 200 мг – по одной таблетке три раза в день – два-три месяца;



- ✓ Трентал 400 мг – по одной таблетке в день – один месяц;
- ✓ Детралекс 500 мг – по одной таблетке два раза в день (утро/вечер) – один месяц.

Сосудистую и антиагрегантную терапию рекомендовано принимать курсами последовательно.

Назначены курсовое лечение в течение года и динамическое наблюдение с коррекцией доз и длительности приема препаратов.

## Заключение

Данный случай показывает необходимость комплексного подхода к клинической диагностике, дальнейшему выбору дополнительных методов обследования для понимания патогенетических механизмов и, как следствие, назначения персонализированного комплекса лечебных мероприятий. \*

## Литература

1. Gryglas A., Dudkowiak R., Smigiel R. Tetany as a frequent cause of an emergency consultations – etiology, symptoms and cure. *Przegl Lek.* 2015; 72 (1): 20–24.
2. Молдовану И.В., Яхно Н.Н. Нейрогенная тетания: Монография. Кишинев: Штиинца, 1985.
3. Цимбалстов А.В., Калмыкова Э.А., Синецкий А.А. и др. Диагностика дисфункции жевательной мускулатуры у стоматологических больных. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2011; 3.
4. Петрикас И.В., Жирков А.М., Краснов А.А. Комплексный междисциплинарный подход к профилактике и лечению дисфункции ВНЧС. *Проблемы стоматологии.* 2016; 1 (12): 97–102.
5. Бейнарович С.В., Филимонова О.И. Современный взгляд на этиопатогенез дисфункциональных расстройств височно-нижнечелюстного сустава. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 6.
6. Манфредини Д. Височно-нижнечелюстные расстройства. *Современные концепции диагностики и лечения.* М.: Азбука стоматолога, 2013.
7. Okeson J. Management of temporomandibular disorders and occlusion. 2019.
8. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
9. Фокина Н.М., Ильгияева И.И., Душенкова М.П., Нелипа С.А. Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению пациентов с аномалиями зубочелюстной системы. *Эффективная фармакотерапия.* 2023; 19 (4): 44–52.
10. Дворяковский И.В. Ультразвуковая анатомия здорового ребенка. М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2009. 1-е изд.
11. Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. М.: Видар-М, 2011.
12. Надточий А.Г. Ультразвуковое исследование челюстно-лицевой области. *SonoAce Ultrasound.* 2010; 21: 79–88.
13. Пыков М.И., Ватолин К.В., Быкова Ю.К., Милованова О.А. Детская ультразвуковая диагностика: Учебник. Т. 3. Неврология. Сосуды головы и шеи. М.: Видар-М, 2015.
14. Bayrakdar I.S., Caglayan F. The Intraoral ultrasonography in dentistry. *Niger J. Clin. Pract.* 2018; 21 (2): 125–133.
15. Архипов В.В., Хейло Т.С., Гладышева Е.Г. и др. Динамика проявлений постковидного синдрома и показателя бульбарной капилляроскопии у пациентки, перенесшей в легкой форме COVID-19, на фоне проводимой фармакотерапии. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2022; 10 (1): 78–90.
16. Аржиматова Г.Ш., Хейло Т.С., Новова Н.Л., Сучкова О.В. Бульбарная капилляроскопия и плетизмография в оценке микроциркуляции крови и свойств эндотелия при сахарном диабете 1-го типа. *Вестник офтальмологии.* 2019; 135 (2): 55–61.
17. Гурфинкель Ю.И., Атьков О.Ю., Сасонко М.Л. Новый подход к интегральной оценке состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2014; 1 (105): 101–106.
18. Крутиков Е.С., Житова В.А., Крутикова М.С. Изменение показателей капилляроскопии у больных сахарным диабетом 1-го типа при развитии хронических осложнений. *Международный эндокринологический журнал.* 2014; 2 (58): 40–43.
19. Ковалева М.А., Жмеренецкий К.В. Обзор прямых методов изучения микроциркуляции и оценки полученных данных. *Журнал медико-биологических исследований.* 2020; 8 (1): 79–88.

## The Phenomenon of Neurogenic Tetany in Dentistry

N.M. Fokina, PhD<sup>1,2</sup>, S.A. Nelipa<sup>1</sup>, M.P. Dushenkova, PhD<sup>1</sup>, I.I. Ilgiyeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>2</sup> Medical University 'Reaviz'

Contact person: Sophiya A. Nelipa, sonynelipa1@mail.ru

*Using a concrete example, the necessity of an integrated approach to clinical diagnosis, further selection of additional examination methods for understanding pathogenetic mechanisms and, as a result, the appointment of a personalized set of therapeutic measures is analyzed.*

**Key words:** tetany, functional diagnostics in dentistry, needle electromyography, capillaroscopy, ultrasound diagnostics of masticatory muscles

# XI ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ЗДОРОВЬЯ

## КОНГРЕССНАЯ ПРОГРАММА

- **МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «МЕДИЦИНСКИЙ ПЕТЕРБУРГ»**
- **ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ**  
с участием руководителей и специалистов органов здравоохранения, отраслевых министерств и ведомств, представителей ВОЗ в России, ученых, ведущих экспертов, представителей бизнес-сообщества, общественных объединений
- **ПРОГРАММА ОФИЦИАЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ**
  - заседание профильной Комиссии Законодательного Собрания Санкт-Петербурга
  - мероприятия, организуемые органами исполнительной государственной власти
  - открытые заседания отраслевых общественных ассоциаций, союзов
- **ПРОГРАММА ДЕЛОВЫХ МЕРОПРИЯТИЙ**
  - подписание соглашений
  - биржа деловых контактов. Матчмейкинг программа
  - закрытые клубы
  - деловые экскурсии
- **ПРОГРАММА НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ (БАЛЛЫ НМО)**  
Тематические конференции, круглые столы, сессии, семинары, др.
- **ТОРЖЕСТВЕННАЯ И КУЛЬТУРНАЯ ПРОГРАММА**

## ВЫСТАВОЧНАЯ ПРОГРАММА

- **ЗДРАВООХРАНЕНИЕ**  
Медицинская техника, изделия медицинского назначения, расходные материалы, услуги
- **ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ**  
Фармацевтика, эстетическая и альтернативная медицина, товары для здорового образа жизни
- **МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫЙ И МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ**
- **ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНКУРС ИННОВАЦИОННЫХ РЕШЕНИЙ ДЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**
- **ПРОГРАММА СПЕЦИАЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ**  
Общественное пространство «Территория здоровья»

## МОЛОДЕЖНАЯ ПРОГРАММА

- **КВАНТОРИУМ «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ»**  
Комплекс интерактивных мероприятий и активных форм взаимодействия с молодёжью для привлечения внимания к работе в научной и практической медицине, формирования навыков и умений инновационной деятельности, пропаганды в молодёжной среде здорового образа жизни





# Междисциплинарный подход к ведению пациента с полинейропатией

*Вопросы диагностики и эффективного лечения сахарного диабета и его неврологических осложнений не утрачивают актуальности и сегодня. Диабетическая полинейропатия (ДПН) относится к наиболее частым осложнениям сахарного диабета, приводящим к снижению качества жизни и ранней инвалидизации пациентов. В рамках ежегодной конференции «Вейновские чтения» состоялся круглый стол, посвященный вопросам междисциплинарного подхода к ведению пациентов с ДПН. Российские эксперты представили свою точку зрения на современные подходы к диагностике и лечению ДПН, проанализировали эффективность и безопасность включения альфа-липоевой кислоты в схему лечения больных с неврологическими осложнениями сахарного диабета.*

## Пациент с диабетом и полинейропатией: взгляд невролога

Член-корреспондент Российской академии наук, профессор, д.м.н., директор Института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва) Наталья Александровна СУПОНЕВА рассмотрела вопросы ведения пациента с диабетической полинейропатией (ДПН) с точки зрения врача-невролога. Она отметила, что число пациентов с сахарным диабетом (СД) и ДПН ежегодно увеличивается во всем мире. По данным обзора результатов популяционных когортных или перекрестных исследований, метаанализов за 2020–2022 гг., посвященных эпидемиологии ДПН, частота встречаемости заболевания в различных странах значительно варьируется – от 0,5 до 69,8%. Скорее всего широкий диапазон показателей распространенности ДПН обусловлен различиями в диагностических критериях заболевания в разных странах.

Современная классификация ДПН включает различные формы заболевания: генерализованные ДПН, мононейропатии, радикулопатии. Выделяют также недиабетические нейропатии, часто встречающиеся при СД.

Клиническая картина при ДПН имеет гетерогенный характер. У па-

циентов с СД наблюдаются симптомы таких видов нейропатии, как нейропатия толстых и тонких волокон, проксимальная моторная нейропатия, острая или хроническая прогрессирующая мононейропатия, компрессионная нейропатия.

Полинейропатия может развиваться на ранних стадиях нарушения углеводного обмена. Для выявления признаков ДПН у пациентов с предиабетом используют инструментальные диагностические методы – электронейромиографию (ЭНМГ), исследование тонких волокон, а также комбинацию методов – опрос с помощью Мичиганского опросника для скрининга нейропатии (The Michigan Neuropathy Screening Instrument, MNSI) и физикальное обследование.

Диапазон оценок частоты полинейропатии при предиабете составляет 2–77%. Причем оценка параметров тонких нервных волокон является наиболее чувствительной для диагностики ДПН у пациентов с предиабетом<sup>1</sup>.

Результаты исследований последних лет подтверждают, что у значительной части пациентов с предиабетом могут отмечаться периферическая нейропатия и/или невропатическая боль. 25–62% пациентов с идиопатической периферической нейропатией имеют предиабет, а 11–25% лиц с предиабе-

том – признаки периферической нейропатии, 13–21% из них – невропатическую боль<sup>2,3</sup>.

Таким образом, учитывая заметный рост распространенности предиабета среди населения, необходимо особое внимание уделять пациентам с жалобами нейропатического характера без диагностированного СД 2-го типа, с доказанными факторами риска нарушений углеводного обмена, в частности метаболическим синдромом, ожирением.

Алгоритм обследования пациента с предиабетом и полинейропатией включает несколько этапов. Прежде всего собирают подробный анамнез и проводят осмотр, лабораторные исследования крови, в том числе общий анализ крови, определяют уровни глюкозы крови натощак, гликированного гемоглобина, оральный глюкозотолерантный тест. По результатам обследования пациенту рекомендуют проконсультироваться с эндокринологом, терапевтом. Кроме того, необходимо сдать анализ крови на витамины группы В, прежде всего В<sub>12</sub>, и гомоцистеин как косвенный маркер В<sub>12</sub>-дефицитного состояния, при необходимости провести инструментальную оценку с акцентом на диагностике тонких нервных волокон. К доступным методам клинической оценки относятся шкалы и опросники, например LANSS, DN4, PAIN DETECT, Small Fiber Neuropathy Symptom Inventory

<sup>1</sup> Kirthi V., Perumbalath A., Brown E., et al. Prevalence of peripheral neuropathy in pre-diabetes: a systematic review. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2021; 9 (1): e002040.

<sup>2</sup> Papanas N., Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist? *Curr. Diab. Rep.* 2012; 12 (4): 376–383.

<sup>3</sup> Ziegler D., Papanas N., Vinik A.I., Shaw J.E. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb. Clin. Neurol.* 2014; 126: 3–22.



## XIX Междисциплинарная конференция с международным участием «Вейновские чтения»

Questionnaire, SFN-Specific Rasch-Built Overall Disability Scale.

У пациентов с СД кроме ДПН могут быть иные причины неврологических нарушений. Данные реальной неврологической практики свидетельствуют о том, что у больных СД встречаются различные заболевания периферической нервной системы, такие как болезнь двигательного нейрона, дистрофическая миопатия первого типа, спорадический миозит с включениями, миопатия Миоши. Задача невролога на клиническом этапе – оценить неврологические симптомы пациента с СД и провести дифференциальную диагностику. К «красным флагам» относят симптомы, выходящие за рамки стандартных представлений о ДПН: отсутствие чувствительных нарушений, выраженную сенситивную атаксию, асимметричность симптомов, вялый тетрапарез, слабость мимической, бульбарной мускулатуры, мышц туловища, плечевого или поясничного пояса, наличие гипотрофий мышц, пирамидную симптоматику.

При лабораторной диагностике к «красным флагам» относят цитопению, цитоз, увеличение скорости оседания эритроцитов, уровня креатинфосфокиназы как маркера мышечного поражения, печеночных ферментов. Повышенные уровни креатинина, мочевины, положительные ревмопробы также должны насторожить врача и стать поводом для дальнейшего обследования пациента. Обязательны анализы на ВИЧ, RW, гепатит, поскольку с гепатитами часто ассоциируются периферические нейропатии<sup>4</sup>.

Может ли у пациента с типичной каргиной ДПН возникнуть другая полинейропатия? Безусловно, не вся неврологическая симптоматика у пациента с СД – следствие хронической гипергликемии. Как правило, пациент с СД коморбидный, имеет ряд сопутствующих заболеваний или состояний. Поэтому на анамнестическом этапе ведения больного необходимо оценивать причины развития и характер течения полинейропатии.

Так, о наличии нейропатии недиабетической этиологии могут свидетельствовать:

- развитие неврологических нарушений при хорошем контроле гликемии, при стабильно невысоких цифрах уровня глюкозы в крови;
- возникновение полинейропатии при длительности СД 1-го типа менее пяти лет;
- острое/подострое начало или волнообразное/неуклонно прогрессирующее течение полинейропатии.

Не стоит забывать, что у пациента с СД может быть высокий риск формирования лекарственно-индуцированной полинейропатии из-за большого числа применяемых препаратов. Поэтому необходимо сразу уточнить наличие сопутствующих заболеваний и перечень принимаемых препаратов. Как известно, метформин и ингибиторы протонной помпы повышают риск дефицита витамина В<sub>12</sub> и тем самым вносят вклад в развитие полинейропатической симптоматики. Прием амиодарона, каптоприла, статинов, индометацина может приводить к развитию сенсорно-моторной полинейропатии.

У пациента с СД и полинейропатией без выявленных «красных флагов» проводят стандартный объем обследований. Дополнительно назначают исследования уровня витамина В<sub>12</sub>, гомоцистеина, при необходимости применяют инструментальные методы диагностики. У пациента с симптомами полинейропатии может быть генетическое заболевание, например транстриетиновая семейная амилоидная полинейропатия или болезнь Фабри. Соответственно при подозрении на генетические нарушения дополнительно проводят ЭНМГ.

В ряде ситуаций для определения диагноза могут быть полезны данные ультразвукового исследования периферических нервов. По словам профессора Н.А. Супоновой, практика работы в Центре заболеваний периферической нервной системы, который функционирует на базе Научного

центра неврологии, показывает, что к неврологу в 80% случаев обращаются пациенты с СД, имеющие иные причины неврологических нарушений или сопутствующие диабету состояния. Поэтому при ведении пациентов с предиабетом и СД нужно проявлять настороженность в отношении иных причин полинейропатии, в том числе дизиммунного генеза.

Основная тактика ведения пациентов с ДПН направлена на регулярный мониторинг состояния, поддержание целевого уровня гликированного гемоглобина, целевых показателей уровня артериального давления, целевого уровня липопротеинов низкой плотности, обучение уходу за нижними конечностями.

Современные возможности медикаментозной терапии позволяют повлиять на симптомы и течение ДПН и значительно улучшить качество жизни больных. Существуют три основных подхода к медикаментозной терапии ДПН: коррекция нейропатического болевого синдрома, нейрометаболическая/патогенетическая терапия и коррекция позитивных нейропатических симптомов.

Среди средств патогенетической терапии основное место занимает тиоктовая (альфа-липоевая) кислота, характеризующаяся обширной доказательной базой. Восемь рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, пять метаанализов продемонстрировали эффективность тиоктовой кислоты в лечении больных ДПН.

Тиоктовая кислота – стандарт терапии ДПН, поскольку обладает рядом уникальных свойств: повышает выживаемость шванновских клеток, формирующих оболочки периферических нервов за счет ингибирования процессов апоптоза, а также выживаемость нейронов при стойкой и интермиттирующей гипергликемии, связанной с развитием окислительного стресса. Тиоктовая кислота обеспечивает сохранность периферических нервных волокон, предупреждает поражение артерий малого и крупного калибра<sup>5</sup>.

<sup>4</sup> Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А. Полинейропатии: алгоритмы диагностики и лечения. М.: Горячая линия – телеком, 2019.

<sup>5</sup> Городецкий В.В. Лечение диабетической полинейропатии и других дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболитическими препаратами. Методические рекомендации. М., 2004.



Сегодня на отечественном фармацевтическом рынке представлен препарат тиоктовой кислоты Тиолепта® («Канонфарма Продакшн»). Препарат Тиолепта® – мощный системный антиоксидант, характеризующийся хорошей доказательной базой. Преимущества препарата – удобство применения и разнообразие лекарственных форм. Тиолепта® выпускается как в инфузионной, так и в таблетирован-

ной форме. При этом концентрат для приготовления раствора для инфузий позволяет в течение короткого периода времени – за 30 минут вводить препарат внутривенно.

Результаты исследования «Этика» показали, что препарат Тиолепта® высокоэффективен при ДПН, достоверно уменьшает позитивную невропатическую симптоматику. После прекращения приема препарата эффект

сохраняется не менее трех месяцев. Препарат хорошо переносится и имеет высокую степень безопасности<sup>6</sup>.

В заключение профессор Н.А. Супонева отметила, что применение отечественного препарата тиоктовой кислоты в качестве патогенетической терапии ДПН позволяет осуществлять эффективную профилактику и лечение поздних осложнений СД, значительно повышая качество жизни пациентов.

### От ожирения и предиабета до тяжелых нейрососудистых осложнений

По словам д.м.н., профессора кафедры эндокринологии ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заведующей научно-практическим сектором реабилитации и профилактики инвалидности вследствие эндокринных заболеваний ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Минтруда России Ирины Владимировны ГУРЬЕВОЙ, формирование СД 2-го типа начинается на этапе метаболических нарушений с ожирения, инсулинорезистентности, дислипидемии и предиабета. На следующем этапе развиваются нейродегенерация, энцефалопатия, периферическая нейропатия. Накопленные данные показывают, что нейродегенеративные процессы начинаются с вегетативных расстройств, гиперсимпатикотонии. В отсутствие лечения у пациентов с нарушениями углеводного обмена развиваются тяжелые осложнения, приводящие к инвалидности и снижению качества жизни.

В данном аспекте значение имеет профилактика факторов риска развития СД 2-го типа, прежде всего ожирения. Между тем четверть населения нашей страны имеет центральный тип ожирения – объем талии более 80 см у жен-

щин, 94 см – у мужчин. Как известно, висцеральный жир генерирует воспаление, поэтому с увеличением окружности талии ассоциируется увеличение риска развития полинейропатии. Ученые изучали наиболее значимые факторы риска развития ДПН. Установлено, что у пациентов с СД 2-го типа возраст, окружность талии и периферический атеросклероз являются основными факторами риска развития ДПН. Таким образом, перечисленные факторы могут представлять собой важные цели для стратегий профилактики ДПН<sup>7</sup>.

Результаты исследований последних лет также свидетельствуют о том, что в основе патофизиологии ДПН лежит ряд событий, прежде всего ожирение и инсулинорезистентность. За ними следуют окислительный стресс, деполяризация митохондрий, воспаление, потеря функции аксонов, апоптоз<sup>8</sup>.

Среди различных форм нейропатии ДПН считается наиболее распространенной и имеет убедительную доказательную базу в отношении эффективности методов профилактики и лечения.

Нейропатия встречается у 14–24% пациентов с предиабетом, дислипидемией и метаболическим синдромом. Поэтому терапевтические цели у таких больных должны включать улучшение гликеми-

ческого контроля, гиполипидемическую терапию и снижение массы тела<sup>9</sup>.

Как уже отмечалось, в клинической практике встречаются случаи полинейропатии, не связанной с СД 2-го типа. Так, гипотиреоз сам по себе и в сочетании с диабетом приводит к развитию или усилению выраженности клинической картины ДПН. В свою очередь метформин способствует появлению дефицита В<sub>12</sub> и нейродегенерации, а дефицит витамина D сочетается с более выраженной ДПН, особенно болевой формы. Уремия, которая часто сочетается с хронической почечной недостаточностью у пациентов с СД 2-го типа, способствует нейротоксичности и проявлению нейродегенерации. Среди причин полинейропатии выделяют также парaproтеинемии, химиоиндуцированные и идиопатические.

По мнению экспертов – авторов документа «Скрининг, диагностика и ведение диабетической сенсомоторной полинейропатии в клинической практике. Рекомендации Международного консенсуса экспертов» (2021)<sup>10</sup>, при скрининге ДПН необходимо обращать внимание на характер и тяжесть боли, неболевые симптомы (парестезия, онемение, чувствительные нарушения), а также на наличие неустойчивости, нарушения равновесия.

Алгоритм диагностики ДПН прежде всего предусматривает исключение других причин полинейропатии. Необ-

<sup>6</sup> Строков И.А., Фокина А.С. Тиолепта® уменьшает позитивную невропатическую симптоматику при диабетической полинейропатии – исследование «Этика». Медицинский совет. 2012.

<sup>7</sup> Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. Diabetes Care. 2008; 31 (3): 464–469.

<sup>8</sup> Pop-Busui R., Ang L., Boulton A., et al. Diagnosis and treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. Arlington (VA): American Diabetes Association; 2022.

<sup>9</sup> Papanas N., Ziegler D. Polyneuropathy in impaired glucose tolerance: is postprandial hyperglycemia the main culprit? Gerontology. 2013; 59 (3): 193–198.

<sup>10</sup> Ziegler D., Tesfaye S., Spallone V., et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. Diabetes Res. Clin. Pract. 2022; 186: 109063.



XIX Междисциплинарная конференция с международным участием  
«Вейновские чтения»

ходима оценка лабораторных параметров для дифференциального диагноза: уровни витамина В<sub>12</sub>, витамина D и магния, тиреотропного гормона, электрофорез протеинов в сыворотке, скорость клубочковой фильтрации, формула крови. Далее диагноз ДПН подтверждается с помощью оценки интраэпидермальной плотности нервных волокон. В соответствии с консенсусными рекомендациями по алгоритму выбора лечения диабетической сенсомоторной полинейропатии, после установления клинического диагноза пациентам показаны модификация образа жизни, контроль уровня глюкозы и других факторов риска, уход за стопой. У пациентов проводят исследования сопутствующих заболеваний, оценивают лекарственное взаимодействие. В дальнейшем подходы к лечению зависят от формы заболевания. Выделяют асимптоматическую, симптоматическую и болевую ДПН. Больным асимптоматической ДПН с легким и умеренным течением назначают патогенетически направленное лечение, в частности альфа-липоевую (тиоктовую) кислоту. При симптоматической, неболевой форме заболевания показаны альфа-липоевая кислота и бенфотиамин. Пациентам с болевой ДПН назначают симптоматическое лечение в комбинации с патогенетической терапией.

Алгоритм лечения болевой ДПН хорошо известен. На старте назначают монофармакотерапию габапентиноидами, трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина (ИОЗС), при необходимости титруя до максимально переносимой дозы. Далее, если боль не снижается более чем на 30%, в отсутствие противопоказаний добавляют второй препарат или переходят на другое лекарственное средство. Комбинированная терапия может включать ИОЗС, трициклические антидепрессанты или трамадол. В случае если контроль

боли все еще неадекватен, рекомендовано рассмотреть противопоказания и с учетом коморбидности добавить третий препарат – сильный опиоид или капсаицина 8%-ный пластырь (не зарегистрирован для лечения ДПН в нашей стране). При появлении непереносимых побочных эффектов переходят на иную комбинированную терапию. У пациентов, резистентных к фармакотерапии, применяют методы стимуляции спинного мозга.

Важным условием при назначении терапии является оценка коморбидности пациентов с ДПН, особенно пожилых. Так, у пациентов с депрессией предпочтение отдается антидепрессантам, у пациентов с тревожным генерализованным расстройством – трициклическим антидепрессантам, прегабалину. Кроме того, особое внимание необходимо обращать на побочные эффекты препаратов и своевременно титровать дозы или менять терапию.

В работе экспертов Американской диабетической ассоциации, опубликованной в 2022 г., представлен мультифакториальный взгляд на болевую ДПН<sup>11</sup>. По мнению исследователей, эффективным методом лечения у пациентов с ДПН может быть сочетание лекарственной терапии с нефармакологическими методами, в том числе нутритивной поддержкой. В ряде исследований доказана эффективность и безопасность применения у пациентов с ДПН альфа-липоевой кислоты, бенфотиамина, витаминов В<sub>12</sub>, D, магния.

Высокая эффективность и безопасность альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты подтверждены в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях: ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, SYDNEY, DEKAN. Так, в исследовании ALADIN пациенты получали альфа-липоевую кислоту в дозах 100, 600 или 1200 мг/сут в течение трех недель внутривенно, в ALADIN II –

перорально в дозах 600 или 1200 мг в течение двух лет. В исследовании ALADIN III изучали эффективность трехнедельного курса внутривенного введения альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты 600 или 1200 мг/сут с дальнейшим приемом таблетированной формы в суточной дозе 1800 мг в течение шести месяцев. Доказаны терапевтическая эффективность и безопасность альфа-липоевой кислоты в различных лекарственных формах и дозах и ее положительное влияние на симптомы и электрофизиологические параметры периферической нейропатии при СД 1-го и 2-го типов<sup>12-14</sup>. Сегодня в клинической практике применяются различные препараты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты. Среди широко известных препаратов этой группы – препарат Тиолепта®, характеризующийся доказанной клинической эффективностью и высоким уровнем безопасности.

В исследовании «Этика», проведенном российскими учеными, на фоне терапии препаратом Тиолепта® у больных ДПН улучшалась скорость проведения нервного импульса по чувствительным и двигательным нервным волокнам. Показано, что Тиолепта® способствует снижению выраженности основных симптомов ДПН и уменьшению неврологического дефицита, хорошо переносится пациентами. После прекращения приема препарата эффект сохраняется не менее трех месяцев<sup>6</sup>.

Подводя итог, профессор И.В. Гурьева констатировала, что ведение пациентов с ДПН требует междисциплинарного подхода с участием эндокринолога, невролога, гериатра, хирурга, ревматолога, психолога. Комплексный подход к ведению пациентов и своевременное патогенетическое лечение осложнений СД направлены на предотвращение ранней инвалидизации больных и повышение качества их жизни. \*

<sup>11</sup> Pop-Busui R. Diagnosis and treatment painful diabetic peripheral neuropathy. American Diabetes Association, 2022.

<sup>12</sup> Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H., Gries F.A. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 1999; 107 (7): 421–430.

<sup>13</sup> Reljanovic M., Reichel G., Rett K., et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicentre randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Free Radic. Res.* 1999; 31 (3): 171–179.

<sup>14</sup> Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicentre randomized controlled trial (ALADIN III Study). *Diabetes Care.* 1999; 22 (8): 1296–1301.



# Хроническая ишемия мозга у молодых: о чем думать и что предпринять

*Хронические нарушения мозгового кровообращения представляют собой самую распространенную неврологическую патологию среди взрослых пациентов. О диагностике и лечении хронической ишемии мозга у лиц молодого возраста рассказал Владимир Владимирович ЗАХАРОВ, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.*

Распространенность деменции у лиц в возрасте 30–64 года составляет 54 случая на 100 тыс. населения<sup>1</sup>. Согласно статистике, на каждый случай деменции приходится три-четыре случая менее тяжелых когнитивных нарушений (КН), что свидетельствует об их распространенности в клинической практике.

Трудности диагностики КН у молодых пациентов обусловлены прежде всего тем, что КН не входят в спектр ожидаемых неврологических нарушений у таких лиц. Определенные сложности связаны с высокими нормативами нейропсихологических тестов, необычным характером КН с преобладанием «локальных» симптомов. Поэтому от появления симптомов до установления диагноза в среднем проходит два-три года<sup>2</sup>. Среди причин КН у лиц молодого и среднего возраста пальму первенства удерживает болезнь Альцгеймера (34%)<sup>1</sup>. Реже встречаются сосудистая (18%), лобно-височная (12%) и алкогольная деменции (10%), болезнь телец Леви (7%). К наиболее частым сосудистым факторам риска относятся курение, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД)<sup>3</sup>.

Распространенность АГ в России, в том числе среди лиц молодого возраста, остается на стабильно высоком

уровне. Это продемонстрировали результаты наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ, в котором оценивали распространенность АГ среди 5563 мужчин и 9737 женщин в возрасте 25–64 лет, обследованных в девяти регионах РФ<sup>4</sup>. Установлено, что каждый четвертый мужчина и каждая десятая женщина 25–34 лет имеют АГ. Между тем АГ сопровождается риском бессимптомного поражения головного мозга, которое выявляется при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ). Клиническими признаками поражения головного мозга при АГ являются когнитивные нарушения. Гиперинтенсивные изменения белого вещества, лакунарные инфаркты и микрокровоизлияния представляют собой самую частую находку при выполнении МРТ головного мозга таким пациентам.

Профессор В.В. Захаров привел клинический пример. Пациент, 54 года, с многолетним анамнезом неконтролируемой АГ обратился за помощью к специалисту по поводу общей слабости, повышенной утомляемости, трудностей с концентрацией внимания, забывчивости. Симптомы возникли после перенесенной весной 2020 г. коронавирусной пневмонии. АГ с 18 лет, с подъемом артериального давления (АД) до 200/100 мм рт. ст.

В возрасте 51 года у пациента случился пароксизм фибрилляции предсердий. Выполнены коронарография, стентирование коронарных артерий. На момент осмотра: MMSE – 25 баллов, МРТ головного мозга – диффузный лейкоареоз. Диагноз: сосудистая деменция легкой степени.

В исследовании Т.М. Остроумовой и соавт. (2018) изучались когнитивные функции у не леченных ранее пациентов среднего возраста с неосложненной АГ 1–2-й степени<sup>5</sup>. В исследование были включены 41 пациент с АГ в возрасте от 40 до 59 лет и 41 здоровый доброволец с нормальным уровнем АД. Всем пациентам проводили МРТ головного мозга, по результатам которой у не леченных ранее пациентов с АГ установлены гиперинтенсивные изменения белого вещества по Фазекас 1 – 44% случаев, по Фазекас 2 – 4,9% случаев, что статистически значимо превышало частоту их выявления у здоровых добровольцев (9,7% по Фазекас 1). Оценка когнитивных функций также показала статистически значимые различия между группой пациентов с АГ и пациентами контрольной группы по данным Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), теста запоминания десяти слов, теста связи цифр (ТМТ А), теста связи цифр и букв (ТМТ А и В) и др.

<sup>1</sup> Harvey R.J., Skelton-Robinson M., Rossor M.N. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2003; 74 (9): 1206–1209.

<sup>2</sup> Harris P.B., Keady J. Living with early onset dementia. *Alzheimers Care Quarterly.* 2004; 5 (2): 111–122.

<sup>3</sup> Maaijwee N.A., Rutten-Jacobs L.C., Schaapsmeeders P, et al. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences. *Nat. Rev. Neurol.* 2014; 10 (6): 315–325.

<sup>4</sup> Бойцов С., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4–14.

<sup>5</sup> Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д. и др. Когнитивные функции, эмоциональный статус и показатели магнитно-резонансной томографии у не леченных пациентов среднего возраста с неосложненной артериальной гипертензией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018; 118 (8): 23–32.



XIX Междисциплинарная конференция с международным участием  
«Вейновские чтения»

Важным этиологическим фактором, лежащим в основе развития атеросклероза коронарных артерий и сосудов головного мозга, считается метаболический синдром (МС), проявляющийся нарушением обмена жиров и углеводов, повышением АГ. МС преимущественно страдают пациенты мужского пола. Согласно оценке распространенности МС в европейских странах, это заболевание имеют 15% мужчин моложе 40 лет<sup>6</sup>.

Резюмируя сказанное, профессор В.В. Захаров констатировал, что многие лица молодого и среднего возраста живут с сосудистыми заболеваниями, при этом начальные признаки цереброваскулярного поражения часто игнорируются и врачами, и самими пациентами. Это может приводить к инсультам и сосудистой деменции в возрасте 50–60 лет и ранее.

Диагностика хронической ишемии мозга (ХИМ) требует полноценного обследования сердечно-сосудистой системы для выявления основной причины поражения головного мозга и всех имеющихся факторов сосудистого риска. Именно выявление и контроль факторов сосудистого риска лежат в основе лечения ХИМ. Для воздействия на изученные аспекты патогенеза цереброваскулярного поражения применяется патогенетическая терапия. С патогенетической целью пациентам с ХИМ назначают нейрометаболические и вазотропные препараты.

Винпотропил – препарат, не имеющий аналогов на современном фармацевтическом рынке, представляет собой комбинацию пирацетама и винпоцетина. Препарат разработан с участием одного из ведущих неврологов России академика Н.Н. Яхно. Винпоцетин, входящий в состав препарата, улучшает мозговой кровоток, а пирацетам оказывает ноотропный эффект. Винпотропил выпускается в капсулах

(5 мг винпоцетина и 400 мг пирацетама) и в таблетках, в удобной делимой форме с оптимальной дозой (10 мг винпоцетина и 800 мг пирацетама). Винпотропил производится в соответствии со стандартом GMP из субстанций мировых лидеров, что гарантирует высокое качество препарата. Причина синергических эффектов входящих в состав Винпотропила активных веществ заключается в том, что и пирацетам, и винпоцетин действуют однонаправленно на кальциевый сигнальный путь, путь регулирования дофаминергического синапса и сигнальный путь циклического аденозинмонофосфата<sup>7</sup>.

В исследовании О.А. Громовой и соавт. (2021) проведен сравнительный хемореактомный анализ синергизма молекул винпоцетина, пирацетама и циннаризина на культурах нейронов человека, модельных организмах (мышь, крысы) современными методами интеллектуального анализа данных<sup>8</sup>. Результаты хемореактомного анализа показали, что рассмотренные фармакологические эффекты комбинирования действующих веществ в составе препарата Винпотропил существенно дополняют друг друга. Анализ балльных оценок синергизма по семи разделам балльной шкалы продемонстрировал, что значения баллов синергизма для комбинации «винпоцетин + пирацетам» (Винпотропил) превосходят значения баллов синергизма для комбинации «пирацетам + циннаризин» по шести из семи разделов шкалы, а для комбинации «винпоцетин + циннаризин» – по каждому из семи разделов шкалы. На основании полученных результатов авторы исследования сделали вывод, что сочетание винпоцетина и пирацетама в составе фиксированной комбинации Винпотропил более предпочтительно для комбинированного использования, чем сочетание

пирацетама и циннаризина. Преимущество комбинации «винпоцетин + пирацетам» также обусловлено лучшим профилем безопасности.

Эффективность и безопасность Винпотропила подтверждены в ряде клинических исследований. Так, А.Н. Кузнецов и соавт. (2007) сравнивали эффективность комбинированной терапии Винпотропилом и монотерапии винпоцетином или пирацетамом в восстановительном лечении больных, перенесших церебральный инсульт<sup>9</sup>. Согласно полученным данным, лечение Винпотропилом сопровождалось достоверным значительным регрессом субъективных жалоб. Получено также статистически значимое и более выраженное улучшение показателей церебрального кровотока на фоне применения Винпотропила. Пациентам с более тяжелыми когнитивными расстройствами назначается терапия антидементными препаратами. Проверенным средством для лечения деменции умеренной и тяжелой степени является препарат Мемантин Канон – стимулятор глутаматергической системы. Мемантин (Мемантин Канон) защищает от патологической тонической активации, оказывая потенциал-зависимое и неконкурентное ингибирование NMDA-рецепторов. Важно, что в исследованиях Мемантин Канон демонстрирует полную биоэквивалентность оригинальному препарату. Мемантин Канон применяют один раз в сутки по следующей схеме: первая неделя – 5 мг/сут, вторая неделя – 10 мг/сут, третья – 15 мг/сут, с четвертой недели – 20 мг/сут.

Мемантин включен в клинические рекомендации Минздрава России по лечению когнитивных расстройств у лиц пожилого возраста. Мемантин рекомендуется назначать для коррекции когнитивного дефицита и улучшения общего функционирования пациентам с сосудистой деменцией. \*

<sup>6</sup> Balkau B., Charles M.A., Drivsholm T., et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab.* 2002; 28 (5): 364–376.

<sup>7</sup> Лиманова О.А., Громова О.А., Федотова Л.Э. Терапия хронической ишемии мозга на фоне гипертонической болезни: препараты выбора. *Нервные болезни.* 2020; 4.

<sup>8</sup> Громова О.А., Торшин И.Ю. Сравнительный хемореактомный анализ синергизма молекул винпоцетина, пирацетама и циннаризина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021; 121 (12): 69–76.

<sup>9</sup> Кузнецов А.Н., Даминов В.Д. Применение Винпотропила в восстановительном лечении больных, перенесших церебральный инсульт. *Инсульт.* 2007; 21: 52–56.



# Современные возможности терапии постинсультных когнитивных нарушений

*Когнитивные расстройства являются самым частым и серьезным осложнением инсульта. Современным возможностям медикаментозной терапии больных с постинсультными когнитивными нарушениями было посвящено выступление профессора кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Российского национального медицинского исследовательского университета им. Н.И. Пирогова, руководителя отдела когнитивных нарушений Федерального центра мозга и нейротехнологий, д.м.н. Анны Николаевны БОГОЛЕПОВОЙ.*

Цереброваскулярные заболевания, особенно инсульты, являются одной из ведущих причин инвалидизации неврологических больных. Только 8–10% инсультов завершаются восстановлением нарушенных функций в первые три недели. Не случайно инвалидизация вследствие инсульта занимает первое место среди всех причин первичной инвалидности. Одной из серьезных причин инвалидизации постинсультных больных являются нарушения когнитивных функций. До 83% выживших после инсульта имеют когнитивные нарушения (КН) по крайней мере в одном домене, 50% – в нескольких (более трех). У 71% пациентов с хорошим клиническим выздоровлением через три месяца сохраняются нарушения памяти, зрительно-конструктивных или исполнительных функций.

Отмечается высокая частота постинсультных деменций. Метаанализ исследований когнитивных нарушений показал, что у 10% больных деменция обнаруживается до первого инсульта, у одного из десяти она развивается вскоре после первого инсульта, более чем у 1/3 пациентов – после повторного инсульта<sup>1</sup>.

Этнические факторы, депрессия, пожилой возраст, преморбидный когнитивный статус, локализация инсульта и наличие предшествующих инсультов являются факторами риска постинсультного когнитивного снижения. Нейровизуализационные детерминанты постинсультного когнитивного снижения включают наличие инсульта в стратегически важной зоне, атрофии медиальной височной доли,

общий объем ткани головного мозга и объем очага. Кроме того, имеют место гиперинтенсивность белого вещества, микрокровоизлияния в мозг и расширенные периваскулярные пространства.

Постинсультный когнитивный дефицит (нарушение памяти, внимания, снижение речевой активности, аграмматизм) влечет за собой нарушения привычной деятельности в виде ограничения мобильности, сложности выполнения повседневных дел, зависимости от родственников. Возникают функциональные нарушения, меняется качество жизни больного из-за снижения социальной удовлетворенности, потери интереса к хобби, сужения круга интересов, утраты работоспособности и самостоятельности. Наряду с этими проявлениями могут присутствовать выраженные эмоциональные и поведенческие нарушения (смена настроения, тревожность, депрессия или эйфория, апатия, расторможенность), усугубляющие тяжесть когнитивного дефицита.

Когнитивные нарушения – независимый фактор риска развития инсульта. Установлено, что у больных с глобальным когнитивным снижением относительный риск инсульта составляет 1,19 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,12–1,27).

Наличие постинсультной деменции после статистической поправки на возраст, фибрилляции предсердий, заболевания периферических артерий, артериальная гипертензия приводят к увеличению относительного риска повторного инсульта в 1,84 раза. При этом у пациентов с первым инсультом

такой риск еще выше (2,16; 95% ДИ 1,51–3,10).

Патобиология нервно-сосудистой дисфункции при субъективных КН представлена уменьшением скорости мозгового кровотока, дисфункцией гематоэнцефалического барьера, трофической недостаточностью, иммунной дисрегуляцией, снижением клиренса. Как следствие – гипоксия, нарушение гомеостаза, дисфункция клеток и соответственно развитие КН. Главные направления лечения КН включают терапию основного заболевания, коррекцию факторов риска, оптимальную умственную и физическую активность, когнитивный тренинг, использование препаратов, направленных на стабилизацию или улучшение когнитивного дефицита.

С учетом выраженности и высокого риска прогрессирования когнитивных нарушений после инсульта целесообразным представляется использование препаратов с нейропротекторным действием. Одним из них является цитиколин (Церсил Канон), включенный в семь стандартов по лечению больных с цереброваскулярными заболеваниями, в том числе по лечению когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста. Церсил Канон (цитиколин) – надежный нейропротектор, который можно назначать с первого дня терапии инсульта или черепно-мозговой травмы (ЧМТ). В остром периоде инсульта Церсил Канон уменьшает объем поражения ткани головного мозга, улучшает холинергическую передачу, снижает выраженность неврологических симптомов, в том числе КН.

<sup>1</sup> Kalaria R.N., Akinyemi R., Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. Biochim. Biophys. Acta. 2016; 1862 (5): 915–925.



## XIX Междисциплинарная конференция с международным участием «Вейновские чтения»

Цересил Канон, содержащий японскую субстанцию, выпускается в ампулах и в виде раствора для приема внутрь. Новинкой является питьевой раствор с ароматом банана – стики 100 мг/мл № 10 по 10 мл. Цересил Канон назначают по одной ампуле (1000 мг) каждые 12 часов внутривенно капельно или внутримышечно с первых суток от начала ишемического инсульта или ЧМТ. Цересил Канон раствор для приема внутрь назначается перорально при остром ишемическом инсульте или ЧМТ в дозе 1000 мг (10 мл) каждые 12 часов с первых суток после постановки диагноза. Курс лечения – не менее шести недель.

Профессор А.Н. Боголепова представила результаты проведенного совместно с коллегами исследования эффективности и безопасности применения пероральной формы цитиколина (Цересил Канон) у пациентов с постинсультными КН<sup>2</sup>. В исследовании были включены 33 пациента с первичным инсультом, которые в течение 90 дней получали питьевой раствор препарата Цересил Канон в дозе 1000 мг/сут.

Дизайн исследования предусматривал три визита (первый – до лечения, второй – через две недели после лечения, третий – через три месяца после лечения). Во время первого визита осуществлялся скрининг пациентов с учетом критериев включения и исключения, проводились сбор жалоб и анамнеза, неврологический осмотр, оценка когнитивных и тревожно-депрессивных расстройств по соответствующим шкалам. Во время второго визита оценивалось наличие нежелательных явлений (НЯ), осуществлялась субъективная оценка пациентом эффективности терапии. Во время третьего визита анализировались наличие изменений в когнитивном статусе пациента и динамика тревожно-депрессивных рас-

стройств, проводилась субъективная оценка пациентом эффективности терапии, уточнялись НЯ. Во время всех визитов измерялись артериальное давление и частота сердечных сокращений. Результаты исследования продемонстрировали эффективность пероральной формы цитиколина (Цересил Канон) у пациентов с постинсультными КН. После терапии цитиколином (Цересил Канон) улучшение когнитивных функций зафиксировано у 84,8% больных, при этом отрицательной динамики на основании Монреальской шкалы когнитивных функций (MoCA) не выявлено. Полное восстановление когнитивных функций зарегистрировано у 39,4% пациентов. Количество больных с дементными расстройствами снизилось на 43% – до четырех человек. На фоне терапии цитиколином (Цересил Канон) увеличение баллов по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) отмечалось у 87,9% пациентов, у 12,1% больных когнитивные функции сохранились на прежнем уровне, без отрицательной динамики.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что цитиколин (Цересил Канон), выпускаемый в виде раствора для приема внутрь, характеризуется хорошей переносимостью, оказывает положительное влияние на когнитивные функции и эмоциональные нарушения у постинсультных пациентов. Широким спектром воздействия на когнитивные, психоэмоциональные и астенические расстройства обладает отечественный комбинированный препарат МексигВ 6, выпускаемый в таблетированной форме. В состав препарата МексигВ 6 входят этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) и пиридоксин. Перечень показаний к применению препарата МексигВ 6 весьма обширен и включает дисциркуляторную энцефалопатию,

синдром вегетативной дистонии, тревожные расстройства при невротических состояниях, абстинентный синдром, ишемическую болезнь сердца, состояние после острой интоксикации антипсихотическими средствами, астенические состояния, воздействие экстремальных (стрессорных) факторов. МексигВ 6 – уникальная синергичная комбинация антиоксиданта и витамина В<sub>6</sub>. Компоненты МексигВ 6 усиливают эффекты друг друга<sup>3,4</sup>. ЭМГПС улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) активирует обменные процессы, особенно при гипоксии, потенцирует анксиолитическое действие.

Компоненты МексигВ 6 эффективны в профилактике инсульта<sup>5</sup>. Установлено, что повышение уровня гомоцистеина на 5 мкмоль/л сопровождается увеличением риска заболевания мозговых артерий в 1,5 раза. ЭМГПС активирует каннабиоидные рецепторы и защищает нейроны от гомоцистеина. Пиридоксин обезвреживает гомоцистеин и снижает его уровень в крови и цереброспинальной жидкости.

По словам профессора А.Н. Боголеповой, МексигВ 6 также можно отнести к категории препаратов, необходимых и целесообразных для вторичной профилактики инсульта. При инсульте развиваются ишемически-гипоксический каскад, острый энергодефицит и окислительный стресс, требующие коррекции антиоксидантными препаратами<sup>6</sup>. По оценкам, у 47% пациентов наблюдается недостаточность пиридоксина. Применение МексигВ 6 повышает эффективность терапии ишемического инсульта, приостанавливает развитие гипоксического повреждения, окислительного стресса и положительно воздействует на когнитивные функции. \*

<sup>2</sup> Боголепова А.Н., Бурд С.Г., Лебедева А.В., Коваленко Е.А. Опыт применения цитиколина у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020; 12 (4): 43–48.

<sup>3</sup> Старчина Ю.А., Захаров В.В. Недемментные когнитивные нарушения: роль нейрометаболической терапии. Эффективная фармакотерапия. 2017; 31: 8–18.

<sup>4</sup> Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. Тройственный синергизм этилметилгидроксипиридина сукцината, магния и витамина В<sub>6</sub>: молекулярные механизмы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017; 9 (1): 42–49.

<sup>5</sup> Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г. и др. МексигВ 6 как результат фортификации этилметилгидроксипиридина сукцината магнием и пиридоксином: протеомные эффекты. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016; 8 (4): 38–44.

<sup>6</sup> Федин А.И., Тютюмова Е.А., Бадалян К.Р. и др. Ишемический каскад в остром периоде инсульта и способы его коррекции. Фарматека. 2017; 9.



# Цереброваскулярные расстройства и постковидный синдром

*Постковидный синдром продолжает оставаться актуальной проблемой современной клинической практики. Как известно, COVID-19 повышает риск развития и прогрессирования неврологических осложнений как в остром периоде, так и спустя длительное время после заражения. Своевременное выявление неврологических симптомов постковидного синдрома, применение патогенетически обоснованных терапевтических подходов и реабилитация пациентов, перенесших COVID-19, являются важными задачами, в решении которых должны принимать участие врачи различных специальностей. В рамках ежегодной конференции «Вейновские чтения» состоялась лекция д.м.н., профессора кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Гюзяли Рафкатовны ТАБЕЕВОЙ, посвященная проблеме цереброваскулярных расстройств у пациентов с постковидным синдромом.*

**Т**ермин «постковидный синдром» используется для описания осложнений, выходящих за рамки продолжительности первоначального заболевания после выздоровления от COVID-19. Постковидный синдром ассоциируется со стойкими физическими, соматическими и когнитивными последствиями перенесенной вирусной инфекции. Установлено, что инфекция COVID-19 может затрагивать центральную и периферическую нервную систему, что приводит к развитию неврологических нарушений различной степени выраженности. К наиболее распространенным признакам постковидного синдрома наряду с гипосмией, аносмией, снижением объема легких относят длительно персистирующие когнитивные нарушения по типу brain fog, когда доминирующими симптомами являются снижение концентрации внимания и повышенная утомляемость при умственной работе<sup>1</sup>.

В исследованиях последних лет установлено, что частота симптомов в остром периоде COVID-19 и постковидном периоде различна. Так, если нарушение остроты зрения и миалгии чаще регистрируются в острой фазе заболевания, то депрессия, нарушение терморегуляции, слабость, диарея, боль, тахикардия, когнитивные нарушения, головная боль, головокружение и шум в ушах – в постковидном<sup>2</sup>.

Неврологические осложнения новой коронавирусной инфекции можно условно разделить на неспецифические и специфические. Наиболее распространены неспецифические неврологические осложнения, такие как головная боль, головокружение, когнитивные нарушения, атаксия, нарушение сознания, агевзия, аномия, миалгии, слабость. Специфические неврологические осложнения COVID-19 отличаются разнообразием, хотя встречаются намного реже. К ним, в частности,

относятся ишемический и геморрагический инсульты, энцефалопатия, энцефалит, острый миелит, синдром Гийена – Барре, симметричная полинейропатия. Одними из распространенных специфических неврологических осложнений COVID-19 считаются цереброваскулярные заболевания. В ряде исследований показано, что острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) ассоциированы с более тяжелым течением коронавирусной инфекции, особенно у пациентов с факторами риска, цереброваскулярным заболеванием и сопутствующей соматической патологией. Последующие исследования не подтвердили прямой каузальной связи между цереброваскулярным заболеванием и COVID-19. Заболеваемость ишемическим инсультом при COVID-19 составляет 1,6–2,5%. Однако у пациентов на фоне вирусной инфекции частота факторов риска развития цереброваскулярных заболеваний выше<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Boaventura P., Macedo S., Ribeiro F., et al. Post-COVID-19 condition: where are we now? Life. (Basel). 2022; 12 (4): 517.

<sup>2</sup> Anaya J.M., Rojas M., Salinas M.L., et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. Autoimmun. Rev. 2021; 20 (11): 102947.

<sup>3</sup> Klok F.A., Kruijff M.J.H.A., van der Meer N.J.M., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb. Res. 2020; 191: 145–147.

XIX Междисциплинарная конференция с международным участием  
«Вейновские чтения»

Своевременная диагностика и лечение острого цереброваскулярного заболевания, осложняющего течение новой коронавирусной инфекции, играют важную роль в улучшении прогноза пациента. Ишемический инсульт больных коронавирусной инфекцией часто проявляется мультитерриториальным распределением, эмболическим паттерном и геморрагической трансформацией. Персистирующая головная боль и изменение уровня сознания, спутанность, ажитация в сочетании с высоким уровнем D-димеров могут указывать на цереброваскулярные осложнения у пациентов с COVID-19.

В исследованиях последних лет не выявлено специфических особенностей в отношении частоты и течения геморрагических инсультов при COVID-19. В литературе обсуждается значение дополнительных факторов, ассоциированных с COVID-19, в этиологии геморрагических инсультов, таких как эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, гипокоагуляция<sup>4</sup>.

Доказано негативное влияние новой коронавирусной инфекции на течение цереброваскулярного заболевания. Анализ сравнительного исследования клинических исходов у COVID-19-позитивных и неинфицированных пациентов с цереброваскулярными заболеваниями продемонстрировал, что наличие COVID-19 обуславливает повышение уровня общей смертности, увеличение периодов госпитализации и восстановления у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями<sup>4</sup>.

Опубликованы данные исследований по оценке цереброваскулярных и сердечно-сосудистых

рисков у пациентов в постковидном периоде. Показано, что новые случаи развития инсульта, транзиторной ишемической атаки, воспалительных заболеваний сердца, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности встречаются несколько чаще у пациентов с традиционными факторами риска после перенесенной новой коронавирусной инфекции<sup>5</sup>.

Особого внимания заслуживает анализ особенностей течения когнитивных нарушений в постковидном периоде. Исследователи отмечают закономерности, которые позволяют выявить признаки ухудшения течения цереброваскулярного заболевания у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. В постковидном периоде когнитивные симптомы стойко персистируют. 70% пациентов испытывают хотя бы один когнитивный симптом спустя два месяца, 78% – спустя три месяца после перенесенной инфекции COVID-19. Повышенный риск развития когнитивного дефицита сохраняется долгое время. При этом когнитивные симптомы могут возникать даже после относительно легкой степени заболевания. У лиц с легкой симптоматической инфекцией COVID-19 вероятность развития когнитивных нарушений в 18 раз выше, чем у людей с бессимптомным течением<sup>6</sup>.

Сегодня продолжают исследования механизмов развития цереброваскулярных осложнений COVID-19 в остром и постковидном периодах. По мнению ряда авторов, патофизиология таких осложнений обусловлена прежде всего прямой вирусной инфекцией тканей центральной и перифе-

рической нервной систем. Кроме того, пути формирования цереброваскулярных нарушений связаны с развитием гипоксии, гиперкоагуляции, поствирусного аутоиммунного ответа, эндотелиальной дисфункции у больных COVID-19<sup>7</sup>.

Безусловно, пациенты с неврологическими расстройствами, ассоциированными с COVID-19, нуждаются в комплексном лечении и профилактике цереброваскулярных осложнений. Эффективность лечения может быть достигнута за счет оптимально выбранной медикаментозной терапии. Комплексное восстановительное лечение пациентов, перенесших COVID-19, основанное на применении лекарственных препаратов с антигипоксическими и метаболическим действием, позволяет избежать многих отрицательных последствий инфекции.

В состав комбинированного препарата МексиВ 6 входят сильный антигипоксикант и антиоксидант этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) и метаболит витамина В<sub>6</sub>. Доказано, что ЭМГПС препятствует окислению при окислительном стрессе, нейтрализует потенциально негативное воздействие оксидантов, способствует обновлению и оздоровлению клеток организма. Витамин В<sub>6</sub> – катализатор обмена аминокислот и синтеза большинства нейромедиаторов нервной системы.

Таким образом, применение комбинированного препарата МексиВ 6 способствует снижению риска развития ишемического инсульта, улучшению когнитивных функций, повышению умственной и физической работоспособности. Препарат отличают хорошая переносимость и удобный

<sup>4</sup> Tsvigoulis G., Palaiodimou L., Katsanos A.H., et al. Neurological manifestations and implications of COVID-19 pandemic. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2020; 13: 1756286420932036.

<sup>5</sup> Wang W., Wang C.Y., Wang S.I., Wei J.C. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: a retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks. *EClinicalMedicine.* 2022; 53: 101619.

<sup>6</sup> Monje M., Iwasaki A. The neurobiology of long COVID. *Neuron.* 2022; 110 (21): 3484–3496.

<sup>7</sup> Akhter N., Ahmad S., Alzahrani F.A., et al. Impact of COVID-19 on the cerebrovascular system and the prevention of RBC lysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24 (19): 10267–10278.



режим дозирования (по одной таблетке три раза в сутки).

Кроме того, терапия у пациентов в постковидном периоде может быть основана на применении предшественника ацетилхолина – холина альфосцерата. Он является незаменимым веществом, практически не синтезирующимся в организме. Его дефицит стремительно развивается при избыточном потреблении в состоянии гипоксиишемии. Холина альфосцерат (Холитилин) оказывает дозозависимое стимулирующее действие в отношении выделения из пресинаптической щели нейромедиатора ацетилхолина, демонстрируя фармакологический эффект центрального холинотонического. Как донатор ацетилхолина препарат восстанавливает связи между нейронами, оказывает побуждающий эффект – повышает уровень сознания, стимулирует когнитивные функции.

Холитилин является препаратом выбора при нарушении деятельности мозга и характеризуется широкими показаниями к применению, в том числе при нарушении мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу, последствиях цереброваскулярной недостаточности или когнитивных нарушениях, в частности у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. В отечественном исследовании эффективности холина альфосцерата принимали участие пациенты с неврологическим дефицитом после ОНМК и транзиторной ишемической атаки. На фоне терапии холина альфосцератом отмечались выраженный регресс неврологического дефицита, достоверное уменьшение функционального ограничения повседневной деятельности, улучшение когнитивных функций<sup>8</sup>.

Особый интерес представляют результаты исследования эффек-

Применение комбинированного препарата МексиВ 6 способствует снижению риска развития ишемического инсульта, улучшению когнитивных функций, повышению умственной и физической работоспособности. Препараты отличаются хорошей переносимостью и удобным режимом дозирования (по одной таблетке три раза в сутки). Холитилин является препаратом выбора при нарушении деятельности мозга и характеризуется широкими показаниями к применению, в том числе при нарушении мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу, последствиях цереброваскулярной недостаточности или когнитивных нарушениях, в частности у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию

тивности и безопасности терапии астенических, когнитивных и тревожно-депрессивных нарушений у больных, перенесших COVID-19, с применением препаратов Холитилин и МексиВ 6. В исследовании принимали участие 100 пациентов, которые перенесли COVID-19, подтвержденный документацией о положительных ПЦР-тестах в момент заболевания. Критерием включения служило наличие жалоб на нарушения когнитивных функций и эмоциональные расстройства. Пациентов разделили на две группы. В одну группу вошли пациенты с преобладанием тревожно-депрессивных расстройств, получавшие МексиВ 6 в стандартной дозе по одной таблетке три раза в сутки, в другую – пациенты с когнитивными нарушениями, которым назначали холина альфосцерат (Холитилин) в режиме две капсулы утром и одна капсула в обед (три капсулы в сутки). Общая продолжительность наблюдения составила 60 дней<sup>9</sup>.

В ходе исследования у пациентов обеих групп имела место положительная динамика сни-

жения выраженности неврологических симптомов постковидного синдрома. На фоне терапии МексиВ 6 зафиксировано статистически значимое снижение всех симптомов астении, выраженности тревожно-депрессивных расстройств. У пациентов с когнитивной недостаточностью на фоне терапии Холитилином возрос общий балл по Монреальской шкале оценки когнитивных функций. Полный регресс когнитивной недостаточности зарегистрирован у 74% больных. На основании полученных данных исследователи сделали вывод, что МексиВ 6 и Холитилин могут быть препаратами выбора у пациентов, перенесших COVID-19, с астеническими нарушениями, тревожно-депрессивными расстройствами и нарушениями когнитивных функций.

Своевременное назначение оптимальной схемы терапии пациентам, перенесшим COVID-19, призвано снизить бремя постковидного синдрома, риск развития и прогрессирования цереброваскулярных нарушений, повысить качество жизни. \*

<sup>8</sup> Парфенов В.А., Захаров В.В., Громова Д.О. Лечение ишемического инсульта. Применение холина альфосцерата. Нервные болезни. 2013; 4.

<sup>9</sup> Боголепова А.Н., Осинская Н.А., Коваленко Е.А., Махнович Е.В. Возможные подходы к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021; 13 (4): 88–93.



**КАНОНФАРМА**  
ПРОДАКШН

# ВОСТРЕБОВАННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

реклама

## Холитилин®

Холина альфосцерат



ФОРМА ВЫПУСКА:

- Капсулы 400 мг №14, №28, №56

## Винпотропил®

Винпоцетин + пирацетам



ФОРМЫ ВЫПУСКА:

- Капсулы 5 мг + 400 мг № 30, 60  
- Таблетки 10 мг+800 мг № 30, 60

## Мексиг 6®

ЭМГПС + пиридоксин



ФОРМА ВЫПУСКА:

- Таблетки 125 мг+10 мг №30

## Цересил® Канон

Цитиколин



ФОРМЫ ВЫПУСКА:

- 125 мг/мл, 250 мг/мл 4 мл раствор  
для в/в и и/в введения №5  
- 100 мг/мл р-р для приема внутрь 10 мл №10

**ЗАО «Канонфарма продакшн»**  
г. Щелково, ул. Заречная, д. 105  
Т.: +7 (495) 797-99-54, +7 (495) 797-96-63

Препараты доступны в аптеках и на интернет-площадках

здравсити

apteka.ru

Ютека

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



canonpharma.ru



# Клинические маски диабетической полинейропатии

*Диабетическая полинейропатия (ДПН) представляет собой гетерогенную группу состояний и является одной из острейших медико-социальных проблем, поскольку существенно снижает качество жизни пациентов, приводит к глубокой инвалидизации и смерти. Особенности этиологии, патогенеза, диагностики и патогенетической терапии ДПН были посвящены выступления Евгения Робертовича БАРАНЦЕВИЧА, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой неврологии и мануальной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, и Эллы Юрьевны СОЛОВЬЕВОЙ, д.м.н., профессора, заведующей кафедрой неврологии ФДПО и НИЛ биомедицинских исследований в неврологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Особый акцент был сделан на эффективности и безопасности применения альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты (Берлитион®) у пациентов с ДПН.*

Как отметил профессор Е.Р. Баранцевич, сахарный диабет (СД) – хроническое прогрессирующее заболевание, опасное тяжелыми осложнениями. При СД страдают периферическая соматическая (анимальная) нервная система, периферическая вегетативная нервная система, а также центральная нервная система (ЦНС). По оценкам Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), в 2021 г. в мире насчитывалось 535 млн больных СД в возрасте 20–79 лет. Однако реальное количество больных СД значительно больше, поскольку в их число входят не только официально установленные 535 млн больных СД, но также почти 200 млн человек с недиагностированным диабетом и 300 млн человек со скрытым СД (предиабет).

По прогнозам, к 2045 г. численность пациентов с СД увеличится до 784 млн человек. Причины ожидаемого роста заболеваемости – старение населения, демографический кризис, эпидемия ожирения. Установлено, что у 67% больных СД 2-го типа показатели гликированного гемоглобина выше целевых (6%), и достижение целевого уровня не всегда возможно. Между тем превышение целевого показателя

гликированного гемоглобина на 1% у коморбидного пациента с диабетом сопровождается увеличением риска развития хронического болевого синдрома на 30–40%.

Сахарный диабет признан Всемирной организацией здравоохранения неинфекционной эпидемией, ассоциированной с грозными последствиями. Сахарный диабет является причиной слепоты у каждого пятого жителя, негравматической ампутации нижней конечности – у каждого седьмого, необходимости проведения гемодиализа – у каждого третьего, аортокоронарного шунтирования – у каждого четвертого больного диабетом.

Важной причиной поражения нервной ткани при СД является гипергликемия, которая приводит к неферментативному гликированию белков, окислительному стрессу и, как следствие, к эндотелиальной дисфункции. Именно нарушение утилизации глюкозы и накопление свободных радикалов считаются основными причинами диабетической нейропатии. У пациентов с СД на фоне диабетической полинейропатии (ДПН) отмечается субклиническое или клиническое поражение периферической нервной системы. Для постановки диагноза диабетиче-

ской нейропатии необходимо как минимум наличие одного симптома и одного изменения, выявленного в ходе электродиагностических исследований.

Чаще встречается дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия, дебют которой нередко отмечается в субклинической стадии в отсутствие симптомов. Данная форма ДПН может предшествовать появлению клинических симптомов СД. Частота развития хронической дистальной сенсомоторной полинейропатии возрастает с увеличением стажа диабета. При этой форме ДПН поражаются нервные волокна всех модальностей.

При инсулинозависимом диабете ДПН возникает через несколько лет от начала заболевания с вовлечением сенсорных и вегетативных волокон. При инсулинонезависимом СД диабетическая полинейропатия может быть первым симптомом заболевания с вовлечением сенсорных и двигательных волокон.

К симптомам ДПН относят покалывание, парестезии, жжение, гиперпатию, глубокую колющую боль, особенно в ногах и в ночное время, а также слабость, нарушение баланса, падения, что является следствием постуральных нарушений.





### III Научно-практическая конференция «Весенние неврологические чтения в Москве и Санкт-Петербурге»

При сенсомоторной ДПН страдает вибрационная, болевая, температурная чувствительность. отсутствуют или снижены сухожильные рефлексы, наблюдается дистальная слабость больших пальцев на ногах и пальцев на руках.

Трудно переоценить роль тщательного клинического обследования при диагностике ДПН. Тщательное клиническое обследование предполагает использование скрининг-тестов, в частности исследования тактильной чувствительности с помощью монофиламента, вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона, температурной чувствительности с помощью тестера термочувствительности кожи и др.

Целесообразно также применение различных шкал и опросников. Например, шкала неврологического дефицита в ногах (Neuropathy Impairment Score Lower Limb, NISLL) позволяет суммировать нарушения со стороны рефлексов и чувствительности справа/слева, оценить мышечную силу, в первую очередь в дистальных отделах пальцев стопы, и дать суммированный показатель.

Для проведения точной диагностики используются различные электрофизиологические методы. В последние годы все чаще применяется метод punch-биопсии кожи лодыжки с исследованием состояния тонких волокон в эпидермальном слое и дерме. Для этого после локальной анестезии берут образец кожи 3 мм. При развитии полинейропатии отмечается значимое уменьшение количества интраэпидермальных нервных волокон.

Клинические симптомы при ДПН с поражением толстых или тонких волокон могут отличаться. Для ДПН с преимущественным поражением толстых волокон характерны такие клинические признаки, как онемение, покалывание, ощущение надетого носка, сенситивная атаксия, снижение или отсутствие ахилловых рефлексов. У больных ДПН с поражением тонких волокон основным при-

знаком является нейропатическая боль в виде жжения или покалывания, стреляющей боли. Боль может быть первым и единственным симптомом заболевания. По оценкам, 20% пациентов с поражением периферической асимметричной нервной системы страдают болевой нейропатией.

К более редким формам болевой ДПН относится синдром Брунса – Гарланда – асимметричная проксимальная нейропатия (диабетическая радикулоплексопатия) с поражением пояснично-крестцового сплетения. Для нее типично острое или подострое начало в виде интенсивной боли в пояснице и передней поверхности бедра, усиливающейся в ночное время. Через несколько дней или недель после возникновения интенсивного болевого синдрома на передней поверхности бедра или в поясничной области развиваются слабость и атрофия передних мышц бедра и тазового пояса вплоть до утраты способности к самостоятельному передвижению. При этом сенсорные расстройства минимальны. В течение года болевой синдром обычно регрессирует, но восстановление мышечной силы занимает более длительный период времени.

В клинической практике компрессионно-ишемические нейропатии – частая причина обращения к врачу. Прежде всего речь идет о фокальной диабетической нейропатии, представленной нейропатией срединного нерва на уровне запястного канала или нейропатией локтевого нерва на уровне кубитального канала. Синдром запястного канала проявляется онемением или покалыванием в руках, а также потерей силы или ощущением слабости в руках. Нередко данные мононейропатии протекают бессимптомно и могут сочетаться с классической дистальной симметричной ДПН, что затрудняет диагностику.

Ишемией периферических нервов обусловлена мультифокальная диабетическая нейропатия, харак-

теризующаяся острым началом. Острое развитие множественной нейропатии у больных СД требует исключения системного васкулита. Спонтанное восстановление наблюдается в течение шести месяцев.

Краниальная нейропатия – относительно редкая патология, которая в основном встречается у лиц старческого возраста и пациентов с большой длительностью СД. Она может проявляться внезапным развитием одностороннего пареза глазодвигательного, бокового, отводящего или лицевого нерва. У пациентов с СД часто отмечается парез лицевого нерва. При диагностике заболевания следует учитывать и другие возможные факторы возникновения неврита лицевого нерва (переохлаждение, рассеянный склероз и др.).

ДПН считается одним из основных факторов риска и патоморфологических причин развития язвенных дефектов стоп. Среди больных диабетом распространенность язв стоп составляет 4–10%. Именно язвы стоп в 85% случаев предшествуют ампутации нижних конечностей. Установлено, что от 40 до 70% всех негравматических ампутаций приходится на больных СД. Поэтому всем пациентам с СД рекомендован ежегодный осмотр стоп для выявления факторов риска развития синдрома диабетической стопы.

У пациентов с моторной нейропатией возникающая специфическая деформация стопы с молоткообразной деформацией пальцев сопровождается развитием язвенных дефектов стоп и диабетической остеоартропатией.

У большинства пациентов с синдромом диабетической стопы наблюдаются умеренные когнитивные нарушения и онихомикоз, требующие коррекции. Профессор Е.Р. Баранцевич продемонстрировал на клинических примерах необходимость лечения онихомикоза у пациентов с диабетической стопой для профилактики ее прогрессирования.



### III Научно-практическая конференция «Весенние неврологические чтения в Москве и Санкт-Петербурге»

Кардиальная нейропатия, наблюдаемая у 40% больных СД, повышает в пять раз риск летального исхода. У пациентов с кардиальной нейропатией имеют место тахикардия в покое (100–120 ударов в минуту), ригидный ритм, нарушение толерантности к физическим нагрузкам, ортостатическая гипотензия, гипертензия в положении лежа, аритмия, дисфункция левого желудочка.

Выделяют гастроинтестинальную и урогенитальный варианты диабетической автономной нейропатии (ДАН).

Клинические проявления гастроинтестинальной ДАН обусловлены поражением вагусного нерва и тормозящим влиянием гипергликемии на кардиальный водитель ритма желудка. Они включают легкие и тяжелые нарушения моторики вплоть до диабетического гастропареза.

Урогенитальная ДАН выражается нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, ретроградной эякуляцией и эректильной дисфункцией.

У больных ДАН могут наблюдаться нарушение функции потовых желез и дисфункция зрачка.

Сниженное потоотделение на поверхности конечностей и туловища при ДАН считается результатом поражения эфферентных судомоторных симпатических аппаратов. Диабетические ангиодрозы нижних конечностей иногда сочетаются с компенсаторным гипергидрозом верхних конечностей. Свообразным феноменом у диабетиков является профузное потоотделение в области головы, шеи, лица после приема пищи (особенно сыра и шоколада).

Нарушение автономной иннервации зрачка ассоциируется с за-

медлением адаптации в темноте, уменьшением диаметра зрачка, снижением или исчезновением его спонтанных осцилляций, поражением симпатических путей.

К основным методам терапии диабетической нейропатии относят этиологическое лечение (контроль уровня глюкозы), коррекцию факторов риска, симптоматическую и патогенетическую терапию. Хороший контроль СД приоритетен для профилактики развития ДПН, однако ее лечение должно быть основано и на использовании препаратов, действующих на патогенетические механизмы формирования патологии нервных клеток<sup>1</sup>.

Среди средств патогенетической терапии наиболее востребована тиоктовая, или альфа-липоевая, кислота (АЛК).

Тиоктовая кислота – естественный эндогенный антиоксидант организма человека впервые была выделена в 1948 г. Тиоктовая кислота оказывает:

- прямое влияние на метаболизм глюкозы и липидов (посредством активации транспортеров глюкозы 1-го и 4-го типов в инсулинозависимых тканях, фосфорилирования тирозиновых остатков инсулиновых рецепторов);
- антиоксидантное действие (элиминация и снижение продукции свободных радикалов, регенерация эндогенных антиоксидантов – глутатиона, витаминов В и С);
- метаболический эффект (кофермент комплексов окислительного декарбоксилирования пировиноградной и альфа-кетокислот, активация пируватдегидрогеназы и подавление пируваткарбоксилазы, участие в энергообразовании);

- влияние на эндотелиальную дисфункцию (ингибирование экспрессии молекул межклеточной адгезии, сосудистого эндотелия, адгезии моноцитов к эндотелиоцитам интимы, блокирование активации и поступления в ядро клеток эндотелия транскрипционного ядерного фактора каппа В);

- противовоспалительное действие (снижение уровня интерлейкинов 6 и 17, пролиферация Т-клеток и подавление активности естественных киллеров).

В исследовании оценивали эффективность терапии АЛК в течение четырех месяцев у 20 больных СД 2-го типа с манифестной ДПН. Пациенты были разделены на две группы – группу с хорошим контролем гликемии (HbA1c < 7%) и группу с плохим контролем гликемии (HbA1c ≥ 7%)<sup>2</sup>. АЛК продемонстрировала эффективность в обеих группах. Показана целесообразность назначения АЛК больным с недостаточной или плохой компенсацией СД.

Ретроспективный анализ четырехлетнего рандомизированного плацебо-контролируемого исследования NATAN I с участием 460 больных СД с легкой и умеренной полинейропатией продемонстрировал, что использование АЛК 600 мг/сут наиболее эффективно у пациентов с большей длительностью диабета и полинейропатии, а также с уровнем HbA1c ≥ 7%<sup>3</sup>.

Высокая эффективность АЛК (тиоктовой кислоты) подтверждена в целом ряде рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований: ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, SYDNEY I, SYDNEY II, DEKAN, NATHAN I и NATHAN II. Эти исследования показали, что приме-

<sup>1</sup> Строчков И.А. Эффективность альфа-липоевой кислоты при диабетической полинейропатии. Эндокринология. Новости, мнения, обучение. 2013; 3: 33–38.

<sup>2</sup> Ibrahimspasic K. Alpha lipoic acid and glycaemic control in diabetic neuropathies at type 2 diabetes treatment. Med. Arch. 2013; 67 (1): 7–9.

<sup>3</sup> Ziegler D., Low P.A., Freeman R., et al. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with α-lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial. J. Diabetes Complications. 2016; 30 (2): 350–356.



### III Научно-практическая конференция «Весенние неврологические чтения в Москве и Санкт-Петербурге»

нение АЛК (тиоктовая кислота) оказывает благоприятное влияние на нервные волокна, способствует уменьшению проявлений ДПН, снижению уровня глюкозы в крови и инсулинорезистентности, повышению синтеза гликогена. На фоне применения АЛК удается достигать долговременного улучшения функций нервов, особенно в нижних конечностях. Кроме того, АЛК безопасна и хорошо переносится пациентами.

По данным профессора Е.Р. Баранцевича, доза АЛК 600 мг один раз в сутки оценивается как наиболее оптимальная.

Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота может применяться для купирования нейропатической боли. Возможность АЛК уменьшать болевой синдром подтверждена результатами нескольких исследований<sup>4-7</sup>.

Тиоктовая кислота включена в европейские рекомендации по лечению ДПН, в частности в рекомендации Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD). Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота – единственное патогенетическое средство для лечения ДПН с доказанной в девяти рандомизированных клинических исследованиях эффективностью (А)<sup>8</sup>.

Одним из востребованных препаратов тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты является Берлитион® в форме таблеток и раствора для инъекций, который производится в Германии в соответствии со стандартами GMP.

Высокая эффективность альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты подтверждена в ряде рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований: ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, SYDNEY I, SYDNEY II, DEKAN, NATHAN I и NATHAN II. Показано, что АЛК оказывает благоприятное влияние на нервные волокна, способствует уменьшению проявлений ДПН, снижению уровня глюкозы в крови и инсулинорезистентности, повышению синтеза гликогена. На фоне применения АЛК удается достигать долговременного улучшения функций нервов, особенно в нижних конечностях. Кроме того, АЛК безопасна и хорошо переносится пациентами

Применение препарата 600 мг/сут перорально в течение четырех лет предупреждает прогрессирование ДПН и развитие синдрома диабетической стопы<sup>9</sup>. После 74 дней терапии Берлитионом улучшаются биохимические показатели крови (глюкоза, гликированный гемоглобин, общий холестерин у пациентов с ДПН на фоне СД)<sup>10</sup>.

Рекомендуемая схема лечения Берлитионом: внутривенное капельное введение раствора в дозе 600 мг/сут в течение двух-трех недель с последующим приемом 600 мг один раз в сутки утром перорально (2–4 месяца).

Завершая выступление, профессор Е.Р. Баранцевич констатировал, что, по единодушному мнению исследователей, Берлитион® эффективен у пациентов с диабетической полинейропатией.

В продолжение темы профессор Э.Ю. Соловьева подчеркнула, что СД – сложное заболевание, которое следует рассматривать в рамках коморбидной патологии, требующей междисциплинарного подхода. Коморбидность – сосуществование у одного пациента двух или более заболеваний, синдромов или расстройств, связанных между собой едиными причинно-патогенетическими механизмами. Органами-мишенями при СД являются сердце, почки, сосуды головного мозга и сетчатки.

У пациентов с СД гипергликемия рассматривается как основной патогенетический фактор поражения нервной системы. При СД поражаются центральная и периферическая нервные системы. Самыми распространенными формами нарушений нервной

<sup>4</sup> Mijnhout G.S., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J. Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes? *Neth. J. Med.* 2010; 68 (4): 158–1562.

<sup>5</sup> Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., et al. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Endocrinol.* 2012; 2012: 456279.

<sup>6</sup> Lee W.Y., Orestes P., Latham J., et al. Molecular mechanisms of lipoic acid modulation of T-type calcium channels in pain pathway. *J. Neurosci.* 2009; 29 (30): 9500–3509.

<sup>7</sup> Строков И.А., Фокина А.С. Альфа-липоевая кислота – основное фармакологическое лечение диабетической полинейропатии в стационаре и поликлинике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 117 (3): 50–55.

<sup>8</sup> Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J., et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010; 33 (10): 2285–2293.

<sup>9</sup> Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care.* 2011; 34 (9): 2054–2060.

<sup>10</sup> Головачева В.А., Парфенова В.А. Диабетическая невропатия: оптимальная фармакотерапия и междисциплинарный подход. *Эффективная фармакотерапия.* 2017; 38: 42–49.



### III Научно-практическая конференция «Весенние неврологические чтения в Москве и Санкт-Петербурге»

системы при СД считаются поражения периферической нервной системы: ДПН, диабетическая мононейропатия, автономная (вегетативная) нейропатия.

Диабетическая нейропатия – наиболее распространенное хроническое осложнение СД, представляющее собой гетерогенную группу состояний, поражающих различные части нервной системы и представленных различными клиническими симптомами. Показатели распространенности ДПН в России варьируются от 0,1 до 67,2% при СД 1-го типа и до 42,4% при СД 2-го типа. Результаты широкомасштабных эпидемиологических исследований свидетельствуют о более высокой распространенности ДПН – 50–70%<sup>11</sup>.

Рассматривают несколько причин развития ДПН – метаболическую, сосудистую, наследственную, дизиммунную. Морфогенез метаболического повреждения при ДПН осуществляется за счет определенных процессов: неферментативного гликозилирования белков, ферментативного гликозилирования с накоплением в клетках и межклеточном веществе полисахаридов, протеогликанов, гликопротеидов, возникновения внутриклеточной гиперосмолярности путем образования сорбитола и фруктозы, повреждения свободными радикалами – развития окислительного стресса. В сосудах возникает ангиопатия, а вслед за этим происходят гликозилирование белков нейронов, миелиновых оболочек, повреждение шванновских клеток из-за гиперосмолярности. Это приводит к истончению и склерозу эпиневрия, демиелинизации, отеку и дистрофии нервных волокон. Метаболические изменения при диабете, обусловленные снижением фактора роста нервов,

способствуют подавлению регенераторного потенциала аксонов и прогрессированию аксональной дегенерации и сегментарной демиелинизации<sup>12</sup>.

В настоящее время ДПН на основании клинических признаков, течения и патогенеза классифицируют на генерализованные нейропатии и атипичные формы – мононейропатии (множественный мононеврит) и радикулопатии (полирадикулопатии). В зависимости от формы и течения заболевания выделяют клинические варианты ДПН. Так, при асимметричной форме поражения периферических нервов и остром течении чаще встречаются варианты краниальной, изолированной периферической нейропатии, радикулоплексопатии. Хроническое течение ДПН с асимметричным повреждением характеризуется развитием пояснично-крестцовой радикулопатии, множественных мононейропатий, туннельных нейропатий.

При симметричной форме ДПН течение заболевания может носить острый и хронический характер. Острое течение свойственно транзиторной гипергликемической и острой сенсорной полинейропатии. Дистальная сенсомоторная полинейропатия, вегетативная полинейропатия отличаются хроническим течением.

Разнообразные клинические маски ДПН не позволяют своевременно поставить правильный диагноз и назначить лечение. К распространенным клиническим маскам ДПН относят болевые синдромы любой этиологии, неврит лицевого нерва, корешковый синдром, заболевания сердца, легких, мочеполовой системы, зрительные нарушения, нарушения потоотделения. Только после выявления у пациента с таки-

ми симптомами гипергликемии и постановки диагноза СД можно определить наличие ДПН.

В клинической практике у пациентов с СД нередко выявляют хроническую дистальную сенсомоторную полинейропатию. В большинстве случаев заболевание связано с преимущественным поражением толстых нервных волокон. При этом наблюдаются онемение, покалывание, ощущение надетого носка, сенситивная атаксия, снижение или отсутствие ахилловых рефлексов. В отдельных случаях отмечается слабость в мышцах-разгибателях стоп. У больных с преимущественным поражением тонких нервных волокон основным клиническим симптомом является нейропатическая боль в виде жжения, покалывания, прострелов. Болевая ДПН наблюдается не менее чем у 25% пациентов. Важно, что боль может быть первым симптомом ДПН и манифестировать задолго до развития клинических признаков диабета<sup>13</sup>.

Иногда наличие у пациентов болевого синдрома вводит в заблуждение. В частности, при асимметричной проксимальной нейропатии (синдром Брунса – Гарланда) поражается пояснично-крестцовое сплетение. Острое или подострое начало характеризуется интенсивной нейропатической болью в пояснице, передней поверхности бедра, усиливающейся в ночное время. В пораженной конечности развиваются мышечная слабость и атрофия с выпадением коленных и ахилловых рефлексов. В подобной ситуации часто диагностируют корешковый синдром, поскольку определяются асимметричное повреждение, выпадение рефлексов и болевой синдром. Чувствительные нарушения не-

<sup>11</sup> Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L., et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40 (1): 136–154.

<sup>12</sup> Нестерова М.В., Галкин В.В. Эффективность препаратов тиоктовой кислоты в лечении диабетической полинейропатии. *Медицинский совет*. 2015; 5: 94–99.

<sup>13</sup> Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S., et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 138: 271–281.



### III Научно-практическая конференция «Весенние неврологические чтения в Москве и Санкт-Петербурге»

постоянны. При двустороннем поражении корешков и сплетений возникает диабетическая параплегия. Наряду с болевыми формами встречаются безболевые формы асимметричной проксимальной нейропатии.

В свою очередь фокальная диабетическая нейропатия может проявляться туннельными нейропатиями. Наиболее известны нейропатии срединного нерва на уровне запястного канала, нейропатия локтевого нерва на уровне кубитального канала. Частота развития синдрома запястного канала возрастает по мере увеличения продолжительности СД: 28% случаев в дебюте заболевания, 62,5% – через 14 лет от начала СД. Мононейропатии нередко протекают бессимптомно, а также сочетаются с классической дистальной симметричной ДПН, что затрудняет своевременную диагностику. Часто фокальные нейропатии верхних конечностей предшествуют развитию генерализованной ДПН и могут быть первыми симптомами СД.

Мультифокальная диабетическая нейропатия характеризуется острым началом, болевым синдромом и связана с ишемией периферических нервов. Следует отметить, что острое развитие множественной мононейропатии у пациента с СД требует исключения системного васкулита. Если у больного отмечаются рецидивирующие мононейропатии с хорошим спонтанным восстановлением, требуется исключение наследственной нейропатии<sup>14</sup>.

Краниальная нейропатия – относительно редкая патология, встречается в основном у лиц старческого возраста и пациентов с большой длительностью заболевания. При краниальной нейропатии внезапно развивается односторонний парез III, IV, VI или VII черепно-

мозгового нерва. Среди факторов, влияющих на возникновение неврита лицевого нерва, – переохлаждение, рассеянный склероз, различная демиелинизирующая органическая патология, заболевания лор-органов, инфекционные заболевания, атеросклероз и др.

Одним из трудно диагностируемых осложнений СД считается диабетическая автономная нейропатия. При этом заболевании полисиндромность проявлений заставляет больного обращаться к врачам различных специальностей. По данным разных авторов, распространенность диабетической автономной нейропатии составляет 10–100%. Такой диапазон связан с многообразием клинических признаков и недостаточной разработкой методов диагностики. При этом 60% пациентов с СД с длительностью заболевания свыше пяти лет имеют признаки автономной нейропатии. При СД 1-го типа признаки вегетативных нарушений могут встречаться более чем в 25% случаев в момент установления диагноза. По преобладанию симптомов выделяют кардиоваскулярную, гастроинтестинальную, урогенитальную и другие формы диабетической автономной нейропатии<sup>15</sup>.

Наиболее опасной и сложной, вместе с тем самой изученной является сердечно-сосудистая форма диабетической автономной нейропатии. Она характеризуется следующими симптомами: тахикардия покоя, фиксированный ригидный сердечный ритм (синдром денервации сердца), аритмии, ортостатическая гипотония, безболевой инфаркт миокарда, безболевая ишемия, изменение электрокардиограммы (в частности, удлинение интервала QT, подъем сегмента ST, инверсия положительного зубца T), дисфунк-

ция левого желудочка, кардиореспираторная остановка. Кроме того, на фоне сердечно-сосудистой формы диабетической автономной нейропатии у пациента с СД может наступить внезапная смерть<sup>16</sup>.

К типичным клиническим сердечно-сосудистым вегетативным симптомам (ССВС) относят ортостатическую гипотензию, которую измеряют при переходе из положения лежа в положение сидя и стоя. Ортостатические обмороки и липотимические состояния отличаются от обмороков иного происхождения наличием гипотонии и ангидроза, фиксированного сердечного ритма. К типичным клиническим ССВС также можно отнести артериальную гипертензию в положении лежа: у пациентов при длительном лежании днем или во время ночного сна отмечаются выраженные подъемы уровня артериального давления, которые связывают с денервационной гиперчувствительностью адренорецепторов гладких мышц сосудов сердца. Кроме того, характерными ССВС являются тахикардия в покое, или фиксированный пульс (90–100 уд/мин) и нарушения дыхательной системы («кардиореспираторные аресты»).

Для выявления сердечно-сосудистой автономной вегетативной нейропатии используют неинвазивные сердечно-сосудистые тесты, такие как тест Вальсальвы, исследование реакции сердечного ритма на глубокое дыхание и изменение положения тела, ортостатическая проба, проба с изометрической нагрузкой.

Наиболее сложными для диагностики считаются клинические проявления гастроинтестинальной формы диабетической автономной нейропатии. Это связано с нарушением парасимпатической иннервации, которая влияет на карди-

<sup>14</sup> Horinouchi S., Deguchi T., Arimura K., et al. Median neuropathy at the wrist as an early manifestation of diabetic neuropathy. *J. Diabetes Investig.* 2014; 5 (6): 709–713.

<sup>15</sup> Питерс-Хармел Э., Магур Р. Сахарный диабет / Пер. с англ. М.: Практика, 2008.

<sup>16</sup> Котов С.В., Рудакова И.Г. Диабетическая полинейропатия: от патогенеза к лечению и профилактике. *Альманах клинической медицины.* 2016; 44 (3): 7–12.



### III Научно-практическая конференция «Весенние неврологические чтения в Москве и Санкт-Петербурге»

альный водитель ритма желудка. При этом встречаются нарушения различной степени выраженности: тошнота и рвота, рефлюкс-эзофагит, нарушение моторики желудка, изменение частоты стула, снижение аппетита и др. Легкие и тяжелые нарушения моторики могут быть обусловлены гастроинтестинальными повреждениями при хронической язвенной болезни, в хроническом гастрите, поэтому выявление гастроинтестинальной формы диабетической автономной нейропатии может быть затруднено.

Накопленные данные позволяют выделить особенности гастроинтестинальной формы автономной нейропатии при СД. Желудочно-кишечный тракт при СД поражается на всем протяжении, однако клинические проявления часто носят мозаичный характер. Типичные нарушения со стороны верхних отделов – вкусовая гиперсаливация, дискинезия пищевода, глубокие нарушения эвакуаторной функции желудка (ускоренная эвакуация, гастропарез), функциональная гипоацидность, гастроэзофагеальный рефлюкс, проявляющийся изжогой, дисфагией, рефлюкс-эзофагит, кандидозный эзофагит. Выраженные нарушения эвакуации пищи из желудка обнаруживаются у 25–55% больных СД 1-го типа и 30% пациентов с СД 2-го типа.

При нарушенной эвакуаторной функции желудка пациенты предъявляют жалобы на частые гипогликемические состояния после приема пищи, сопровождающиеся постоянным чувством голода, выраженной слабостью, дрожью в теле, потоотделением, сухостью во рту, иногда жаждой, ноющими болями в области голени, онемением ступней и голени и др. Эти симптомы приводят к расстройству аппетита, изменению времени наступления действия инсулина, поступлению пищи в тонкую кишку, нарушению фармакокине-

тики таблетированных гипогликемических препаратов.

Наиболее распространенными симптомами урогенитальной формы диабетической нейропатии являются нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, ретроградная эякуляция, эректильная дисфункция. При нейрогенной дисфункции мочевого пузыря больные не ощущают его наполнения. Сначала происходит уменьшение частоты мочеиспускания, что приводит к парадоксальной ишурии с императивными позывами, далее – неполное опорожнение мочевого пузыря и острая задержка мочи. Остаточная моча служит средой для размножения бактерий. Поступление такой мочи вверх по мочеточнику приводит к развитию тяжелой почечной инфекции.

При диабетической автономной нейропатии может развиваться судомоторная дисфункция, связанная с нарушением функции потовых желез. Сниженное потоотделение на конечностях и туловище при диабетической автономной нейропатии – результат поражения эфферентных судомоторных симпатических аппаратов. Локализация нарушений зависит от топики поражения симпатических потоотделительных нервов и вегетативных узлов. Чаше пониженное симметричное потоотделение наблюдается в области нижних конечностей. Диабетические ангидрозы нижних конечностей могут сочетаться с компенсаторным гипергидрозом верхних конечностей, верхней половины туловища и головы. Своеобразным феноменом, наблюдающимся у диабетиков, является профузное потоотделение в области головы, лица и шеи после приема пищи, главным образом сыра и шоколада<sup>17</sup>.

Кроме того, у пациентов с диабетической автономной нейропатией не исключены нарушения автономной иннервации мышц зрачка

и, как следствие, замедление адаптации в темноте, уменьшение диаметра зрачка, снижение или исчезновение спонтанных осцилляций. Поражение симпатических путей становится причиной дисфункции дилатора зрачка, а вовлечение парасимпатических волокон – дисфункции сфинктера зрачка.

Поздним, но очень опасным проявлением вегетативной нейропатии считается бессимптомная гипогликемия. Она встречается преимущественно у больных СД 1-го типа и пациентов с СД 2-го типа, получающих инсулин. При вегетативной нейропатии ослабевает секреция контринсулярного гормона адреналина мозговым веществом надпочечников. В результате отсутствуют симптомы надвигающейся гипогликемии (слабость, потливость, сердцебиение, тремор, чувство голода, раздражительность). Нейрогликопенические симптомы гипогликемии (нарушение зрения, спутанность сознания, оглушенность, амнезия, судороги, кома) развиваются неожиданно при уровне глюкозы ниже 2,4 ммоль/л. Таким образом, в реальной практике необходимо своевременно определять ДПН, симптомы которой могут маскироваться под болевой и корешковый синдромы, патологии сердца, мочевыделительной системы, глазного аппарата, и сопоставлять их с развитием и прогрессированием СД.

К настоящему моменту разработан алгоритм диагностики нейропатии, основанный на четырех критериях: симптомы нейропатии, данные неврологического обследования, результаты автономных моторных (сенсорных) функциональных подтверждающих тестов, данные нейромиографии. Этапы диагностического поиска складываются из формирования детального неврологического статуса пациента и электрофизиологических методов обследования.

<sup>17</sup> Строчков И.А., Аметов С.А., Козлова Н.А., Галеев И.В. Клиника диабетической нейропатии. РМЖ. 1996; 6 (12): 787–801.



### III Научно-практическая конференция «Весенние неврологические чтения в Москве и Санкт-Петербурге»

При ведении пациентов с ДПН необходимо прежде всего соблюдать принцип перманентной профилактической терапии. Кроме того, пациенты с ДПН должны получать этиотропную терапию, направленную на оптимизацию контроля глюкозы, симптоматическое и патогенетическое лечение. При этом назначение патогенетической терапии лежит в зоне ответственности врачей разных специальностей – терапевта, эндокринолога и невролога.

Можно ли повлиять на ДПН, воздействуя на гипергликемию? При СД 1-го типа достижение близкого к нормальному уровню гликемии снижает риск развития микроангиопатии и нейропатии, но не может полностью исключить ее возникновение или уменьшить симптомы. При СД 2-го типа достижение нормогликемии практически не влияет на профилактику или торможение прогрессирования ДПН.

Таким образом, даже современные возможности контроля СД не предотвращают риска развития и прогрессирования ДПН. Безусловно, пациентам с СД необходимо контролировать факторы риска, оптимизировать контроль гликемии, модифицировать образ жизни, оценивать коморбидность и потенциал лекарственного взаимодействия. При этом важным компонентом в структуре лечения и профилактики ДПН является патогенетическая терапия с использованием АЛК и бенфотиамин.

Как известно, окислительный стресс развивается при активации полиолового пути утилизации глюкозы и неферментативного гликозилирования. Конечные продукты гликолиза запускают процессы окислительного стресса, что приводит к органическому и структурному повреждению

нервов, клеточных элементов, а впоследствии органов и тканей. АЛК – мощный биологический антиоксидант, что определяет возможность ее терапевтического использования. АЛК восстанавливает окисленные формы других антиоксидантов, таких как глутатион, витамин С и Е, является кофактором в ферментных комплексах. Доказано, что АЛК обладает нейротропным и нейропротекторным эффектами. По данным исследований, АЛК уменьшает перекисное окисление липидов в периферических нервах и улучшает эндоневральный кровоток, увеличивает скорость проведения нервных импульсов. АЛК также стимулирует рост новых нервных волокон, аксонов и их разветвлений, способствует восстановлению нервной проводимости<sup>18</sup>.

Доказанные антиоксидантные свойства АЛК обусловили ее включение в рекомендации по лечению больных с СД, при различных интоксикациях, поражениях периферической нервной системы. В частности, АЛК введена в клинические рекомендации Международной диабетической федерации по профилактике диабетической стопы (2017).

Эксперты Российского межрегионального общества по изучению боли в клинических рекомендациях по диагностике и лечению нейропатической боли отмечают необходимость добавления АЛК к схеме терапии<sup>19</sup>.

Результаты исследований подтверждают эффективность длительного использования АЛК при ДПН. Так, использование АЛК при легкой и умеренной форме ДПН в течение четырех лет способствует клинически значимому улучшению состояния пациентов и пре-

дотвращает прогрессирование невропатических нарушений. АЛК хорошо переносится пациентами. Установлено, что АЛК в дозе 600 мг/сут оказывает значимый положительный эффект на выраженность симптомов ДПН у пациентов с СД. Продемонстрирована эффективность длительного назначения АЛК<sup>20</sup>.

Сегодня на российском фармацевтическом рынке представлен препарат Берлитион®, содержащий АЛК. Препарат Берлитион® широко используется в клинической практике и зарекомендовал себя как мощное антиоксидантное и метаболическое средство для лечения ДПН. Препарат выпускается в трех формах: концентрат для приготовления раствора для инфузий – ампулы по 300 и 600 мг и таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг. Исходя из опыта клинических исследований, рекомендуется следующая схема терапии ДПН: инфузии внутривенно капельно – доза 600 мг/сут в течение 2–4 недель с переходом на использование таблетированной формы в дозе 600 мг/сут в течение трех-четырех месяцев<sup>21, 22</sup>.

Тактика ведения пациентов с СД и неврологическими осложнениями прежде всего заключается в своевременной дифференциальной диагностике ДПН и назначении оптимальной схемы терапии. Основным принципом лечения ДПН является назначение базовой патогенетической терапии. Включение в состав патогенетической терапии препаратов с антиоксидантной активностью определяет эффективность комплексного лечения ДПН. АЛК – эффективное средство для лечения ДПН с высоким профилем безопасности. \*

<sup>18</sup> Salehi B., Berkay Yılmaz Y., Antika G., et al. Insights on the use of α-lipoic acid for therapeutic purposes. *Biomolecules*. 2019; 9 (8): 356.

<sup>19</sup> Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. М., 2018.

<sup>20</sup> Çakici N., Fakkal T.M., van Neck J.W., et al. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet. Med.* 2016; 33 (11): 1466–1476.

<sup>21</sup> Инструкция по применению препаратов Берлитион 300 П № 011433/01-220422, Берлитион 300 П № 011434/01-180222, Берлитион 600 ЛП 001615-180322.

<sup>22</sup> Недосугова Л.В. Диабетическая полинейропатия и окислительный стресс. Учебное пособие. М., 2015.



# Боли в спине. Проблема хронизации боли. Взгляд анестезиолога

*Лечение пациентов с болью в спине требует индивидуального подхода и направлено на быстрое и безопасное купирование болевого синдрома. Рациональный алгоритм ведения таких больных с позиции анестезиолога представила к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Елена Юрьевна ХАЛИКОВА.*

**Б**оль в спине – одна из самых распространенных медицинских проблем в мире и один из самых частых поводов обращения за медицинской помощью.

Нередко острая боль трансформируется в хроническую. Одним из видов хронической боли является хронический послеоперационный болевой синдром (ХПБС). К факторам риска ХПБС относятся наличие боли до операции, молодой возраст, женский пол, травматичный хирургический доступ (повреждение значительного количества нервных волокон), неадекватную анестезию во время оперативного вмешательства, а также некорректное обезболивание в раннем послеоперационном периоде.

Лекарственная терапия острой боли предусматривает применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). При неэффективности НПВП назначают ненаркотические анальгетики или трамадол при интенсивном болевом синдроме. При выраженном мышечном напряжении показаны миорелаксанты, при невропатическом характере боли – противоэпилептические

средства (прегабалин, габапентин). Кроме того, традиционно используют венотоники, витаминные группы В, препараты, улучшающие микроциркуляцию, хотя уровень доказательности данных методов достаточно низкий.

Пациенты с дегенеративными заболеваниями позвоночника нуждаются в медикаментозной терапии болевого синдрома с применением НПВП, миорелаксантов центрального действия, противоэпилептических препаратов и антидепрессантов. При острой боли в спине включать НПВП в схему терапии надо как можно раньше, в первый-второй день от начала заболевания<sup>1</sup>.

В клинической практике для лечения болевого синдрома по-прежнему используются опиоидные анальгетики. Долгое время эти препараты оставались краеугольным камнем лечения всех видов боли. Однако на сегодняшний день среди медицинской общественности обсуждается вопрос целесообразности широкого применения препаратов опиоидной группы при болевом синдроме. В исследованиях представлены новые данные о специфическом воздействии

опиоидных анальгетиков на центральную нервную систему (ЦНС). Опиоидные анальгетики обеспечивают только антиноцицептивный эффект, но не препятствуют развитию гипералгезии. По мнению ряда специалистов, назначение опиоидных анальгетиков после хирургического вмешательства ассоциируется с увеличением осложнений послеоперационного периода и стоимости пребывания пациентов в стационаре. Помимо давно известных побочных эффектов данных препаратов (угнетение дыхания, избыточная седация, угнетение моторики желудочно-кишечного тракта, тошнота, рвота, кожный зуд) в последние годы активно обсуждаются такие клинически значимые осложнения, как опиоид-индуцированная гипералгезия и обусловленная опиоидной анальгезией иммуносупрессия. В разных странах пересматривают рекомендации по назначению опиоидных анальгетиков для лечения боли. Так, в Центре профилактики и контроля заболевания США ограничили длительность назначения опиоидов семью сутками у пациентов с травмой, что, по мнению специалистов, будет

<sup>1</sup> Клинические рекомендации. Дегенеративные заболевания позвоночника. 2021–2022–2023 (04.03.2022). Утверждены Минздравом России.





Цикл научно-практических онлайн-конференций «Неврология за 15 минут»

препятствовать трансформации острой боли в хроническую<sup>2</sup>.

Следует отметить, что так называемые слабые опиоидные анальгетики (кодеин, дигидрокодеин, трамадол) опасны не меньше морфина. Установлено, что на эффективность кодеина и трамадола влияет генотип изофермента цитохрома P450 CYP2D6, который широко варьируется у разных людей. Это объясняет сообщения о передозировке или недостаточной дозе после введения стандартных доз двух препаратов. Показано также, что трамадол обладает дополнительными побочными эффектами, не связанными с его опиоидными свойствами<sup>3</sup>.

Применение фармакологических препаратов и методик, позволяющих снизить дозы опиоидных анальгетиков, – одна из основных современных тенденций в послеоперационном обезболивании. Метаанализ 135 исследований, в которых использовались 14 неопиоидных анальгетиков или их комбинации, с участием 13 287 пациентов продемонстрировал выраженный морфин-сберегающий эффект комбинаций парацетамола с НПВП, трамадола (в низкой дозе) с метамизолом. Исследователи пришли к выводу, что уменьшение доз опиоидов способствует снижению риска хронизации боли. Эффективность в уменьшении выраженности боли (морфин-сберегающий эффект) продемонстрировали НПВП, дексметомидин, клонидин, селективные ингибито-

ры циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) – коксибы при использовании в монорежиме<sup>4</sup>.

Значительное снижение послеоперационного применения опиоидов наблюдается при назначении НПВП и ингибиторов ЦОГ-2<sup>5</sup>.

Сегодня основным принципом послеоперационного обезбоживания является реализация концепции мультимодальной анальгезии (ММА). В рекомендациях российской Федерации анестезиологов и реаниматологов сказано, что базисом ММА служит комбинация неопиоидных анальгетиков, в частности НПВП и парацетамола. У пациентов с болью средней и высокой интенсивности назначение подобной комбинации сочетается с использованием адъювантных препаратов, опиоидных анальгетиков (при необходимости) и методов регионарной анальгезии. Выбор той или иной схемы ММА определяется травматичностью хирургического вмешательства.

Парацетамол считается эффективным анальгетиком для лечения острой боли. При этом доказано, что частота побочных эффектов парацетамола сравнима с плацебо. Особенно хорошо парацетамол в качестве обезболивающего средства зарекомендовал себя в комбинации с НПВП.

В многочисленных исследованиях показано, что парацетамол является препаратом центрального действия, быстро проникает через гематоэнцефалический

барьер, селективно подавляет синтез простагландинов в ЦНС. Другие центральные механизмы действия парацетамола связаны с бульбоспинальными нисходящими серотонинергическими тормозными путями<sup>6-8</sup>.

Препаратами выбора для патогенетической терапии послеоперационной боли и профилактики хронической боли являются НПВП. Механизм действия НПВП направлен на ингибирование различных изоформ ЦОГ, регулирующих синтез участвующих в гомеостазе простагландинов (ПГ). Как известно, ПГ E2 (ПГЕ2) стимулируют синтез медиаторов боли (брадикинин, гистамин и др.) и сенситизируют периферические ноцицепторы к действию. Концентрация ПГЕ2 в тканях существенно возрастает по мере повышения интенсивности послеоперационного болевого синдрома. НПВП тормозит активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что приводит к снижению концентрации и подавлению синтеза ПГЕ2 в поврежденных тканях.

Согласно отечественным клиническим рекомендациям по рациональному применению НПВП, для использования в клинической практике предусмотрено 19 НПВП, в том числе метамизол и парацетамол<sup>9</sup>.

Следует отметить важность оптимального выбора формы НПВП. При интенсивной острой боли, травмах, хирургических вмешательствах скорость облегчения

<sup>2</sup> Dowell D., Haegerich T.M., Chou R. CDC Guideline for prescribing opioids for chronic pain – United States, 2016. JAMA. 2016; 315 (15): 1624–1645.

<sup>3</sup> «Weak» opioid analgesics. Codeine, dihydrocodeine and tramadol: no less risky than morphine. Prescrire Int. 2016; 25 (168): 45–50.

<sup>4</sup> Martinez V., Beloeil H., Marret E., et al. Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials. Br. J. Anaesth. 2017; 118 (1): 22–31.

<sup>5</sup> Nir R.R., Nahman-Averbuch H., Moont R., et al. Preoperative preemptive drug administration for acute postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. Eur. J. Pain. 2016; 20 (7): 1025–1043.

<sup>6</sup> Piguet V., Desmeules J., Dayer P. Lack of acetaminophen ceiling effect on R-III nociceptive flexion reflex. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1998; 53 (5): 321–324.

<sup>7</sup> Tjølsen A., Lund A., Hole K. Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent on spinal serotonergic systems. Eur. J. Pharmacol. 1991; 193 (2): 193–201.

<sup>8</sup> Pelissier T., Alloui A., Caussade F., et al. Paracetamol exerts a spinal antinociceptive effect involving an indirect interaction with 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> receptors: in vivo and in vitro evidence. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996; 278 (1): 8–14.

<sup>9</sup> Клинические рекомендации. Рациональное применение НПВП в клинической практике. М., 2015.



боли может иметь принципиальное значение. Согласно современным рекомендациям, в таких ситуациях показаны внутривенные или внутримышечные инъекции НПВП.

В случае, если выбор сделан в пользу инъекционной формы, список доступных НПВП уменьшается до девяти наименований, включая метамизол.

Отметим, что НПВП различаются по скорости достижения противовоспалительного эффекта.

Одним из эффективных НПВП с высокой скоростью наступления обезболивающего и противовоспалительного действия является препарат Дексалгин. Дексалгин – оригинальный препарат, содержащий активный компонент декскетопрофен (декскетопрофен с трометамолом), разработанный с использованием современных технологий.

В рандомизированном контролируемом исследовании оценивали эффективность 50 мг внутривенной формы декскетопрофена и 8 мг лорноксикама два раза в сутки у пациентов, перенесших эндопротезирование коленных и тазобедренных суставов. На фоне применения декскетопрофена отмечалось более быстрое снижение баллов по визуальной аналоговой шкале при оценке динамики выраженности боли. При этом у пациентов, получавших декскетопрофен, наблюдалось купирование боли с первого часа после операции<sup>10</sup>.

Декскетопрофен обладает выраженными обезболивающими свойствами и при включении в схему терапии острой боли по эффективности и скорости наступления действия может соответствовать опиоидным анальгетикам. При комбинированной терапии с анальгетиками опиоидного ряда декскетопрофен снижает потребность в опиоидах.

Вопрос о назначении НПВП должен решаться индивидуально. Необходимо оценивать потенциальные побочные эффекты НПВП, такие как повышенный риск тромбоэмболических осложнений, желудочно-кишечных кровотечений и ухудшение сердечной недостаточности. Накопленные данные свидетельствуют о том, что в клинической практике для купирования острой боли и предотвращения хронизации болевого синдрома рекомендовано при возможности орального приема и достаточной эффективности использовать ингибиторы ЦОГ-2 коксибы

Неопиоидные анальгетики и НПВП различаются по длительности приема. Неопиоидные анальгетики (парацетамол, кеторолак, метамизол) оказывают центральный анальгетический эффект, и их нельзя применять длительное время (свыше 5–7 дней подряд). В свою очередь действие НПВП направлено на уменьшение перифокального воспаления, отека и сдавления тканей. Препараты с противовоспалительным эффектом можно применять в течение достаточно длительного периода времени. Важным аспектом при выборе НПВП для лечения пациентов в периоперационном периоде, особенно с коморбидной патологией, является безопасность препарата. Необходимо избегать назначения НПВП с доказанной гастро-, нефро- и гепатотоксичностью.

В каждом конкретном случае вопрос о назначении НПВП должен решаться индивидуально. Необходимо оценивать потенциальные побочные эффекты НПВП, такие как повышенный риск тромбоэмболических осложнений, желудочно-кишечных кровотечений и ухудшение сердечной недостаточности<sup>11</sup>.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что в клинической практике для купирования острой боли и предотвращения хрониза-

ции болевого синдрома рекомендовано при возможности орального приема и достаточной эффективности использовать ингибиторы ЦОГ-2 коксибы. При прорывных болях и болях высокой интенсивности, в том числе на фоне хронических дегенеративных заболеваний позвоночника, можно использовать внутривенно декскетопрофен 50 мг и продолжать данную терапию по необходимости с переходом на таблетированную форму. При назначении противовоспалительной терапии важно учитывать, что комбинация с парацетамолом увеличивает эффективность НПВП. Пациентам, у которых в анамнезе имеется язвенная болезнь или риск ее развития, следует к схеме лечения добавить ингибиторы протонной помпы. Важно помнить, что НПВП противопоказаны при выраженной хронической почечной недостаточности и повреждении почек.

Разработка и внедрение в повседневную неврологическую практику индивидуального плана обезболивания, основанного на учете персонализированных рисков, и принципа мультимодальности анальгезии призваны обеспечить качественную помощь пациентам с острой болью в спине и предотвратить хронизацию болевого синдрома. \*

<sup>10</sup> Sivrikov N., Koltka K., Gürești E., et al. Perioperative dexketoprofen or lornoxicam administration for pain management after major orthopedic surgery: a randomized, controlled study. *Agri*. 2014; 26 (1): 23–28.

<sup>11</sup> Small C., Laycock H. Acute postoperative pain management. *Br. J. Surg.* 2020; 107 (2): e70–e80.

# Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

## Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия<sup>1</sup>

- ❁ Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии<sup>\*,2</sup>
- ❁ Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов<sup>1</sup>
- ❁ Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии<sup>3</sup>

### Широкая линейка доз и лекарственных форм<sup>1</sup>



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



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

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

#### Литература:

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

\* для в/в формы введения

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

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

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

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

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

Реклама



**БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИНИ**



# Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



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

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

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



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

**Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе**



**МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
**UMEDP.RU**

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- [https://www.instagram.com/umedp\\_/](https://www.instagram.com/umedp_/)
- <https://www.youtube.com/umedportal>