

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
Ф А Р М А К О

Т Е Р А П И Я

№

33

ТОМ 18
2022



НЕВРОЛОГИЯ
И ПСИХИАТРИЯ № 5

Диагностика и лечение
инсомнии
у пациентов с инсультом

14

Хроническая
обструктивная
болезнь легких
как новый фактор
риска развития инсульта

30

Эффективность
тиоктовой кислоты
при симптомной
диабетической
полиневропатии

52



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

декскетопрофен **Дексалгин**®

Скорая помощь при острой боли*¹



✓ **Выраженный
обезболивающий эффект³**

✓ **Быстрое начало
действия*^{1, 2}**

✓ **Хорошая
переносимость⁴**

Сокращенная информация по применению препарата 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): Мышечно-скелетная боль (слабо или умеренно выраженная), альгодисменорея (болезненные менструации), зубная боль. Дексалгин®, гранулы (декскетопрофен): Симптоматическое лечение болевой 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, при послеоперационной боли, боли в пояснице и почечной колике) преимущественно в перинатальной период. **Противопоказания: гиперчувствительность к декскетопрофену, другим компонентам препарата и другим НПВП; развитие язв желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхоспазма, острого ринита или носовых полипов, острое воспаление или легкое хроническое течение в случаях применения препаратов с анальгетическим действием (например, ацетилсалициловой кислоты (АСК) и других НПВП); фотосенсибилизация или фотодерматоз; острое или хроническое заболевание желудочно-кишечного тракта в стадии обострения; желудочно-кишечные кровотечения; другие острые кровотечения (в том числе связанные с предшествующим применением НПВП); хроническая дислокация, артериальная гипертензия; печеночная недостаточность, тяжелой степени; гриппоподобное заболевание легких, подтвержденная гипералгезия; хроническая болезнь почек; скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м²; период после проведения аортокоронарного шунтирования; для таблеток и гранул - тяжелая сердечная недостаточность, для инъекционной формы - ХСН в стадии декомпенсации, геморрагической диатез и других нарушениях свертывания крови, тяжелое обезвоживание (в результате рвоты, диареи или недостаточного приема жидкости); возраст до 18 лет за исключением случаев, когда доказана эффективность и безопасность; беременность и период грудного вскармливания. **ТОЛЬКО ДЛЯ ГРАНУЛ:** диффузная сахароза/изомальтаза, непереносимость, фруктоза, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ТОЛЬКО ДЛЯ РАСТВОРА:** эфирное заболевание печени; противопоказан для нейротоксического обезболивания (эндурационального и интратекального введения), т.к. содержит в своем составе этанол. **С осторожностью:** заболевания печени в анамнезе; печеночная порфирия; ХБП, стадия 2 (СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м²); ХСН, артериальная гипертензия, значительное снижение объема циркулирующей крови, непосредственно после обширных хирургических вмешательств, нарушения кроветворения, у пожилых пациентов старше 65 лет (в т.ч. получающих диуретики, особенно пациентов и пациентов с низкой массой тела), одновременное применение глюкокортикостероидов, витаминизированных антацидов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, ИВС, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, заболевания периферических артерий, курение, системные болезни щитовидки и другие системные заболевания соединительной ткани. **Для раствора:** аллергия; заболевания ЖКТ в анамнезе (такие как эзофагит, гастрит); одновременное применение диуретиков, наследственное нарушение метаболизма порфирина. **Для раствора и таблеток:** обезвоживание. **Для таблеток и гранул:** бронхоспастическая астма, начальная инфекция Н. рубел, длительное применение НПВП, туберкулез, выраженный 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, э.ч. воспаление, гематома, кровотечения. Информация для специалистов здравоохранения. Дексалгин® ампулы отпускается по рецепту, Дексалгин® гранулы и Дексалгин® 25 (таблетки) отпускаются без рецепта. Подробная информация содержится в инструкциях по применению лекарственного препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-140722, Дексалгин® 25 ПН15044/01-080222 и Дексалгин® гранулы ЛП-000671-060422 (РФ, РД, РУ, ДРХ-16-2022_V1_рев.1, одобрено 06.2022).**

* Только для препарата Дексалгин® (ампулы)

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

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

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

4. Zippel. Clin Drug Invest. 2006; 26(9): 517-528

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

Реклама

М **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ

Эффективная фармакотерапия. 2022.
Том 18. № 33.
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)

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)
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)

Effective Pharmacotherapy. 2022.
Volume 18. Issue 33.
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)

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)
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. KNAYZEV, 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. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА,
И.В. НЕСТЕРОВА, Т.Т. НУРПЕИСОВ, И.А. ТУЗАНКИНА,
Т.Г. ФЕДОСКОВА, 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. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры Е. САМОЙЛОВА, А. ХАРИТОНОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

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

Ophthalmology

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, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors Ye. SAMOYLOVA, A. KHARITONOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

Тираж 15 500 экз. Выходит 7 раз в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 15 500 copies. Published 7 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

- Е.Р. ЛЕБЕДЕВА, А.В. УШЕНИН, Я.А. КНЯЗЕВА, Е. ОЛЕСЕН
Избыточное использование анальгетиков пациентами
с персистирующей головной болью после впервые
возникшего ишемического инсульта 8
- О.В. КУРУШИНА, Е.А. КУРАКОВА, О.В. ДЕМЕНТЬЕВА
Инсомнии у пациентов с инсультом:
возможности диагностики и терапии 14

Клиническая эффективность

- П.Р. КАМЧАТНОВ, Е.Р. БАРАНЦЕВИЧ, А.А. КАБАНОВ,
А.В. ЧУГУНОВ
Возможность применения препарата Ипигрикс
у пациентов с диабетической полиневропатией 20

Лекции для врачей

- М.В. ПУТИЛИНА
Хроническая обструктивная болезнь легких и инсульт:
две стороны одного процесса – хроническое воспаление
и окислительный стресс 30
- О.В. КУРУШИНА, Р.С. РОХАС, Ю.С. ВОРОБЬЕВА
Рассеянный склероз: механизмы нейропластичности
и возможности терапии 36
- И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ
Задержка речевого и психомоторного развития у детей:
основные причины, диагностика, подходы к терапии 42

Обзор

- И.А. СТРОКОВ, М.И. СТРОКОВА
Тиоктовая кислота в патогенетической терапии
диабетической полиневропатии 52

Медицинский форум

- Позвоночник как источник страданий 58

нимесулид **Нимесил**®



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



🌀 **Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие^{2,3}**



🌀 **Ингибирует энзимы, разрушающие хрящевую ткань^{4,5}**

🌀 **Риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ в сравнении с другими НПВП ниже среднего⁶**

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; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в анамнезе, включая язвенный колит; болезнь Крона; язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в анамнезе, включая язвенный колит; болезнь Крона; почечный возраст, длительный 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_NIM-02-2022-v1 | press. 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**

Contents

Clinical Studies

E.R. LEBEDEVA, A.V. USHENIN, Ya.A. KNAYZEVA, J. OLESEN
Medication Overuse of Analgesics in Patients with Persistent
Headaches After First-Ever Ischemic Stroke 8

O.V. KURUSHINA, Ye.A. KURAKOVA, O.V. DEMENTYEVA
Insomnia in Stroke Patients: Diagnostic and Therapeutic
Possibilities 14

Clinical Efficacy

P.R. KAMCHATNOV, E.R. BARANTSEVICH,
A.A. KABANOV, A.V. CHUGUNOV
Efficacy of the Ipigrix in Patients with Diabetic Polyneuropathy 20

Clinical Lectures

M.V. PUTILINA
Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Stroke:
Two Sides of the Same Process – Chronic Inflammation
and Oxidative Stress 30

O.V. KURUSHINA, R.S. ROKHAS, Yu.S. VOROBYOVA
Multiple Sclerosis: Mechanisms of Neuroplasticity
and Therapy Possibilities 36

I.S. PREOBRAZHENSKAYA
Delayed Speech and Psychomotor Development in Children:
the Main Causes, Diagnosis, Approaches to Therapy 42

Review

I.A. STROKOV, M.I. STROKOVA
Thioctic Acid in Pathogenetic Treatment
of Diabetic Neuropathy 52

Medical Forum

The Spine As a Source of Suffering 58

Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия¹

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



Широкая линейка доз и лекарственных форм¹



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

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

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



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



¹ Международный центр лечения головных болей «Европа-Азия», г. Екатеринбург

² Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург

³ Датский центр лечения головных болей, Университет Копенгагена, Дания

Избыточное использование анальгетиков пациентами с персистирующей головной болью после впервые возникшего ишемического инсульта

Е.Р. Лебедева, д.м.н., проф.^{1, 2}, А.В. Ушенин^{1, 2}, Я.А. Князева^{1, 2},
Е. Олесен, д.м.н., проф.³

Адрес для переписки: Елена Разумовна Лебедева, cosmos@k66.ru

Для цитирования: Лебедева Е.Р., Ушенин А.В., Князева Я.А., Олесен Е. Избыточное использование анальгетиков пациентами с персистирующей головной болью после впервые возникшего ишемического инсульта. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (33): 8–12.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-33-8-12

Актуальность. Ни в одном из предыдущих исследований не анализировалась лекарственно-индуцированная головная боль после инсульта, поэтому неизвестно, как часто встречается избыточное использование анальгетиков у пациентов с персистирующей головной болью. Данная проблема может оставаться без контроля из-за других серьезных последствий инсульта, но способна влиять на качество жизни больных наряду с другими осложнениями инсульта.

Цели исследования – изучить встречаемость персистирующей головной боли после впервые возникшего ишемического инсульта, проанализировать использование больными препаратов для ее купирования и оценить частоту их чрезмерного использования.

Материал и методы. Исследование основано на анализе головной боли у 550 пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом (средний возраст – 63,1 года, 54% мужчин). У 529 пациентов проведено динамическое наблюдение и головная боль изучалась в течение не менее трех месяцев после инсульта. Для оценки наличия персистирующей головной боли врач-невролог проводил полуструктурированное клиническое интервью через три месяца после развития инсульта. Анализировалось использование препаратов для купирования персистирующей головной боли после инсульта.

Результаты. Персистирующая головная боль, связанная с впервые возникшим ишемическим инсультом, зарегистрирована у 55 (10,4%) из 529 пациентов. При этом у 17 (30,9%) из 55 пациентов продолжительность головной боли составила ≥ 15 дней в месяц. Чрезмерное использование анальгетиков зафиксировано у 30,9% пациентов с персистирующей головной болью после инсульта. Это значительно выше, чем встречаемость лекарственно-индуцированной головной боли при хронической мигрени (0,5–2,0%). У пациентов с персистирующей болью увеличилось использование комбинированных анальгетиков ≥ 10 дней в месяц через три месяца после инсульта по сравнению с началом инсульта ($p = 0,03$).

Вывод. Персистирующая головная боль после впервые возникшего инсульта приводит к чрезмерному использованию анальгетиков у трети пациентов. Это требует контроля со стороны врача, осуществляющего наблюдение за больными после инсульта, а также дальнейшего изучения.

Ключевые слова: головная боль после инсульта, персистирующая головная боль, лекарственно-индуцированная головная боль, лекарственный абзус, анальгетики, боль после инсульта, последствия инсульта



Введение

Персистирующая головная боль после инсульта недостаточно изучена и недооценена в клинической практике несмотря на то, что считается распространенным постинсультным болевым синдромом, поражающим одного из пяти пациентов с инсультом [1]. Согласно Международной классификации головной боли 3-го пересмотра, к персистирующей головной боли после инсульта относится головная боль, которая сохраняется не менее трех месяцев после инсульта [2]. Оценка истинной распространенности такой боли затруднена, поскольку в предыдущих исследованиях, как правило, описывали лишь головную боль после инсульта, не сопоставляя ее с болью в начале инсульта и головной болью до инсульта. Кроме того, учитывались как первичные, так и повторные ишемические инсульты. В связи с этим трудно определить, связана сохраняющаяся после инсульта головная боль с перенесенным инсультом или нет. При этом ни в одном из предыдущих исследований не анализировалась лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) после инсульта, поэтому неизвестна частота ее встречаемости.

Исходя из этого, целями настоящего исследования стали изучение встречаемости персистирующей головной боли после впервые возникшего ишемического инсульта, анализ использования больными препаратов для ее купирования, а также оценка чрезмерного употребления препаратов для купирования боли.

Материал и методы

Настоящее исследование основано на анализе головной боли у 550 пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом (средний возраст – 63,1 года, 54% мужчин). У 529 пациентов проведено динамическое наблюдение и головная боль изучалась в течение не менее трех месяцев после инсульта. В этот период 61 больной (30 женщин и 31 мужчина, средний возраст – 60 лет) из 529 испытывал головную боль. Эти пациенты были включены в дальнейший анализ персистирующей головной боли после инсульта.

Для оценки наличия персистирующей головной боли проведено профессиональное полуструктурированное клиническое интервью врачом-неврологом через три месяца после развития инсульта у всех пациентов, которые согласились на динамическое наблюдение. Головную боль, сохранявшуюся в течение не менее трех месяцев после инсульта, сравнивали с головной болью в начале инсульта. При этом определяли тип и вид боли. Диагноз персистирующей головной боли после инсульта и ЛИГБ устанавливали на основании критериев Международной классификации головных болей 3-го пересмотра [2].

У пациентов анализировали использование препаратов для купирования персистирующей головной боли после инсульта. Многие из обезболивающих препаратов пациенты применяли и до инсульта, а также при развитии инсульта, когда возникала головная боль. При этом сопоставляли

использование препаратов для купирования головной боли на момент начала инсульта и в течение трех месяцев после него. Чрезмерное использование препаратов для купирования головной боли диагностировалось при злоупотреблении анальгетиками или триптанами: применение простых анальгетиков для купирования боли (≥ 15 дней в месяц) либо триптанов и/или комбинированных анальгетиков (≥ 10 дней в месяц) в течение более трех месяцев. Кроме того, оценивали использование других препаратов и средств для купирования боли. При этом указывались группа и название препарата, частота приема, эффект. Эффективность препарата в купировании головной боли оценивали по следующим градациям:

- ✓ полный эффект (полный регресс головной боли через один-два часа после приема обезболивающего препарата и отсутствие возобновления боли в течение 12–24 часов после приема препарата);
- ✓ средний эффект (переход интенсивной боли в слабую, неполное купирование боли через один-два часа после приема обезболивающего и возобновление боли прежней интенсивности в течение первых четырех часов после приема препарата);
- ✓ незначительный эффект (незначительное купирование боли, переход интенсивной боли в боль средней интенсивности, возобновление боли прежней интенсивности через два-три часа после приема препарата);
- ✓ нет эффекта (сохраняется боль прежней интенсивности и не уменьшается после приема препарата).

Таблица 1. Типы головной боли, продолжавшейся ≥ 3 месяцев после впервые перенесенного ишемического инсульта

Тип головной боли	Количество пациентов, абс. (%)
Предыдущая головная боль без изменений	6 (1,2)
Мигрень без ауры	3 (0,6)
Мигрень с аурой	0 (0)
Головная боль по типу напряжения	3 (0,6)
Кластерная головная боль	0 (0)
Предыдущая головная боль с изменением характеристик	21 (4,0)
Мигреноподобная головная боль	5 (1,0%)
Головная боль по типу напряжения	16 (3,0)
Головная боль по типу кластерной боли	0 (0)
Новый тип головной боли	34 (6,4)
Мигреноподобная головная боль	20 (3,8)
Головная боль по типу напряжения	9 (1,7)
Головная боль по типу кластерной	0 (0)
Громоподобная головная боль	5 (0,9)

**Результаты**

Из 61 пациента, испытывавшего головную боль после инсульта, 34 имели новый тип головной боли (возник впервые при развитии инсульта), 21 – головную боль с измененными характеристиками, 6 – головную боль без каких-либо изменений (табл. 1). Персистирующая головная боль, связанная с впервые возникшим ишемическим инсультом, отмечалась у 55 (10,4%) из 529 пациентов [3]. Согласно модифицированным критериям [4], к головной боли, связанной с впервые возникшим ишемическим инсультом, были отнесены новый тип головной боли, возникший впервые, и головная боль с измененными характеристиками, когда у пациен-

тов при развитии инсульта участились и усилились приступы головной боли, появились новые сопровождавшие боль симптомы и уменьшился/исчез эффект от препаратов для купирования боли. Головная боль без изменения характеристик не относилась к головной боли, обусловленной инсультом. Поэтому к персистирующей головной боли, сохранявшейся не менее трех месяцев после начала впервые возникшего инсульта, была отнесена головная боль двух видов – головная боль нового типа (34 (61,8%) из 55 больных) и головная боль с измененными характеристиками (21 (38,2%) из 55 больных) (табл. 1). При этом у 17 (30,9%) из 55 пациентов головная боль сохранялась ≥ 15 дней в месяц.

Таблица 2. Лекарственные препараты для купирования головной боли и их эффективность через три месяца после впервые перенесенного ишемического инсульта по сравнению с лечением головной боли в начале инсульта

Препарат для купирования боли	Новый тип головной боли		p	Головная боль с измененными характеристиками		p
	головная боль в начале инсульта (n = 46)	головная боль через три месяца после инсульта (n = 34)		головная боль в начале инсульта (n = 30)	головная боль через три месяца после инсульта (n = 21)	
Простые анальгетики < 15 дней в месяц	5 (10,9%)	3 (8,8%)	0,8	7 (23,3%)	6 (28,6%)	0,7
Простые анальгетики ≥ 15 дней в месяц	НП	8 (23,5%)	–	2 (6,7%)	3 (14,3%)	0,4
Действие простых анальгетиков						
Нет эффекта	2 (4,3%)	3 (8,8%)	0,4	4 (13,3%)	5 (23,8%)	0,3
Незначительный эффект	2 (4,3%)	4 (11,8%)	0,2	2 (6,7%)	1 (4,8%)	0,8
Средний эффект	1 (2,2%)	3 (8,8%)	0,2	2 (6,7%)	2 (9,5%)	0,7
Полный эффект	0 (0%)	1 (2,9%)	0,2	1 (3,3%)	1 (4,8%)	0,8
Комбинированные анальгетики < 10 дней в месяц	10 (21,7%)	6 (17,6%)	0,7	8 (26,7%)	6 (28,6%)	0,9
Комбинированные анальгетики ≥ 10 дней в месяц	НП	4 (11,8%)	–	1 (3,3%)	5 (23,8%)	0,03
Действие комбинированных анальгетиков						
Нет эффекта	2 (4,3%)	2 (5,9%)	0,8	3 (10,0%)	3 (14,3%)	0,6
Незначительный эффект	3 (6,5%)	3 (8,8%)	0,7	3 (10,0%)	5 (23,8%)	0,2
Средний эффект	4 (6,2%)	4 (11,8%)	0,7	2 (6,7%)	2 (9,5%)	0,7
Полный эффект	1 (2,2%)	1 (2,9%)	0,8	1 (3,3%)	1 (4,8%)	0,8
Триптаны < 10 дней в месяц	2 (4,3%)	1 (2,9%)	0,7	10 (33,3%)	3 (14,3%)	0,1
Триптаны ≥ 10 дней в месяц	НП	0 (0%)	–	1 (3,3%)	0 (0%)	0,2
Действие триптанов						
Нет эффекта	1 (2,2%)	0 (0%)	0,4	1 (3,3%)	2 (9,5%)	0,4
Незначительный эффект	1 (2,2%)	1 (2,9%)	0,8	2 (6,7%)	1 (4,8%)	0,8
Средний эффект	0 (0%)	0 (0%)	–	3 (10,0%)	0 (0%)	0,1
Полный эффект	0 (0%)	0 (0%)	–	5 (16,7%)	0 (0%)	0,49

Примечание: НП – неприемлемо.



Чрезмерное использование обезболивающих препаратов наблюдалось у 17 (30,9%) из 55 пациентов – у 9 с персистирующей головной болью нового типа и 8 с персистирующей головной болью с измененными характеристиками. Для купирования персистирующей головной боли 41 (74,5%) из 55 пациентов использовал анальгетики и только 3 (5,4%) пациента – триптаны (табл. 2). Избыточное применение анальгетиков (простые анальгетики ≥ 15 дней в месяц или комбинированные ≥ 10 дней в месяц) зафиксировано у 35% пациентов с персистирующей головной болью нового типа и 38% пациентов с головной болью с измененными характеристиками. Использование комбинированных анальгетиков ≥ 10 дней в месяц увеличилось по сравнению с началом инсульта у пациентов с персистирующей болью с измененными характеристиками ($p = 0,03$).

Интересно, что мигреноподобная персистирующая головная боль встречалась у половины больных после инсульта. По сравнению с периодом до развития инсульта после него триптаны для купирования боли использовали лишь единицы, причем не более одного-двух раз: 13 пациентов применяли эти препараты на момент начала инсульта и только 4 пациента – ≥ 3 месяцев после инсульта. Это объяснялось тем, что у большинства пациентов триптаны стали неэффективными, даже у тех, у кого персистирующая головная боль была мигреноподобной, и они использовали триптаны по привычке (табл. 2). Эффективность анальгетиков (комбинированных и простых) для купирования головной боли практически не изменилась через три месяца после инсульта.

Обсуждение

Установлено, что пациенты на фоне персистирующей головной боли значительно чаще использовали болеутоляющие средства, чем при головной боли в начале инсульта. Избыточный прием анальгетиков ≥ 3 месяцев для купирования головной боли после инсульта зафиксирован у трети пациентов. Это объясняется сохранением персистирующей головной боли сильной интенсивности у большинства пациентов и развитием хронической головной боли ≥ 15 дней в месяц у $\approx 30\%$ пациентов. Этот показатель значительно выше аналогичного показателя в случае ЛИГБ при хронической мигрени – 0,5–2,0% [5]. Большая интенсивность и частота постинсультной головной боли по сравнению с головной болью в начале инсульта также продемонстрированы в исследовании А.Р. Hansen и соавт. [1]. В другом исследовании среди пациентов с синдромом постинсультной боли пациенты с головной болью использовали болеутоляющие препараты значительно чаще, чем пациенты с постинсультной болью, локализованной в парализованной конечности, либо при другой локализации боли (32 и 17% соответственно) [6]. Этот феномен

может приводить к отягощению персистирующей головной боли после инсульта при избыточном использовании анальгетиков. Необходимо отметить, что в нашем исследовании не выявлено случаев злоупотребления обезболивающими препаратами для купирования боли иной локализации, кроме головной.

Пациенты с персистирующей мигреноподобной головной болью пробовали по привычке использовать триптаны, однако они были неэффективны. В связи с этим пациенты принимали комбинированные анальгетики с эффектом, что привело к их злоупотреблению у части больных.

Интерес представляет одно наблюдение, которое не было описано ранее. Речь идет о низкой эффективности триптанов (суматриптана, элетриптана и золмитриптана при приеме *per os*) в адекватных дозах и при своевременном приеме (не позднее 30 минут с момента начала головной боли). Несмотря на то что почти половина пациентов испытывали мигреноподобную головную боль после инсульта, триптаны показали себя неэффективными.

Описаны три разных механизма действия триптанов при мигрени [7]:

- 1) сосудистый механизм: сужение растянутых внутричерепных артерий за счет прямого воздействия на гладкую мускулатуру сосудов при связывании триптана с рецепторами 5-НТ_{1В};
- 2) тригемино-вазкулярный механизм: связывание с 5-НТ_{1D}-рецепторами и ингибирование высвобождения вазоактивных нейропептидов тройничным нервом, иннервирующим внутричерепные сосуды и твердую мозговую оболочку, что приводит к ингибированию активации тройничного нерва и блокированию передачи болевых сигналов в мозг;
- 3) центральный механизм: связывание с 5-НТ_{1D}-рецепторами и ингибирование ноцицептивной нейротрансмиссии в ядре тройничного нерва в стволе головного мозга и верхнем отделе спинного мозга.

Возможно, в отличие от мигрени наличие очага инфаркта в головном мозге приводит к другому механизму развития мигреноподобной головной боли, при котором отсутствует расширение артерий и триптаны становятся неэффективными. Мы предполагаем, что патофизиология персистирующей мигреноподобной головной боли и мигрени различна. Этот вопрос предстоит изучить в отношении другой мигреноподобной вторичной головной боли, например посттравматической.

На основании результатов данного исследования целесообразно проводить мониторинг головной боли после инсульта и своевременно обращать внимание на чрезмерное использование препаратов для купирования боли (особенно комбинированных анальгетиков). Это позволит предотвратить развитие хронической головной боли и ЛИГБ. Проблема может оставаться без контроля врача из-за других серьезных последствий инсульта,



но на самом деле она способна влиять на качество жизни больных наряду с другими осложнениями инсульта.

Пациенты с персистирующей головной болью после инсульта требуют адекватного ведения и наблюдения, а также профилактики развития чрезмерного использования анальгетиков. Кроме того, необходимо дальнейшее изучение эффективных способов лечения персистирующей головной боли у пациентов после инсульта, включая разработку отсутствующих

на текущий момент руководств по ведению таких больных.

Вывод

Персистирующая головная боль после впервые возникшего инсульта приводит к чрезмерному использованию анальгетиков у трети пациентов. Это требует контроля со стороны врача, осуществляющего наблюдение за больными после инсульта, а также дальнейшего изучения. *

Литература

1. Hansen A.P., Marcussen N.S., Klit H., et al. Pain following stroke: a prospective study. *Eur. J. Pain.* 2012; 16 (8): 1128–1136.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed. *Cephalalgia.* 2018; 38 (1): 1–211.
3. Lebedeva E.R., Ushenin A.V., Gurary N.M., et al. Persistent headache after first-ever ischemic stroke: clinical characteristics and factors associated with its development. *J. Headache Pain.* 2022; 23 (1): 103.
4. Lebedeva E.R., Ushenin A.V., Gurary N.M., et al. Diagnostic criteria for acute headache attributed to ischemic stroke and for sentinel headache before ischemic stroke. *J. Headache Pain.* 2022; 23 (1): 11.
5. Diener H.C., Kropp P., Dresler T., et al. Management of medication overuse (MO) and medication overuse headache (MOH) S1 guideline. *Neurol. Res. Pract.* 2022; 4 (1): 37.
6. Naess H., Lunde L., Brogger J., Waje-Andreassen U. Post-stroke pain on long-term follow-up: the Bergen stroke study. *J. Neurol.* 2010; 257 (9): 1446–1452.
7. Cameron C., Kelly S., Hsieh S.C., et al. Triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis. *Headache.* 2015; 55 (Suppl 4): 221–235.

Medication Overuse of Analgesics in Patients with Persistent Headaches After First-Ever Ischemic Stroke

E.R. Lebedeva, PhD, Prof.^{1,2}, A.V. Ushenin^{1,2}, Ya.A. Knayzeva^{1,2}, J. Olesen, PhD, Prof.³

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg

² International Headache Center 'Europe-Asia', Yekaterinburg

³ Danish Headache Center, University of Copenhagen, Denmark

Contact person: Elena R. Lebedeva, cosmos@k66.ru

Relevance. None of the previous studies analyzed medication overuse headaches after stroke, and therefore it is not known how often they occur in patients with persistent headaches. This problem may go unchecked due to other serious consequences of a stroke, but it can affect the quality of life of patients along with other stroke complications.

The purpose of this study was to investigate the incidence of persistent headaches after a first-ever ischemic stroke, to analyze the use of drugs for pain relief, and to assess the incidence of overuse of painkillers.

Material and methods. The study is based on the analysis of headaches in 550 patients (mean age 63.1 years, 54% men) with first-ever ischemic stroke. 529 patients were undergoing a follow-up with the study of headaches for at least three months after a stroke. To assess the presence of persistent headaches after a stroke, a neurologist conducted a semi-structured clinical interview 3 months after the onset of a stroke. The use of drugs for pain relief was analyzed in patients with persistent headaches after a stroke.

Results. Persistent headaches associated with ischemic stroke have developed in 55 of 529 patients (10.4%). 17 of 55 patients (30.9%) patients had headaches ≥ 15 days per month. Medication overuse (analgesics) was noted in 30.9% of patients with persistent headaches after stroke. This is significantly higher than the incidence of medication overuse headaches in chronic migraine (0.5–2.0%). The use of combined analgesics ≥ 10 days per month increased significantly in patients with persistent headaches compared with the onset of stroke ($p = 0.03$).

Conclusion. Persistent headaches after a first-ever ischemic stroke can lead to overuse of analgesics in a third of patients. All this requires physicians' control and effective monitoring of patients after stroke, as well as further study.

Key words: post-stroke headaches, persistent headaches, medication overuse headaches, medication overuse, analgesics, pain after stroke, stroke sequelae

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



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



Преимущества



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



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



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



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



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



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

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников

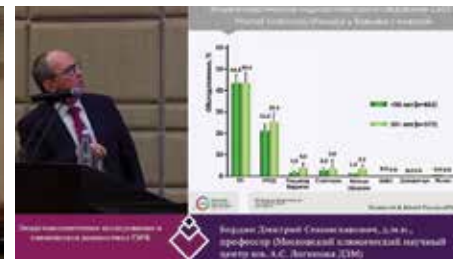


Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



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

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





Инсомнии у пациентов с инсультом: возможности диагностики и терапии

О.В. Курушина, д.м.н., проф., Е.А. Куракова, О.В. Дементьева

Адрес для переписки: Ольга Викторовна Курушина, Ovkurushina@mail.ru

Для цитирования: Курушина О.В., Куракова Е.А., Дементьева О.В. Инсомнии у пациентов с инсультом: возможности диагностики и терапии. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (33): 14–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-33-14-18

Роль полноценного сна в восстановлении пациентов с нарушением мозгового кровообращения переоценить сложно. Наличие инсомнии ассоциируется с нарушением процессов инициации, поддержания и завершения сна, что неблагоприятно отражается на эффективности восстановительных мероприятий в период бодрствования. Нарушение сна – не только фактор риска, увеличивающий вероятность возникновения ишемического инсульта, но и неблагоприятный фон для проведения дальнейших восстановительных мероприятий. Высокая распространенность инсомнии и ее негативное влияние на качество жизни пациентов с инсультом послужили поводом для проведения настоящего исследования.

Ключевые слова: инсомнии, инсульт, диагностика, лечение

Актуальность

Ишемический инсульт – это катастрофа, которая при благоприятном исходе приводит к кардинальным переменам в жизни человека и его близких. Нет ни одного пациента, образ жизни, настроение, поведение которого не подверглись бы каким-либо изменениям. При этом традиционно в клинической картине инсульта особое внимание уделяют очаговому неврологическому дефициту, связанному с физической инвалидизацией, прежде всего нарушению двигательной функции [1]. Однако помимо двигательного дефицита инсульт нередко приводит к психоэмоциональным расстройствам, нарушению когнитивных функций, сна, дыхания во сне, которые находятся в тени двигательного дефекта, хотя часто именно они в большей степени влияют на качество жизни постинсультных больных. Подобные расстройства существенно влияют и на ход восстановительного лечения и могут рассматриваться как негативные предикторы эффективности реабилитации данной категории пациентов. Не случайно сегодня все больше внимания уделяется нарушению немоторных функций, а выраженность дефицита в этой

сфере может служить прогностическим критерием восстановления больных [2–7].

В настоящее время повышение эффективности и дальнейшее совершенствование системы нейрореабилитации признаны актуальными задачами ангионеврологии. Максимально ранняя активизация при условии стабильной гемодинамики позволяет снизить проявления неврологического дефицита, а следовательно, степень инвалидизации больных. Между тем такой подход к лечению применяется только в том случае, если пациент имеет высокую степень активности в дневные часы, что в свою очередь напрямую зависит от качества и продолжительности сна. При наличии инсомнии нарушаются процессы инициации, поддержания и завершения сна, что неблагоприятно отражается на эффективности восстановительных мероприятий в периоде бодрствования. За последние два десятилетия накоплены убедительные данные о негативном влиянии инсомний. Нарушение сна считается не только фактором риска, увеличивающим вероятность возникновения ишемического инсульта на 54%, но и неблагоприятным фоном для проведения дальнейших восстановительных мероприятий.



Ввиду возрастающей инвалидизации вследствие церебрального инсульта ученые в последнее десятилетие сосредоточились на поиске новых направлений эффективной помощи больным, перенесшим инсульт. Сегодня наблюдается повышенный интерес к взаимосвязи между нарушениями сна и инсультами с точки зрения риска и прогноза. Накоплено достаточно данных, указывающих на то, что диссомния значительно влияет на когнитивные и физические функции пациента, снижая эффективность восстановительного лечения и качество жизни. Большинство исследователей сходятся во мнении, что ранняя диагностика инсомнических расстройств у больных инсультом оправдана в силу их ассоциативности и негативного воздействия на краткосрочное и долгосрочное восстановление после инсульта и его исход.

Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что нарушения сна могут приводить к неблагоприятным исходам, негативно воздействовать на повседневную жизнь лиц, перенесших инсульт, а также служить прогностическим критерием возможности восстановления двигательных функций [8–10]. Улучшение структуры ночного сна при повторном исследовании через 7–10 дней ассоциируется с увеличением выживаемости до 100% даже в отсутствие динамики неврологических проявлений. Расстройства дыхания во сне после инсульта указывают на диффузное повреждение головного мозга, что считается прогностически неблагоприятным фактором [11, 12].

Важность полноценного сна для восстановления пациентов с нарушением мозгового кровообращения, высокая распространенность среди них инсомнии и несомненное негативное влияние этого синдрома на качество жизни больных послужили поводом для проведения данного исследования.

Материал и методы

В исследовании, проведенном на базе неврологического отделения Клиники № 1 Волгоградского государственного медицинского университета, приняли участие 143 пациента (69 (48,2%) мужчин и 74 (51,8%) женщины) в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта. Средний возраст больных составил $59,6 \pm 7,4$ года. Ишемический инсульт имел место у 89 (62%) больных, геморрагический – у 54 (38%). Все пациенты после перенесенного инсульта в зависимости от итогового балла шкалы субъективных характеристик сна были условно разделены на две группы: с нарушением сна и без нарушения. Всем участникам исследования выполнялись клиническо-неврологическое обследование, нейровизуализация, полисомнография. Критериями включения в исследование были острое нарушение мозгового кровообращения, ранний восстановительный период, установленный характер нарушения кровообращения, информированное согласие на проведение обследования. Критерии исключения: нарушение сознания, выраженные нарушения когнитивных функций, недоступность

речевого контакта, повторный и/или смешанный характер инсульта, проводимая терапия, включающая седативные препараты, выраженный болевой синдром.

Результаты

Постинсультные нарушения сна широко распространены. Их встречаемость, по данным различных авторов, колеблется от 13,2 до 94,0%. Такая высокая распространенность и разброс данных о наличии нарушений сна могут объясняться высокой степенью субъективности жалоб, трудностями объективной диагностики, недооценкой важности этого клинического симптомокомплекса [3, 9, 13]. По нашим данным, до активного расспроса самостоятельно жалобы на нарушения сна высказывали лишь 24 (17%) пациента, то есть только каждый пятый пациент.

Согласно результатам анкетирования (шкалы субъективных характеристик сна), распространенность нарушения сна в общей группе больных в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта возросла в три раза – 83 (58%) пациента. Пограничные значения отмечались у каждого четвертого больного (25%). И только у 17% пациентов в раннем восстановительном периоде расстройства ночного сна отсутствовали.

Обращала на себя внимание и различная распространенность инсомнических нарушений у пациентов с разными видами инсульта. Так, после перенесенного ишемического инсульта нарушения сна выявлены у 47 (51,1%) пациентов, пограничные значения зафиксированы у 30 (32,6%) пациентов. Признаки нарушения сна отсутствовали у 15 (16,3%) пациентов. В то же время среди тех, кто перенес геморрагический инсульт, нарушения сна зарегистрированы у 36 (70,6%) пациентов, пограничные значения – у 4 (7,8%). Признаки нарушения сна отсутствовали у 11 (21,6%) пациентов (рис. 1 и 2).

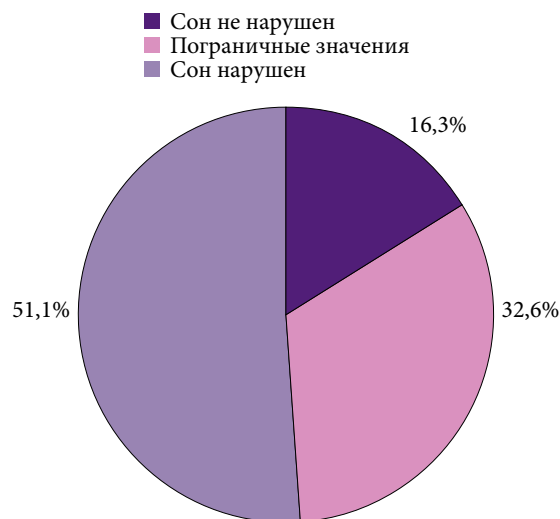


Рис. 1. Распространенность нарушений сна у больных после ишемического инсульта (скрининговая шкала субъективных характеристик сна)

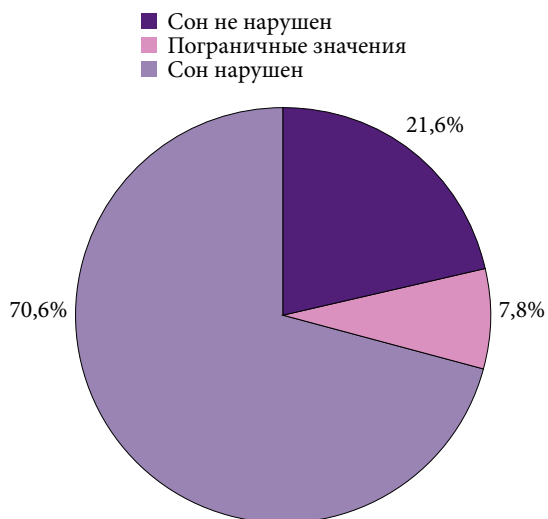


Рис. 2. Распространенность нарушений сна у больных после геморрагического инсульта (скрининговая шкала субъективных характеристик сна)

Среди больных с нарушениями сна преобладали пациенты с левосторонней локализацией очага – 68,5% ($p < 0,001$), без нарушений сна – с правосторонней локализацией очага – 58,3% ($p = 0,045$).

В зависимости от зоны пораженного бассейна нарушения сна преобладали у пациентов с нарушением кровоснабжения в бассейне средней мозговой артерии – 61,8% ($p = 0,015$).

Минимальная распространенность нарушений сна отмечалась у опрошенных пациентов после перенесенного инсульта в вертебробазилярном бассейне –

7,3% ($p < 0,001$) и зоне кровоснабжения задней мозговой артерии – 23,5% ($p < 0,004$).

Возрастной фактор был значимым для развития нарушений сна. Средний возраст пациентов с инсомнией составил 65 лет, без нарушения сна – 58 лет ($p = 0,035$).

Проблеме нарушений сна у пожилых людей уже уделялось внимание другими авторами. Они сообщали о многофакторной причине этого нарушения. При этом исследователи отмечали изменения в функционировании сомногенных структур, приводящие к сокращению общей длительности сна, снижение амплитуды дельта-волн, уменьшение представленности стадий медленного и быстрого сна [14].

Нарушение процессов инициации сна наблюдалось у пациентов с полушарным инсультом височной и теменной областей ($p < 0,05$). В то же время нарушение процессов поддержания сна в основном встречалось у пациентов с локализацией очага поражения ближе к стволовым структурам (глубокие отделы височной и теменной областей, базальных структур) ($p < 0,05$). Нарушение процессов инициации и поддержания сна реже регистрировалось у пациентов с локализацией очага деструкции в лобной, в том числе подкорковой, и затылочной областях. У пациентов, перенесших инсульт в полушариях мозжечка, нарушения сна практически не встречались (табл. 1).

Кроме того, наблюдалось сочетание процессов инициации и поддержания сна. Это в основном касалось пациентов с протяженностью очага деструкции, захватывающего более одной области головного мозга (табл. 2) [15].

Таблица 1. Превалирование процессов инициации и поддержания сна в зависимости от локализации очага

Показатель	Полушарный инсульт височной, теменной локализации	Глубокие отделы височной, теменной области, базальные структуры (таламус)	p
Латентный период, мин	102,9 [83,4; 118,2]	57,7 [36,2; 73,3]	< 0,05
Общее время сна, мин	224,4 [198,4; 247,7]	190,2 [168,6; 119,9]	< 0,05
Бодрствование внутри сна, мин	77,8 [56,2; 93,3]	159,5 [131,8; 177,3]	< 0,05
Индекс сна, %	61	56	0,01

Таблица 2. Распространенность пре- и инсомнических нарушений у пациентов, перенесших инсульт, в зависимости от локализации очага деструкции

Локализация очага деструкции	Нарушение процессов инициации сна, %	Нарушение процессов поддержания сна, %	p
Лобная область очага, в том числе подкорковые отделы	18	16	0,87
Полушарный инсульт височной, теменной области	71,3	8	0,0025
Глубокие отделы височной, теменной области, базальные структуры	11,4	80,6	0,0044
Затылочная область	9	13	0,7
Полушария мозжечка	14	7	0,66



У ряда пациентов с жалобами на нарушение ночного сна (< 15%) в ходе проведения полисомнографии каких-либо изменений не обнаружено. Такая ситуация описывается в литературе и определяется как искаженное восприятие сна. Считается, что искаженное восприятие сна может присутствовать у пациентов, страдающих психическими заболеваниями, но единой концепции по данному вопросу пока нет [16].

По данным полисомнографического исследования, выполненного на базе Клиники № 1 Волгоградского государственного медицинского университета, были выявлены изменения структуры сна у пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта. Однако при сравнении групп пациентов после перенесенного ишемического и геморрагического инсульта наблюдались некоторые отличия.

У пациентов с нарушением сна после ишемического инсульта отмечалось увеличение средних значений продолжительности поверхностных стадий сна ($p < 0,05$), а также стадий медленного ($p < 0,05$), быстрого сна ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами контрольной группы.

У пациентов после геморрагического инсульта на фоне нарушения сна и в его отсутствие продолжительность стадий поверхностного и медленного сна также достоверно отличалась ($p < 0,05$). Тем не менее средненормативные показатели длительности стадий сна не изменялись. Лишь средняя продолжительность фазы быстрого сна (ФБС) не имела значимых отличий у больных сравниваемых групп ($p = 0,25$), а пациенты со снижением представленности ФБС входили в состав обеих групп.

Несмотря на то что распространенность нарушения сна преобладала у пациентов после геморрагического инсульта, более выраженные изменения качества сна объективно регистрировались у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Максимальную частоту жалоб на расстройства ночного сна среди пациентов после геморрагического инсульта можно объяснить явлениями общемозгового характера вследствие раздражения различных структур излившейся кровью, находящейся в непосредственной близости к стволово-диэнцефальному комплексу, ответственному за цикл «сон – бодрствование».

Более грубые нарушения процессов инициации и поддержания сна у пациентов после ишемического инсульта являются следствием некротического распада ткани головного мозга, приводящего к необратимым нарушениям целостности связей лимбико-ретикулярного комплекса. В то же время при геморрагическом характере поражения наблюдается расслоение тканей [17].

Как правило, природа нарушения сна у пациентов после инсульта носит многофакторный характер. Следовательно, подходы к лечению имеют свои особенности. В настоящее время возрос интерес к изучению хронотропной активности мелатонина как ведущего биохимического маркера циркадианного

ритма [18]. В ряде исследований показано, что инсульт вызывает резкое нарушение продукции мелатонина пинеальной железой и стойкую дисфункцию центра «сон – бодрствование» [8, 19]. В других работах указывается на ускорение катаболизма мелатонина у пациентов после инсульта вследствие его активного вовлечения в антиоксидантный ответ [20, 21].

В одном из исследований отечественных ученых был продемонстрирован снотворный эффект эндогенного мелатонина, характеризовавшийся уменьшением времени засыпания пациентов, что обусловлено смещением фазы сна на более раннее время. Наряду с улучшением характеристик ночного сна уменьшалась выраженность дневной сонливости по шкале Эпворта, частоты ночных пробуждений. Наблюдалось также достоверное улучшение по другим показателям качества сна. Одновременно с нормализацией сна прослеживалась положительная динамика клинико-неврологических показателей. Кроме того, статистически значимо улучшались суммарные показатели когнитивных и психоэмоциональных функций больных, а также качество их жизни. Эндогенный мелатонин в равной степени положительно влиял на память и другие интеллектуальные функции у больных как с геморрагическим, так и с ишемическим инсультом, ускоряя процесс реабилитации по сравнению с пациентами группы контроля. К третьему месяцу исследования статистически значимо улучшились суммарные показатели когнитивных, по данным теста МоСА, психоэмоциональных функций и качество жизни пациентов основной группы в отличие от пациентов контрольной группы. На основании полученных данных авторы сообщили о целесообразности включения хронотерапевтической коррекции в комплексную реабилитацию пациентов в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта [20–22].

Выводы

Инсомнии у пациентов в восстановительном периоде мозгового инсульта относятся к распространенным нарушениям. Недооценка важности своевременной диагностики нарушений сна у пациентов, перенесших инсульт, может приводить как к трудностям в планировании и проведении реабилитационных мероприятий, снижению качества жизни пациентов, так и к увеличению риска повторных инсультов из-за синдрома обструктивного апноэ сна.

Фармакологическая коррекция инсомнии после перенесенного нарушения кровообращения достаточно сложна, но может быть осуществлена с использованием препаратов мелатонина.

Мероприятия, направленные на купирование инсомнических нарушений, должны стать неотъемлемой частью реабилитационного процесса пациентов, а шкалы оценки качества сна и дневной сонливости – одним из критериев успешности восстановительных мероприятий. *



Литература

1. Курушина О.В., Куракова Е.А., Ансаров Х.Ш., Мирошникова В.В. Немоторные нарушения у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2015; 4 (48): 34–38.
2. Маркин С.П. Влияние нарушений сна на эффективность восстановительного лечения больных, перенесших инсульт. РМЖ. 2008; 16 (12): 1677–1681.
3. Фломин Ю.В. Расстройства сна у пациентов с инсультом: выявление, клиническое значение, современные подходы к лечению. Международный неврологический журнал. 2014; 1 (63): 89–100.
4. Агальцов М.В. Обзор результатов международных клинических исследований применения пролонгированного препарата мелатонина (циркадин) при нарушениях сна. Эффективная фармакотерапия. 2013; 12: 38–44.
5. Курушина О.В., Куракова Е.А., Ансаров Х.Ш. и др. Постинсультные инсомнии: медикаментозная коррекция. Лекарственный вестник. 2017; 11; 1 (65): 23–27.
6. Полуэктов М.Г., Центерадзе С.Л. Влияние нарушений сна на возникновение и течение мозгового инсульта. Медицинский совет. 2015; 2: 10–15.
7. Курушина О.В., Барулин А.Е., Бабушкин Я.Х., Куракова Е.А. Нарушения сна в общесоматической практике. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2013; 4 (48): 3–7.
8. Гехт А.Б. Качество жизни и лечение больных, перенесших инсульт. М.: Издательско-полиграфическая фирма «Эхо», 2002.
9. Park D.-I., Choi-Kwon S. Poststroke sleep disorders: an executive summary. J. Neurosci. Nurs. 2018; 50 (6): 314–317.
10. Keun T.K., Hye-Jin M., Jun-Gyu Y., et al. The prevalence and clinical significance of sleep disorders in acute ischemic stroke patients – a questionnaire study. Sleep Breath. 2017; 21 (3): 759–765.
11. Рагинене И.Г., Ахапкин Ф.А. Сомнологические и вегетативные нарушения у больных неврологического профиля с острой сосудистой патологией. Эффективная фармакотерапия. 2014; 49: 4–7.
12. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. и др. Неврология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
13. Baylan S., Griffiths S., Grant N., et al. Incidence and prevalence of post-stroke insomnia: a systematic review and meta-analysis. Sleep Med. Rev. 2020; 49: 101222.
14. Стрыгин К.Н. Нарушения сна в пожилом возрасте. Эффективная фармакотерапия. 2013; 12: 56–62.
15. Курушина О.В., Куракова Е.А. Закономерности развития инсомний у пациентов в раннем восстановительном периоде. Практическая медицина. 2019; 17 (7): 95–99.
16. Сомнология и медицина сна / под ред. Я.И. Левина, М.Г. Полуэктова. М.: Медфорум, 2013.
17. Ворончихина С.А. Нарушение сна у больных инсультами и их коррекция. Вестник Первой областной клинической больницы г. Екатеринбург. 2002; 2: 76–79.
18. Инсомния: современные диагностические и лечебные подходы / под ред. Я.И. Левина. М.: Медпрактика, 2005.
19. Мадаева И.М., Бердина О.Н., Семенова Н.В. и др. Гендерные особенности структурной организации сна при синдроме апноэ. Терапевтический архив. 2016; 88 (9): 71–77.
20. Виноградов О.И., Кулагина А.М. Инсомния и расстройства дыхания во сне: новые факторы риска ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 115 (3–2): 40–47.
21. Duss S.B., Brill A.K., Bargiotas P., et al. Sleep-wake disorders in stroke-increased stroke risk and deteriorated recovery? An evaluation on the necessity for prevention and treatment. Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2018; 18 (10): 72.
22. Ferre A., Ribó M., Rodríguez-Luna D., et al. Strokes and their relationship with sleep and sleep disorders. Neurologia. 2013; 28 (2): 103–118.

Insomnia in Stroke Patients: Diagnostic and Therapeutic Possibilities

O.V. Kurushina, PhD, Prof., Ye.A. Kurakova, O.V. Dementyeva

Volgograd State Medical University

Contact person: Olga V. Kurushina, Ovkurushina@mail.ru

The role of full sleep in the recovery of patients with impaired cerebral circulation is difficult to overestimate. The presence of insomnia is associated with a violation of the processes of initiation, maintenance and completion of sleep, which adversely affects the effectiveness of restorative measures during the waking period. Sleep disturbance is not only a risk factor that increases the likelihood of an ischemic stroke, but also an unfavorable background for further rehabilitation measures. The high prevalence of insomnia and the negative impact of this syndrome on the quality of life of stroke patients were the reason for this study.

Key words: insomnia, stroke, diagnosis, treatment



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.youtube.com/umedportal>



¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова

Возможность применения препарата Ипигрикс у пациентов с диабетической полиневропатией

П.Р. Камчатнов, д.м.н., проф.¹, Е.Р. Баранцевич, д.м.н., проф.²,
А.А. Кабанов, к.м.н.¹, А.В. Чугунов, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Павел Рудольфович Камчатнов, pavkam7@gmail.com

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Баранцевич Е.Р., Кабанов А.А., Чугунов А.В. Возможность применения препарата Ипигрикс у пациентов с диабетической полиневропатией. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (33): 20–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-33-20-28

Поражение периферической нервной системы представляет собой частое осложнение разнообразных соматических заболеваний, в частности сахарного диабета 2-го типа. Развитие диабетической полиневропатии (ДПН) связано со значительным повышением риска наступления летального исхода, инвалидизации, снижением качества жизни. В статье рассматриваются патогенез и клинические проявления вегетативной ДПН, представлены сведения об эффективности применения при данном состоянии ипидакрина (Ипигрикс®). Проанализированы результаты клинических исследований применения Ипигрикса у пациентов с различными формами ДПН и результаты оценки эффективности и безопасности лечения.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия, кардиальная вегетативная невропатия, диабетическая автономная невропатия, вариабельность сердечного ритма, вегетативные нарушения, диагностика, лечение, Ипигрикс

Введение

Сахарный диабет (СД) 2-го типа представляет собой серьезную медико-социальную проблему вследствие широкой распространенности и выраженности проявлений в дальнейшем. Наблюдается неуклонный рост числа больных СД 2-го типа, что обусловлено малоподвижным образом жизни, неадекватным рационом, ожирением и метаболическим синдромом [1, 2]. По прогнозам, число пациентов с СД 2-го типа в течение последующих трех десятилетий удвоится [3]. Сегодня в мире насчитывается свыше 400 млн человек с этим заболеванием. К 2045 г. его распространенность увеличится более чем на 51% [4]. Ведущими причинами неблагоприятных исходов, связанных с СД 2-го типа, являются макро- и микрососудистые осложнения. При этом основной причиной смерти считается сердечно-сосудистая патология [5, 6].

Имеются данные о том, что увеличение риска сердечно-сосудистой смерти связано с поражением периферической нервной системы – диабетической по-

линевропатией (ДПН) с вовлечением вегетативных нервных волокон. Максимальный риск наступления неблагоприятного исхода имеет место у пациентов с кардиальной вегетативной невропатией (КВН), которая часто наблюдается на фоне СД 2-го типа [7, 8]. Сама по себе дистальная симметричная ДПН – инвалидизирующее осложнение диабета, которое часто проявляется тяжелым невропатическим болевым синдромом и в значительной степени снижает качество жизни пациентов. Хорошо известно, что поражение периферического отдела вегетативной нервной системы обусловлено высоким риском инфекционных осложнений, ампутиацией нижней конечности вследствие развития язв (диабетическая стопа), внезапных падений [9]. Кроме того, дисфункция периферической вегетативной нервной системы, в частности КВН, связана с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти [10, 11]. В качестве причин наступления смертельного исхода у пациентов с КВН рассматривают развитие сердечной аритмии и тяжелой ортостатической гипотензии [12]. Дисфункция



вегетативной иннервации сосудистой системы головного мозга является важным фактором развития нарушения ауторегуляции его кровообращения, состояния, ассоциированного с развитием как острых, так и хронических форм цереброваскулярной патологии, в том числе сосудистой деменции и деменции смешанного типа [13]. Важно также, что при нарушении чувствительной и вегетативной иннервации миокарда у больных со стенозирующим поражением коронарных артерий увеличивается риск развития безболевой ишемии миокарда, что объясняется высоким риском развития инфаркта.

Различные формы ДПН и других вариантов поражения периферической нервной системы развиваются на протяжении жизни примерно у половины больных СД 2-го типа и 55–59% пациентов с СД 1-го типа [14–16]. Еще большая распространенность поражения периферических нервов при СД 2-го типа, в частности их субклинических форм, установлена в ходе исследований, проведенных с использованием методов электрофизиологической диагностики [17]. Показано, что распространенность различных форм невропатий, связанных с СД 2-го типа, достигает 8% среди пациентов с впервые выявленным заболеванием [18]. При этом вегетативная ДПН, в том числе КВН, равно как и дистальная симметричная ДПН, может развиваться уже на стадии предиабета [19]. Несмотря на высокий риск наступления смертельного исхода у пациентов с КВН, а также частое поражение у них различных внутренних органов (помимо миокарда – сетчатка глаза, почки, головной мозг и т.д.), диагностика данного состояния нередко оказывается несвоевременной, когда изменения периферической нервной системы приобретают необратимый характер [12, 20]. Поражение периферической нервной системы у пациентов с СД 2-го типа обусловлено сложными патогенетическими механизмами, которые включают в себя не только непосредственно гипергликемию, но и другие метаболические расстройства (окислительный стресс, активация полиолового пути и проч.), нарушения микроциркуляции, дефицит ряда необходимых для нормального функционирования организма веществ, в частности витаминов группы В [15]. В силу ряда причин вегетативная ДПН развивается в соответствии с принципом раннего поражения длинных нервных волокон, имеющих богатую миелиновую оболочку [21].

Клинические проявления и диагностика ДПН

Поскольку наиболее длинные миелинизированные нервные волокна входят в состав блуждающего нерва, который обеспечивает значительный объем парасимпатической иннервации внутренних органов, клиническая картина вегетативной ДПН, в том числе КВН, характеризуется преобладанием симпатических влияний в условиях различной степени выраженности парасимпатической денервации [22]. Выявление симптомов вегетативной ДПН объективно затруднено, нередко из-за недооценки связанного

с ней риска в отношении здоровья пациента. Поэтому данное состояние не всегда диагностируется своевременно, тем более на ранних стадиях. Большое значение имеет целенаправленный сбор анамнестических сведений, в частности выявление тахикардии покоя, не связанной с физической нагрузкой, внезапное увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), повышение артериального давления (АД), плохая переносимость физических нагрузок. Существенную помощь в постановке диагноза может оказать выявление нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (ощущение переполнения желудка при приеме относительно небольшого/привычного количества пищи, замедление эвакуации содержимого желудка, склонность к запорам, расстройство тазовых функций, в частности нарушение эрекции).

Инструментальная лабораторная диагностика вегетативной ДПН в условиях реальной клинической практики достаточно сложна и трудоемка. В аспекте влияния, оказываемого вегетативной нервной системой на уровень системного АД, понятен интерес к разработке методов регистрации АД при функциональных нагрузках. Данные о нарушении регуляции системного АД у пациентов с СД 2-го типа послужили основанием для проведения исследования долгосрочной прогностической ценности различных вариантов его суточного ритма при данном заболевании. С этой целью были ретроспективно обследованы 349 амбулаторных пациентов с СД, у которых оценивалось наличие микрососудистых осложнений [23]. Уровень и характер суточной динамики АД анализировали на основании результатов его 24-часового амбулаторного мониторинга. Медиана длительности наблюдения составила 21 (1,1–22,0) год (всего 6251 человеко-лет наблюдения), средний возраст обследованных – 57,1 ± 11,9 года, из них 52% женщин. У 81,4% имел место СД 2-го типа, у 18,6% – СД 1-го типа. За период наблюдения умерли 136 (39%) пациентов. Наиболее высокая распространенность хронической болезни почек, КВН и постуральной гипотензии зарегистрирована у тех, у кого среднее АД во время ночного сна повышалось относительно дневных часов (в отличие от больных со снижением АД в ночное время или его стабильными показателями в течение суток). После внесения поправок на имевшиеся факторы сердечно-сосудистого риска оказалось, что повышение АД в ночные часы сопровождалось снижением показателя средней общей выживаемости на 13,4% на протяжении 2,5 лет и двукратным увеличением риска смерти от всех причин (отношение шансов 2,2; 95%-ный доверительный интервал 1,3–3,8). При этом снижение среднего АД на 1% в ночное время по сравнению с дневным было независимо связанным со снижением риска смерти в течение 20 лет на 4%. Результаты этого длительного исследования подтвердили наличие высокого риска у пациентов с СД и КВН с нарушением регуляции суточного ритма АД и в очередной раз подчеркнули необходимость не только адекватной коррекции АД, но и разработки эффективной коррекции дисфункции вегетативной нервной системы.



В повседневной клинической практике для оценки функционального состояния вегетативной иннервации достаточно широко применяют методы регистрации изменений не только АД, но и ЧСС, выполнение функциональных проб (форсированное дыхание, орто- и клиностаз), тестов Вальсальвы и Ашнера – Даньини [24].

Результаты ряда клинических исследований продемонстрировали достаточно высокую диагностическую точность одновременного применения набора перечисленных тестов для своевременного выявления нарушений функционального состояния вегетативной нервной системы. Сегодня они по сути являются золотым стандартом диагностики данного состояния. К сожалению, значительное время, которое врач должен потратить на проведение полноценного обследования, существенно ограничивает применение данного способа диагностики как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

Значительный интерес представляет оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР) [25]. Изначально считалось, что получение диагностически ценного материала возможно только при непрерывной регистрации ЧСС на протяжении 12–24 часов. Вместе с тем результаты дальнейших исследований показали, что для получения надежных результатов, характеризующих состояние вегетативной нервной системы, достаточно регистрации ЧСС в течение не более пяти минут [26]. Установлено, что проведение кратковременной регистрации ЧСС обеспечивает получение надежных результатов при относительно меньших по сравнению с длительным мониторингом временных и материальных затратах. Исследования, проведенные с использованием оценки ВРС, продемонстрировали эффективность данного диагностического метода, позволили выявить основные паттерны изменения параметров ВРС, характеризующих различные виды нарушений вегетативной нервной системы [27, 28].

Лечение

При лечении пациентов с различными формами ДПН, в том числе вегетативными нарушениями, помимо коррекции гликемии и устранения прочих факторов риска поражения периферической нервной системы назначают витамины группы В, альфа-липоевую (тиоктовую) кислоту, ряд лекарственных препаратов, эффективность которых продемонстрирована в ограниченном количестве клинических исследований [29, 30]. У пациентов с ДПН возможно применение препаратов комплексного воздействия на периферическую нервную систему, в частности модулирующих процессы проведения импульса по нервному волокну и трансинаптической передачи сигнала. Такими свойствами в полной мере обладает препарат ипидакрин (Ипигрикс®), основные механизмы действия которого изучены в условиях эксперимента, а эффективность и безопасность подтверждены в ходе клинических исследований.

Ипидакрин оказывает стимулирующий эффект на процессы нервно-мышечной и невро-невральной передачи, проведение возбуждения по нервным волокнам вследствие ингибирования активности ацетилхолинэстеразы и блокады калиевых каналов [31]. Вследствие обратимой блокады калиевых каналов в пресинаптическом волокне в момент прохождения нервного импульса наблюдается удлинение периода возбуждения, что обеспечивает поступление большого количества ацетилхолина в синаптическую щель. За счет селективной блокады калиевых каналов мембран нейронов и повышения скорости поступления ионов кальция в окончании аксонов удлиняется период возбуждения пресинаптического волокна, что в итоге приводит к повышению поступления ацетилхолина в синаптическую щель. Собственно антихолинэстеразный эффект ипидакрина носит кратковременный характер (до 20–30 минут) и является обратимым, тогда как блокада калиевой проницаемости мембраны нейрона сохраняется в течение двух часов после введения терапевтической дозы препарата. Ипидакрин способен вызывать замедление работы натриевого ионного насоса, что в определенной степени может объяснить противоболевой эффект препарата, реализуемый на уровне периферических проводящих чувствительных путей. Имеются данные о том, что противоболевое действие ипидакрина обусловлено центральными механизмами действия – активацией холинергической системы головного мозга [32]. В экспериментальном исследовании показано, что применение ипидакрина в силу угнетения активности ацетилхолинэстеразы может рассматриваться как перспективное направление в комплексном лечении пациентов с болевым синдромом. Препарат может назначаться с целью усиления обезболивающего эффекта препаратов первой линии при лечении ноцицептивного и невропатического болевых синдромов.

Электрофизиологические исследования показали, что на фоне применения ипидакрина у больных с периферическим парезом увеличивается амплитуда М-ответа в пораженных мышцах, наряду с этим уменьшается резидуальная латентность, возрастают длительность и амплитуда потенциалов двигательных единиц, что свидетельствует об активации реиннервационных процессов [33]. Уменьшение показателя длительности резидуальной латентности может указывать на восстановление трофического обеспечения и функционального состояния аксонов и считается благоприятным прогностическим признаком восстановления функций. При длительном использовании ипидакрина наблюдается увеличение скорости распространения возбуждения по периферическим нервам, что может отражать процессы ремиелинизации [34].

Имеется значительный опыт применения ипидакрина при различных заболеваниях периферической нервной системы. Достаточно изучена его эффектив-



ность при моно- и полиневропатиях, которые проявляются прежде всего двигательными расстройствами.

В одно из первых клинических исследований эффективности ипидакрина были включены 35 пациентов с периферической мононевропатией (туннельный синдром), дискогенной радикулопатией шейной и поясничной локализации [35]. Пациенты основной группы на протяжении шести недель в составе комплексной терапии (препараты витаминов группы В, тиоктовая кислота) получали ипидакрин (две недели по 15 мг/сут внутримышечно или подкожно, затем четыре недели перорально по 20 мг три раза в сутки). Пациентам группы сравнения назначали только базисную терапию.

Проводимая терапия сопровождалась значительной положительной динамикой в виде нарастания объема и силы движений в паретичных мышечных группах. По окончании курса лечения имело место расширение силы и объема активных движений пораженных мышечных групп. У пациентов с поражением позвоночника наблюдалось восстановление нормального распределения мышечной активности. Данные клинического обследования подтверждались результатами электронейромиографии (ЭНМГ). У пациентов основной группы нарастала скорость распространения возбуждения по периферическим нервам ($p < 0,05$ при сопоставлении с группой сравнения), что отражало активизацию процессов ремиелинизации. Скорость распространения импульса по *n. medianus* на стороне поражения до начала лечения составила $45,3 \pm 1,3$ м/с, после его окончания – $61,2 \pm 1,2$ м/с ($p < 0,05$), на стороне поражения – $42,3 \pm 1,2$ и $48,7 \pm 1,0$ м/с соответственно. Наряду с восстановлением скорости проведения импульса у пациентов с признаками аксонального повреждения в пораженных мышцах регистрировалось увеличение амплитуды М-ответа (отличия носили статистически значимый характер по сравнению с исходным уровнем; $p < 0,05$). В группе сравнения, несмотря на определенное купирование болевого синдрома и уменьшение выраженности периферических парезов, статистически значимых изменений показателей ЭНМГ по сравнению с исходными не зарегистрировано. Результаты проведенного исследования подтвердили, что ипидакрин – мощный антихолинэстеразный препарат, способный одновременно оказывать положительное влияние на проведение импульса по периферическим нервам.

Помимо восстановления нарушенных двигательных функций в ходе данного исследования отмечалось уменьшение интенсивности болевого синдрома (значения по визуальной аналоговой шкале уменьшились с $23,2 \pm 1,2$ до $12,0 \pm 1,3$ балла; $p < 0,05$). Вместе с тем уменьшилась площадь нарушения чувствительности в зонах поражения.

Данное наблюдение подтверждает наличие противоболевого эффекта ипидакрина, что расширяет область его применения у пациентов с компрес-

сионным поражением периферических нервных стволов, в том числе с вертеброгенной радикулопатией.

Высокая клиническая эффективность ипидакрина отмечается не только при компрессионной и ишемической, но и при травматической невропатии. Препарат продемонстрировал положительный эффект при краниальной невропатии, в том числе невропатии лицевого нерва. Независимо от характера и локализации патологического процесса применение ипидакрина сопровождалось более ранним по сравнению с группой контроля наступлением клинического эффекта, сокращением сроков лечения, а также более полным восстановлением нарушенных двигательных функций и эффективным устранением болевого синдрома. У пациентов с мононевропатией различного генеза своевременное начало лечения с назначением ипидакрина позволило сократить срок наступления значимого клинического эффекта в среднем на $6,7 \pm 2,1$ суток. Одновременно авторы отметили существенное сокращение последующего восстановительного периода за счет более высокой эффективности реабилитационных мероприятий [36]. Проведение курса лечения сопровождалось увеличением количества больных не только с полным восстановлением двигательных функций, но и уменьшением интенсивности болевого синдрома.

Как правило, ипидакрин назначается в составе комплексной медикаментозной терапии (витамины группы В, тиоктовая кислота) вместе с лечебной гимнастикой и физиотерапевтическими процедурами.

Способность ипидакрина ингибировать активность натриевых каналов, оказывать модулирующее действие на проведение болевых сигналов позволяет говорить о возможности его применении в целях уменьшения интенсивности болевого синдрома. Исследования применения ипидакрина в комплексной терапии пациентов с различными болевыми синдромами проводились неоднократно. Обычно в исследования включались пациенты с вертеброгенной патологией, дискогенным корешковым синдромом. Исследования применения ипидакрина в комплексной терапии такого контингента пациентов продемонстрировали вполне ожидаемые положительные результаты. На фоне лечения у больных уменьшалась не только выраженность вялого пареза, обусловленного компрессией корешка, но и интенсивность болевого синдрома с невропатическим компонентом.

Как показали дальнейшие исследования, на фоне применения ипидакрина уменьшается выраженность не только невропатического, но и ноцицептивного компонентов болевого синдрома [33]. Так, зафиксировано уменьшение выраженности болевого синдрома у пациентов с дорсалгией без признаков радикулопатии, то есть с преимущественно ноцицептивным острым болевым синдромом.

Ученые изучали эффективность применения ипидакрина у больных с поясничной дорсопатией с корешковым синдромом, перенесших дискэктомию,



не обеспечившую купирование болевого синдрома (синдром неудачной операции на позвоночнике) [37]. Ипидакрин назначали в составе комплексной терапии (нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты, немедикаментозное лечение). Согласно результатам, комбинированная терапия с применением ипидакрина обеспечивала не только максимальное восстановление нарушенных двигательных функций, но и уменьшение интенсивности болевого синдрома сочетанного патогенеза. Данные клинического наблюдения полностью подтверждены результатами электрофизиологического обследования. Авторы отметили хорошую переносимость лечения, отсутствие негативного влияния ипидакрина на желудочно-кишечный тракт и сердечно-сосудистую систему. Кроме того, не зарегистрировано случаев системного холиномиметического эффекта.

Исследователи оценивали возможность применения ипидакрина у пациентов с СД 2-го типа. Не так давно были представлены результаты наблюдательного исследования применения препарата Ипигрикс® при болевой форме диабетической полиневропатии (НИРВАНА) [38]. Всего в исследование были включены 60 пациентов с СД 2-го типа и болевой формой ДПН в возрасте 30–65 лет. В результате комплексного клиничко-инструментального обследования были получены данные о высокой эффективности Ипигрикса в составе комплексной терапии больных ДПН. Было также установлено, что применение препарата позволяет добиться не только своевременного купирования болевого синдрома, но и повышения показателей качества жизни. На основании полученных результатов можно рекомендовать широкое внедрение в клиническую практику описанного метода лечения у пациентов с болевой формой ДПН.

Исследование эффективности ипидакрина у пациентов с ДПН

Несмотря на наличие данных о высокой эффективности препарата при заболеваниях периферической нервной системы, в частности ДПН, практически отсутствуют сведения о его влиянии на клинические проявления вегетативных нарушений. В связи с этим было проведено открытое многоцентровое сравнительное проспективное исследование влияния препарата Ипигрикс® на показатели, характеризующие состояние вегетативной нервной системы у пациентов с ДПН [39].

Материал и методы

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Критерии включения в исследование:

- возраст 18–70 лет;
- наличие СД 2-го типа;
- длительность заболевания не менее 12 месяцев;
- регулярный прием сахароснижающих лекарственных препаратов;
- болевой невропатический синдром;
- прочие двигательные и чувствительные поражения периферической нервной системы, обусловленные СД 2-го типа.

Критерии невключения:

- беременность и период кормления;
- применение в период проведения исследования препаратов витаминов группы В или тироксина, альфа- или бета-адреноблокаторов;
- прием противосудорожных антидепрессантов;
- выраженная брадикардия;
- нарушения сердечной проводимости;
- нестабильная стенокардия/острый коронарный синдром;
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- декомпенсированная почечная, печеночная или сердечная недостаточность;
- непереносимость препарата Ипигрикс® или отдельных компонентов его лекарственной формы.

Включенные в исследование пациенты были распределены в три группы. Первую составили 16 больных, получавших Ипигрикс® перорально по 20 мг три раза в сутки на протяжении 60 дней. Во вторую группу вошли 17 пациентов, которые в течение 15 дней получали Ипигрикс® внутримышечно по 15 мг один раз в сутки, затем два месяца перорально по 20 мг три раза в сутки. 16 пациентов третьей группы (группа сравнения) получали только базисную терапию без ипидакрина и других обратимых ингибиторов холинэстеразы. Изначально в исследование вошли 54 пациента – по 18 в каждой группе. Вследствие причин, не связанных с переносимостью проводимого лечения (наступление беременности, изменение места жительства, госпитализация в связи с различными медицинскими показаниями), досрочно завершили исследование пять больных. В итоге анализу были подвергнуты результаты динамического обследования 51 пациента. На момент включения в исследование пациенты трех групп были сопоставимы по основным клиничко-демографическим показателям (табл. 1). Все больные

Таблица 1. Основные клиничко-демографические характеристики пациентов

Показатели	Первая группа (n = 16)	Вторая группа (n = 17)	Третья группа (n = 16)
Возраст, М ± SD, лет	54,3 ± 7,4	56,9 ± 8,1	50,6 ± 7,8
Мужчины/женщины, абс. (%)	7 (43,8)/9 (56,2)	7 (41,2)/10 (58,8)	8 (50,0)/8 (50,0)
Длительность СД 2-го типа, М ± SD, лет	7,3 ± 1,8	6,4 ± 1,5	6,9 ± 1,7
Артериальная гипертензия, абс. (%)	8 (50,0)/8 (50,0)	7 (41,2)/10 (48,8)	7 (43,8)/9 (56,2)
Ишемическая болезнь сердца, абс. (%)	5 (31,3)/11 (68,7)	7 (41,2)/10 (48,8)	6 (37,5)/10 (62,5)
Дислипидемия, абс. (%)	9 (56,2)	10 (58,8)	10 (62,5)
Избыточная масса тела, абс. (%)	8 (50,0)	8 (47,1)	9 (56,3)



получали сопоставимую сахароснижающую терапию, лекарственные препараты, назначенные по поводу имеющихся соматических заболеваний.

Выраженность невропатического болевого синдрома оценивали на основании шкалы неврологических симптомов (Neurological Symptoms Score, NSS), которая позволяет оценить выраженность основных чувствительных проявлений ДПН (боль, парестезии, онемение) на протяжении последних 24 часов [40]. Диагностика КВН осуществлялась с применением тестов Эвинга, позволяющих оценить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и выявить расстройства ее вегетативной регуляции с регистрацией изменений АД и ЧСС. Выполнялись проба с форсированным глубоким дыханием, тест 30/15 и проба с изометрической динамометрией [22, 41]. При оценке выполнения каждого теста за 0 баллов принимали нормальный результат, за 1 балл – сомнительный/пограничный результат, 2 балла – измененный (патологический) результат. В случае если имел место патологический результат выполнения двух и более тестов или сумма баллов при выполнении всех тестов превышала 4, диагностировались нарушения вегетативной регуляции сердечной деятельности. Результаты тестирования показали, что у всех включенных в исследование больных наблюдались проявления КВН.

Объективная оценка деятельности вегетативной системы проводилась на основании результатов анализа показателей ВСП. Регистрировали показатели спектральной плотности мощности временной последовательности кардиоинтервалов RR с использованием быстрого преобразования Фурье с последующим расчетом таких показателей, как HF (высокочастотные волны в диапазоне 0,40–0,15 Гц, характеризующие парасимпатическую кардиоингибиторную активность), LF (низкочастотные волны в диапазоне 0,15–0,04 Гц, характеризующие кардиостимулирующую симпатическую активность), VLF (волны очень низкой частоты в диапазоне 0,04–0,00 Гц, отражающие активность надсегментарных вегетативных центров), LF/HF (отношение LF и HF, отражающее соотношение активности парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы), TP (общая мощность спектра, характеризующая суммарный эффект воздействий на сердечный ритм различных уровней вегетативной регуляции). ВРС оценивали на основании анализа фрагментов ритмограмм продолжительностью пять минут. Исследование проводили с помощью комплекса «Ритм, АД-03». Кроме того, в ходе наблюдения за пациентами регистрировали нежелательные явления (НЯ) и оценивали их потенциальную связь с приемом лекарственных препаратов. Исходные выраженность и проявления невропатического синдрома у больных трех групп не отличались.

При статистическом анализе результатов использовали программный пакет SPSS 21.0. Количественные показатели представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), качественные – в виде

абсолютного значения и частоты (n%). Значимость различий количественных показателей с нормальным распределением оценивали на основании t-критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, использовали критерий Манна – Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На фоне проводимой терапии у пациентов первой группы на 30-е сутки наблюдалось снижение интенсивности болевого синдрома, что подтверждалось уменьшением значений по шкале NSS (отличия не носили статистически значимого характера). На 60-е сутки значения данного показателя уменьшились на 37% по сравнению с исходными ($p < 0,05$). У пациентов второй группы на 30-е сутки имело место значительное уменьшение (на 22%) показателей по шкале NSS ($p < 0,05$). Значения оказались ниже, чем у больных первой группы (отличия не носили статистически значимого характера). На 60-е сутки во второй группе наблюдалось дальнейшее снижение значений по шкале NSS (на 35% по сравнению с исходным уровнем; $p < 0,05$). Различия между первой и второй группами отсутствовали. У больных третьей группы значения по шкале NSS не менялись на протяжении периода наблюдения.

Исходно результаты спектрального анализа ВСП в наблюдавшихся группах не отличались (табл. 2). На 30-е сутки у пациентов первой группы отмеча-

Таблица 2. Результаты спектрального анализа ВСП у обследованных ($M \pm SD$)

Показатель	Период исследования	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
TP, мс ²	До лечения	1098,8 ± 103,6	1089,3 ± 95,6	1122,5 ± 102,6
	30-е сутки	1112,8 ± 97,4	1299,6 ± 89,4 ^{1,2}	1049,2 ± 99,5
	60-е сутки	1378,5 ± 94,3 ^{1,2}	1401,1 ± 95,5 ^{1,2}	1098,3 ± 118,3
VLF, мс ²	До лечения	144,6 ± 39,6	151,7 ± 34,2	154,2 ± 53,2
	30-е сутки	154,6 ± 37,5	171,1 ± 39,8	142,6 ± 37,8
	60-е сутки	189,7 ± 34,8	193,5 ± 36,6	147,0 ± 47,6
LF, мс ²	До лечения	621,7 ± 61,2	615,9 ± 54,7	653,7 ± 53,3
	30-е сутки	654,8 ± 58,4	721,8 ± 48,5 ¹	636,9 ± 64,5
	60-е сутки	763,4 ± 53,4 ¹	758,4 ± 41,4 ¹	644,0 ± 60,2
HF, мс ²	До лечения	921,4 ± 99,4	921,4 ± 99,4	993,8 ± 98,5
	30-е сутки	969,2 ± 76,1	1202,2 ± 61,2 ¹⁻³	978,6 ± 87,1
	60-е сутки	1132,5 ± 87,9 ^{1,2}	1267,3 ± 81,4 ^{1,2}	1003,8 ± 103,1
LF _{норм} , HE	До лечения	51,8 ± 7,7	55,6 ± 5,9	54,7 ± 8,3
	30-е сутки	52,6 ± 6,8	46,1 ± 5,4	51,6 ± 7,7
	60-е сутки	46,7 ± 8,1	44,3 ± 7,5	54,5 ± 9,1
HF _{норм} , HE	До лечения	47,3 ± 4,5	45,4 ± 6,2	48,3 ± 6,6
	30-е сутки	48,8 ± 4,2	54,3 ± 4,2 ¹⁻³	45,5 ± 5,7
	60-е сутки	56,4 ± 5,1 ^{1,2}	57,4 ± 5,0 ^{1,2}	46,5 ± 5,1
LF/HF	До лечения	1,8 ± 0,4	1,9 ± 0,4	1,7 ± 0,5
	30-е сутки	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,3 ^{1,2}	1,9 ± 0,4
	60-е сутки	1,2 ± 0,3 ^{1,2}	1,2 ± 0,2 ^{1,2}	1,8 ± 0,6

¹ Отличия достоверны по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$).

² Достоверность отличий между первой и третьей группами ($p < 0,05$).

³ Достоверность отличий между первой и второй группами ($p < 0,05$).

Примечание. HE – нормализованные единицы.



лось некоторое увеличение показателей TP, VLF и LF и уменьшение соотношения LF/HF ($p > 0,05$ для всех показателей). На 60-е сутки в первой группе отмечался значительный прирост значений TP (на 20%; $p < 0,05$), HF (на 18,6%; $p < 0,05$), HFнорм (на 15,8%; $p < 0,05$), величина соотношения LF/HF уменьшилась на 28% ($p < 0,05$). При исследовании на 60-е сутки указанные показатели значительно отличались от соответствующих значений в третьей группе ($p < 0,05$ для всех показателей).

Во второй группе зарегистрирована более выраженная динамика показателей: при обследовании на 30-е сутки наблюдались увеличение значения TP (на 19,2%; $p < 0,05$), HF (на 23,2%; $p < 0,05$), HFнорм (на 18,6%; $p < 0,05$) и снижение величины соотношения LF/HF (на 31,4%; $p < 0,05$). Зарегистрированные результаты статистически значимо не отличались от таковых в первой группе, но достоверно отличались от показателей в третьей группе. На 60-е сутки во второй группе были выявлены дальнейшее нарастание значений показателей TP (на 25,4%; $p < 0,05$), HF (на 27,3%; $p < 0,05$), HFнорм (на 21,1%; $p < 0,05$) и уменьшение величины соотношения LF/HF (на 36,8%; $p < 0,05$). Изменения остальных показателей на 60-е сутки не носили достоверного характера по сравнению с исходными уровнями. Величина показателей абсолютной и относительной мощности низкочастотного спектра во второй группе на 60-е сутки была существенно выше, чем в третьей ($p < 0,05$). Статистически значимые отличия показателей оценки ВРС в первой и второй группах на 60-е сутки отсутствовали. В третьей группе показатели ВРС на протяжении периода наблюдения оставались стабильными.

Способ введения Ипигрикса не ассоциировался с развитием НЯ. В ходе исследования НЯ не зарегистрированы. Ни одному из пациентов не потребовалось прекращения лечения или изменения режима приема препарата вследствие плохой переносимости лечения. Анализ результатов субъективной оценки эффективности и переносимости терапии показал, что большинство пациентов первой и второй групп расценили его результаты как хорошие и очень хорошие.

Обсуждение

Вовлечение в патологический процесс периферической нервной системы у пациентов с СД 2-го типа представляет собой нередкое тяжелое осложнение основного заболевания. Как свидетельствуют результаты многочисленных исследований, вегетативные расстройства, прежде всего нарушения регуляции ритма и сосудистого тонуса, существенно ухудшают прогноз заболевания, угрожают жизни пациента и несут в себе риск наступления инвалидизации. Разработка методов эффективной коррекции вегетативных нарушений у больных ДПН остается актуальной задачей. В этой связи несомненный интерес представляет изучение применения ипидакрина (Ипигрикс®), продемонстри-

ровавшего высокую эффективность, у пациентов с различными поражениями периферической нервной системы.

Заключение

Результаты представленного исследования показали, что у пациентов всех трех групп до начала участия в исследовании имели место проявления вегетативной кардиальной невропатии в виде преимущественной активации симпатического отдела и относительного подавления активности парасимпатического отдела. Изначально у всех пациентов наблюдалось снижение мощности преимущественно высокочастотных колебаний, что могло указывать на явления недостаточности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Избыточная активность симпатического отдела при недостаточности парасимпатической иннервации является характерной особенностью вегетативной ДПН, однако нередко встречается и у пациентов с метаболическим синдромом [42].

После проведенной терапии отмечалось статистически значимое увеличение представленности низкочастотных колебаний, что свидетельствовало о восстановлении функционального состояния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Наблюдалось более раннее наступление клинического эффекта (на 30-е сутки исследования) у пациентов, которые получали комбинированное лечение: вначале Ипигрикс® вводился парентерально, затем перорально. Однако при обследовании на 60-е сутки терапии было установлено, что выраженность эффекта проводимого лечения существенным образом не зависела от режима введения препарата. Полученные данные позволяют рассматривать возможность комбинированного лечения у пациентов с более выраженными вегетативными расстройствами при необходимости ранней коррекции вегетативных нарушений.

Дальнейшего изучения требует вопрос о длительности проведения терапии препаратом Ипигрикс®. Принимая во внимание хроническое течение как собственно СД 2-го типа, так и обусловленных им неврологических осложнений, у значительной части пациентов следует рассматривать возможность проведения многократных повторных курсов лечения Ипигриксом.

В ходе исследования отмечалось положительное влияние Ипигрикса на выраженность чувствительных нарушений у больных ДПН. Положительный эффект заключался в уменьшении интенсивности невропатического болевого синдрома, а также других его проявлений. Полученные результаты подтверждают данные ранее проведенных исследований, показавших эффективность ипидакрина у пациентов с невропатическим болевым синдромом.

Кроме того, хорошая переносимость препарата и отсутствие значимых НЯ на фоне терапии, установленные в исследовании, могут способствовать повышению приверженности пациентов лечению.



Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют рассматривать Ипигрикс® в качестве препарата, назначение которого целесообразно у пациентов с ДПП с вегетативными нарушениями. Представляется перспективным и обоснованным проведение рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, направленных на дальнейшее углубленное изучение эффективности применения ипидакрина у пациентов с поражением периферической нервной системы, об условленным СД 2-го типа. *

Литература

1. Moradinazar M., Babakhani M., Rostami R., et al. Epidemiological status of type 2 diabetes mellitus in the Middle East and North Africa, 1990–2019. *East Mediterr. Health J.* 2022; 28 (7): 478–488.
2. Malik A.O., Chen H., Tang F., et al. Association of country economy and socioeconomic factors on risk factor control for primary prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus: insights from the DISCOVER study. *Indian Heart J.* 2022.
3. Da Rocha Fernandes J., Ogurtsova K., Linnenkamp U., et al. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2016; 117: 48–54.
4. Ogurtsova K., da Rocha Fernandes J.D., Huang Y., et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017; 128: 40–50.
5. Ponto K.A., Koenig J., Peto T., et al. Prevalence of diabetic retinopathy in screening-detected diabetes mellitus: results from the Gutenberg Health Study (GHS). *Diabetologia.* 2016; 59: 1913–1919.
6. Jaacks L.M., Siegel K.R., Gujral U.P., Narayan K.M.V. Type 2 diabetes: a 21st century epidemic. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 30: 331–343.
7. Балаболкин М.И., Чернышова Т.Е., Трусов В.В., Гурьева И.В. *Диабетическая нейропатия: патогенез, диагностика, классификация, прогностическое значение, лечение.* М.: Экспертиза, 2003.
8. Ziegler D., Zentai C.P., Perz S., et al. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/ KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care.* 2008; 31: 556–561.
9. 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.
10. Maser R., Mitchell B., Vinik A., Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes – a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2003; 26 (6): 1895–1901.
11. Строков И.А., Фокина А.С., Строков К.И., Дроконова О.О. Современные принципы диагностики и лечения диабетической полинейропатии. *Медицинский совет.* 2014; 5: 38–43.
12. Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A. Cardiac autonomic neuropathy: risk factors, diagnosis and treatment. *World J. Diabetes.* 2018; 9: 1–24.
13. Elsharkawy R.E., Azim A.G., Osman M.A., et al. Peripheral polyneuropathy and cognitive impairment in type II diabetes mellitus. *Neuropsychiatric. Dis. Treatment.* 2021; 17: 627–635.
14. Tabak A.G., Herder C., Rathmann W., et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet.* 2012; 379 (9833): 2279–2290.
15. Yagihashi S., Mizukami H., Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: where are we now and where to go? *J. Diabetes Investig.* 2011; 2 (1): 18–32.
16. Jaiswal M., Divers J., Dabelea D., et al. Prevalence of and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in youth with type 1 and type 2 diabetes: SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care.* 2017; 40: 1226.
17. Albers J., Herman W., Pop-Busui R., et al. Subclinical neuropathy among Diabetes Control and Complications Trial participants without diagnosable neuropathy at trial completion: possible predictors of incident neuropathy? *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications (EDIC) Research Group.* *Diabetes Care.* 2007; 30 (10): 2613–2618.
18. Deli G., Bosnyak E., Pusch G., et al. Diabetic neuropathies: diagnosis and management. *Neuroendocrinology.* 2013; 98 (4): 267–280.
19. Kirthi V., Reed K.I., Alattar K., et al. Multimodal testing reveals subclinical neurovascular dysfunction in prediabetes, challenging the diagnostic threshold of diabetes. *Diabet. Med.* 2022; e14952.
20. Shi W., Zhang J., Chen D., et al. Heart rate variability and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Appl. Bionics Biomech.* 2022; 2475750.
21. Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb. Clin. Neurol.* 2014; 126: 63.
22. Agashe S., Petak S. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.* 2018; 14 (4): 251–256.
23. Chiriaco M., Sacchetta L., Forotti G., et al. Prognostic value of 24-hour ambulatory blood pressure patterns in diabetes: a 21-year longitudinal study. *Diabetes Obes. Metab.* 2022.
24. Lin K., Wei L., Huang Z., Zeng Q. Combination of Ewing test, heart rate variability, and heart rate turbulence analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (45): e8296.



25. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011; 27 (7): 639–653.
26. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Волковская И.В. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование. *Анналы аритмологии.* 2009; 4: 21–27.
27. Benichou T, Pereira B, Mermillod M, et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018; 13 (4): e0195166.
28. Vági O.E., Svébis M.M., Domján B.A., et al. Association of cardiovascular autonomic neuropathy and distal symmetric polyneuropathy with all-cause mortality: a retrospective cohort study. *J. Diabetes Res.* 2021; 6662159.
29. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Пышкина Л.И. Применение альфа-липовой кислоты у пациентов с диабетической полиневропатией. *Эффективная фармакотерапия.* 2019; 15 (39): 56–61.
30. Головачева В.А., Парфенов В.А. Диабетическая полиневропатия: оптимальная фармакотерапия и междисциплинарный подход. *Эффективная фармакотерапия.* 2017; 9: 14–21.
31. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Зайцев К.А. и др. Применение препарата аксамон в комплексной реабилитации больных с двигательными нарушениями при патологии поясничного отдела позвоночника. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2008; 9: 45–47.
32. Кукушкин М.Л., Карпова М.Н., Кузнецова Л.В., Клишина Н.Ю. Обезболивающее действие ипидакрина. *Российский журнал боли.* 2019; 17 (3): 29–33.
33. Катунина Е.А., Аванесова О.В., Пестовская О.Р. и др. Применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы при лечении заболеваний периферической нервной системы. *Фарматека.* 2009; 15: 66–69.
34. Батышева Т.Т., Костенко Е.В., Бойко А.Н. Комплексное лечение невропатии лицевого нерва с применением нейромидина и антиоксидантной терапии. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2004; 4: 199–202.
35. Авакян Г.Н., Авакян Г.Г. Клинико-электронейромиографическое исследование эффективности ипидакрина у пациентов с мононевропатиями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015; 9: 17–22.
36. Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И. Применение ипидакрина в лечении заболеваний периферической нервной системы. *Нервные болезни.* 2003; 3: 17–18.
37. Живолупов С.А., Воробьева М.Н., Самарцев И.Н., Рашидов Н.А. Инновации в дифференциальной диагностике и мониторинге терапии пояснично-крестцовых радикулопатий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014; 8: 25–28.
38. Рачин А.П., Шаров М.Н., Рачин С.А., Прокофьева Ю.С. Наблюдательное исследование по оценке эффективности применения препарата Ипигрикс при диабетической полиневропатии (исследование НИРВАНА). *Нервные болезни.* 2018; 2: 24–30.
39. Камчатнов П.Р., Баранцевич Е.Р., Чугунов А.В. и др. Эффективность применения ипидакрина у пациентов с диабетической полиневропатией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022; 14 (3): 38–43.
40. Ziegler D, Gries F.A. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes.* 1997; 46 Suppl 2: S62–S66.
41. Парфенов В.А., Головачева В.А. Междисциплинарное ведение пациентов с диабетической невропатией. *Эффективная фармакотерапия.* 2017; 38: 42–49.
42. Лунина Е.Ю., Петрухин И.С. Диагностическая ценность спектрального анализа вариабельности ритма сердца для выявления кардиальной автономной нейропатии при сахарном диабете 2 типа. *Российский кардиологический журнал.* 2012; 3 (95): 42–46.

Efficacy of the Ipigrix in Patients with Diabetic Polyneuropathy

P.R. Kamchatnov, PhD, Prof.¹, E.R. Barantsevich, PhD, Prof.², A.A. Kabanov, PhD¹, A.V. Chugunov, PhD¹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Contact person: Pavel R. Kamchatnov, pavkam7@gmail.com

Damage to the peripheral nervous system is a frequent complication of various somatic diseases, in particular, type 2 diabetes mellitus. The development of diabetic polyneuropathy (DPN) is associated with a significant increase in the risk of death, disability, and a decrease in the quality of life of patients. The article discusses the pathogenesis and clinical manifestations of vegetative DPN, provides information on the effectiveness of the use of ipidacrine (Ipigrix) in this condition. The results of clinical studies on the use of Ipigrix in patients with various forms of DPN are analyzed, the results of evaluating the effectiveness and safety of treatment are evaluated.

Key words: diabetic polyneuropathy, cardiac autonomic neuropathy, diabetic autonomic neuropathy, heart rate variability, autonomic disorders, diagnosis, treatment, Ipigrix

ИПИГРИКС®

Ипидакрин

Ощути себя!

Ингибитор холинэстеразы центрального и периферического действия*

- Восстанавливает нервно-мышечную проводимость
- Уменьшает двигательные и чувствительные нарушения
- Улучшает когнитивные функции

Разные формы выпуска и дозировки для выбора оптимального режима терапии



Реклама

© Grindex, 2022

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ипигрикс®
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Регистрационный номер: Ипигрикс®,
таблетки - ЛП - 003193 от 12.04.2021, инъекции - ЛП - 003204 от 30.11.2021

ООО "Гриндекс Рус",
117556, Москва, Варшавское шоссе, д. 74, к. 3, 5 этаж
Тел.: +7 (495) 771-65-05, www.grindex.ru

Grindex



Хроническая обструктивная болезнь легких и инсульт: две стороны одного процесса – хроническое воспаление и окислительный стресс

М.В. Путилина, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Марина Викторовна Путилина, profput@mail.ru

Для цитирования: Путилина М.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и инсульт: две стороны одного процесса – хроническое воспаление и окислительный стресс. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (33): 30–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-33-30-34

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является третьей по значимости причиной смерти в мире. Усиление окислительного стресса и воспаление в локальном микроокружении легких негативно сказываются на состоянии других органов (например, сердца, головного мозга и кровеносных сосудов) и служат основными движущими механизмами в патофизиологии ХОБЛ. Вероятно, заболевания легких, включая ХОБЛ, можно рассматривать как новые факторы риска инсульта. Целенаправленное совместное купирование механизмов, лежащих в основе как ХОБЛ, так и инсульта (в частности, окислительного стресса, местного и системного воспаления), способно привести к увеличению выживаемости и улучшению качества жизни пациентов. В данном аспекте целесообразна и патогенетически обоснована превентивная терапия препаратом Цитохром С.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, инсульт, воспаление, окислительный стресс, Цитохром С

Введение

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является третьей по значимости причиной смерти в мире [1]. В последние годы распространенность этой патологии возрастает, особенно среди курильщиков и переболевших COVID-19 [2]. Курение занимает одну из ведущих позиций в патогенезе ХОБЛ. У курильщиков развивается системный провоспалительный процесс с активацией хронического воспаления и усилением окислительного стресса с прогрессирующим поражением органов-мишеней (сердце, головной мозг) [3]. По данным Росстата, 39,1% (43,9 млн) взрослого населения России являются активными курильщиками, а количество заболевших новой коронавирусной инфекцией превышает 10 млн. В то же время растет смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Часто в реальной клинической практике недооценивается тот факт, что у пациентов с ХОБЛ повышен риск инсульта, особенно в течение нескольких недель после обострения ХОБЛ [5]. При этом от 30 до 50% летальных исходов этого заболевания обусловлены

сопутствующими сердечно-сосудистыми проблемами, такими как ишемическая болезнь сердца, гипертония и диабет [6]. Аналогичные ассоциации наблюдаются у никогда не куривших людей при снижении функции легких [7]. Следствием высокого риска субклинических цереброваскулярных нарушений становятся несвоевременная диагностика и лечение острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Клиническая картина таких нарушений характеризуется бессимптомными (немыми) лакунарными инфарктами, микроангиопатиями, что укладывается в структуру «болезни мелких сосудов», причем повреждаются не только сосуды головного мозга, но бронхоальвеолярные [8, 9].

Усиление окислительного стресса в локальном микроокружении легких является основным движущим механизмом в патофизиологии ХОБЛ, что может напрямую влиять на поражение других жизненно важных органов. Вероятно, заболевания легких, включая ХОБЛ, становятся новыми факторами риска инсульта. Системное воспаление и окислительный стресс на фоне нарушенной функции бронхолегочной



системы способны независимо увеличивать риск инсульта. Поэтому корреляции ХОБЛ и инсульта требуют дальнейшего изучения для разработки профилактических и лечебных стратегий [10].

Окислительный стресс

ХОБЛ приводит к системному воспалению и окислительному стрессу, которые служат ключевыми механизмами повреждения головного мозга, обусловленного церебральной ишемией. Окислительный и нитрозативный стресс играет ключевую роль в развитии ишемии и гипоксии. В то же время отчетливо прослеживается связь традиционных факторов риска (атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета, пожилого и старческого возраста) с развитием бронхолегочной патологии. Это подтверждает факт, что ОНМК чаще развиваются у пациентов с ХОБЛ по сравнению с населением в целом [10]. У больных ХОБЛ риск как ишемического, так и геморрагического инсульта на 20% выше [5, 10].

У всех пациентов с ХОБЛ повышены системные маркеры окислительного стресса – окисленные липопротеины низкой плотности, белковые продукты перекисного окисления и малоновый диальдегид (МДА) [5]. Концентрация продуктов перекисного окисления липидов (8-изопростана, 4-гидрокси-2-ноненаля и МДА, монооксида углерода и миелопероксидазы) постоянно увеличивается в выдыхаемом воздухе у пациентов с ХОБЛ на фоне резкого снижения естественных антиоксидантов [10].

Особого внимания заслуживает связь курения и бронхолегочной патологии. Окислительный стресс, инициированный сигаретным дымом, содержит больше долгоживущих свободных радикалов и активных форм кислорода (АФК). АФК вызывают обширное воспаление, повреждение ДНК, денатурацию белков и перекисное окисление липидов. В результате усиливается воспалительно-иммунный ответ на патоген или раздражитель. Активация никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН)-оксидазы 2 на макрофагах, нейтрофилах и эпителии приводит к образованию супероксидных радикалов, которые затем могут вступать в реакцию с оксидом азота (NO) с образованием молекул пероксинитрита или быстро превращаться в перекись водорода под действием супероксиддисмутазы [11, 12]. АФК-генерирующие НАДФН-оксидазы относятся к ключевым факторам повреждения головного мозга и сосудов при церебральной ишемии [13, 14]. У курильщиков и больных ХОБЛ уровень АФК в выдыхаемом воздухе выше, чем у некурящих, причем этот уровень еще больше повышается в период обострений заболевания [10]. Курение ускоряет в 2–4 раза системную утрату и деградацию митохондрий, особенно в мышечной и легочной ткани [7]. Поврежденные митохондрии перестают быть акцепторами кислорода и субстратов. Соединяясь в цитоплазме с натрием и кальцием, они формируют эндогенные мыла, которые растворяют (смывают) липидные мембраны. В условиях нарушения энергообразующих

процессов дисбаланс энергетического метаболизма может негативно отразиться на клетке и даже привести к ее гибели [3].

Дефицит аденозинтрифосфата (АТФ), лежащий в основе любого вида гипоксии, запускает метаболические и структурные сдвиги в различных органах и тканях. Уменьшение концентрации АТФ связано с блокадой ключевого фермента гликолиза – фосфофруктокиназы. При этом недостаток АТФ частично компенсирует анаэробный гликолиз, но быстрое накопление лактата, развитие ацидоза усиливают аутоингибирование ферментов. Ацидоз нарушает течение многих ферментативных реакций и вместе с тем активирует некоторые фосфолипазы и протеазы, стимулируя усиление распада фосфолипидов и белков, что приводит к деструкции клеточных структур, в том числе легочной ткани. Данный процесс сопровождается повышением концентрации ненасыщенных жирных кислот и продуктов перекисного окисления липидов с подавлением и истощением антиоксидантной системы организма из-за активации супероксиддисмутазы и каталазы [12].

Высокие уровни циркулирующего МДА коррелируют с неблагоприятным неврологическим функциональным исходом у пациентов с ишемическим инсультом [13]. Окислительный стресс может вызвать сосудистую дисфункцию через инактивацию NO эндотелиального происхождения с помощью активного кислорода [14, 15]. Уменьшение биодоступности NO снижает его сосудорасширяющие, антитромбоцитарные, антипролиферативные и противовоспалительные свойства. У пациентов развивается нестабильность гемодинамики, ассоциированная с вазоспазмом. На экспериментальной модели ХОБЛ показано, что активация эндотелиально-зависимых дилататорных путей приводит к сужению мозговых сосудов [15, 16]. Происходит срыв ауторегуляции мозгового кровотока. Вследствие массивной стимуляции рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) усиливается процесс эксайтотоксического повреждения клеток. Выявленная гиперактивность NMDA-рецепторов – пусковой момент образования свободных радикалов и многочисленных процессов, приводящих к апоптотическому повреждению, при любом варианте ХОБЛ, даже у некурящих [10]. Нарушенная вентиляционная способность легких усиливает гиперкапнию, внося свой вклад в повреждение нейроваскулярной единицы (НВЕ) [17].

НВЕ – структура, состоящая из нейронов, периваскулярных астроцитов, клеток гладкой мускулатуры сосудов (перициты/астроциты), эндотелиальных клеток и базальной мембраны. Церебральная ишемия разрушительно воздействует как на структуру, так и на функционирование НВЕ. За счет увеличения проницаемости и усиления инфильтрации воспалительными клетками нарушается функция эндотелия и ухудшается перфузия головного мозга, коррелируемая с повреждением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). В совокупности эти механизмы усугубляют повреждение головного мозга при ишемии [3].



При геморрагическом инсульте скопление крови в головном мозге приводит к быстрому повреждению НВЕ вследствие механической травмы и повышения внутричерепного давления. Постепенно развивается вторичное ишемическое повреждение, при котором запускаются патофизиологические механизмы, включая эксайтотоксичность, окислительный стресс, воспаление, цитотоксичность крови, гиперметаболизм и нарушение ГЭБ [18]. Так формируется порочный круг: гипоксия – ишемия – митохондриальная дисфункция – срыв ауторегуляции – инсульт [19].

Воспаление

У пациентов с ХОБЛ достоверно увеличиваются показатели маркеров воспаления, а также фибриногена, сывороточного амилоида А [19, 20]. В воспалительные реакции вовлекаются несколько типов иммунокомпетентных клеток, в том числе макрофаги, нейтрофилы и Т-клетки [20, 21]. Эти клетки высвобождают различные медиаторы (например, фактор некроза опухоли альфа, моноцитарный хемотаксический белок 1, АФК, лейкотриен В₄, интерлейкин (ИЛ) 8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, эластаза нейтрофилов, металлопротеиназа матрикса, НАДФН-оксидаза, циклооксигеназа 1 и 2). Перечисленные биологические субстраты вызывают вторичное повреждение структур мозга. В условиях повреждения (ишемия, гипоксия, инфекция, травма) количество неактивных рецепторов увеличивается, нарушается связь с потенциал-зависимыми калиевыми каналами, активируются микроглии [19]. Избыток глутамата индуцирует движение микроглии в направлении поврежденных нейронов, активирует NMDA-рецепторы, вход ионов Ca²⁺ и высвобождение АТФ [13]. Блокада K⁺-канала уменьшает высвобождение провоспалительного цитокина ИЛ-1-бета из активированной микроглии, провоцируя уменьшение инфламмасом. В дополнение к увеличению числа макрофагов и нейтрофилов эти клетки, по-видимому, имеют нарушенную фагоцитарную функцию, что приводит к нарушению клиренса апоптотических клеток, и потенциально способствуют хроническому воспалительному состоянию [21]. Подобный процесс характеризуется повторяющимися циклами повреждения и восстановления, приводя к структурному ремоделированию стенок дыхательных путей (отложение коллагена и гиперсекреция слизи), разрушению паренхимы и альвеолярных стенок, а следовательно, к альвеолярному расширению и эмфиземе. Системное воспаление при ХОБЛ инициирует и/или ухудшает сопутствующие состояния, такие как сердечно-сосудистые заболевания, традиционные факторы риска инсульта и собственно инсульт. Вирусные и бактериальные патогены, в том числе новая коронавирусная инфекция, заметно увеличивают продукцию АФК и системное воспаление и соответственно усугубляют ХОБЛ и сопутствующие заболевания. При этом инсульт сам по себе вызывает повреждение/дисфункцию легких [22, 23]. Не исключено, что ухудшение функции легких из-за

инсульта способствует увеличению долгосрочной смерти после него.

Итак, ХОБЛ приводит к системному воспалению, окислительному стрессу, которые являются ключевыми механизмами повреждения головного мозга, связанного с инсультом. Исходя из этого, можно предположить, что ХОБЛ служит независимым фактором риска инсульта и усугубляет его тяжесть.

Профилактические стратегии инсульта у пациентов с ХОБЛ

Стратегии вторичной профилактики инсульта традиционно базируются на применении антигипертензивных препаратов, антиагрегантов, статинов и коррекции уровня глюкозы. Однако для пациентов с ХОБЛ необходима превентивная терапия постгипоксических нарушений. Целенаправленное совместное купирование механизмов, лежащих в основе как ХОБЛ, так и инсульта (окислительного стресса, местного и системного воспаления), может привести к увеличению выживаемости и улучшению качества жизни пациентов. Традиционно для этой цели используются препараты антиоксидантного ряда [24, 25]. Тем не менее пациенты с бронхолегочной патологией и курильщики требуют особых подходов к выбору препарата этого класса [25].

У пациентов с ХОБЛ различной этиологии развивается вторичная митохондриальная дисфункция с запуском регулируемого апоптоза. Поэтому для улучшения состояния таких пациентов необходимо выбирать антиоксидантную терапию с учетом основных особенностей этиопатогенеза заболевания [11, 26].

Препарат Цитохром С является регулятором окислительно-восстановительных процессов в тканях за счет перехода железа в составе гема из окисленного состояния Fe (III) в восстановленное Fe (II). Цитохром С активирует перенос электронов между комплексами «кофермент Q – цитохром С – редуктаза» и «цитохром С – оксидаза», не связывая кислород и участвуя в тканевом дыхании [25–29]. Этот гемосодержащий белок регулирует апоптоз и участвует в клеточном дыхании [26].

В условиях ишемии у пациентов с ХОБЛ есть еще один фактор, усугубляющий энергетический дефицит: препараты базовой терапии (статины, бета-блокаторы) способствуют быстрому истощению запасов кофермента [27]. В отечественной медицине свыше 30 лет используется препарат естественного происхождения из сердец крупного рогатого скота Цитохром С [28–30]. В организме он по сути выполняет функцию заместительной терапии. Дело в том, что при гипоксии из-за структурных нарушений митохондрии теряют часть своих компонентов, включая переносчики электронов. Препарат Цитохром С не только антиоксидант. Это классический цитопротектор с выраженным метаболическим эффектом, что позволяет применять его при различной кардиальной патологии и любых гипоксических состояниях [28–31].



В экспериментальных исследованиях доказано, что экзогенный Цитохром С при гипоксии проникает в клетку и митохондрии, встраивается в дыхательную цепь, способствует нормализации энергопродуцирующего окислительного фосфорилирования.

Доказана эффективность препарата Цитохром С при цереброваскулярной патологии, в частности коррекции гипоксических состояний, связанных с расстройствами мозгового кровообращения и ишемическими инсультами [28].

Сравнительное исследование эффективности препарата Цитохром С и этилметилгидроксипиридина сукцината в комплексном лечении пациентов (средний возраст – 73,9 года) с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью и/или аритмией, продемонстрировало более выраженную эффективность препарата Цитохром С в виде повышения толерантности к физической нагрузке и значимого уменьшения частоты желудочковых экстрасистол [31].

Профилактическое введение Цитохрома С в дозе 0,3 мг/кг оказывает церебропротективный эффект при гипоксии мозга, предотвращая или уменьшая патологические процессы (развития внутриклеточного и внеклеточного отека ткани мозга) [30].

Цитохром С способствует нормализации уровня белка S100b – основного маркера повреждения нервных клеток и снижения индекса апоптоза, рассчитанного на основании экспрессии каспазы-3 в ткани головного мозга при экспериментальном инфаркте головного мозга [32].

В условиях реальной клинической практики у пациентов с хроническими и острыми проявлениями митохондриальной дисфункции особенно важно

назначение препаратов простой и недлительной схемы применения. Цитохром С при любых гипоксических состояниях назначается двумя курсами по 10 мг внутривенно или внутримышечно один-два раза в день в течение десяти дней с десятидневным перерывом. Биодоступность одинакова при обоих способах введения. Крайне важно, что Цитохром С – единственный из антигипоксантов, который зарегистрирован для лечения асфиксии плода и разрешен к применению в педиатрической практике.

Дальнейшие исследования препарата Цитохром С позволят еще больше оценить его роль в коррекции митохондриальной дисфункции, в том числе при использовании в различных комбинациях с другими лекарственными средствами.

Заключение

Современные данные подтверждают патогенетические корреляции между ХОБЛ и инсультом. Единые системные воспалительные механизмы запускают повреждение головного мозга и усугубляют функциональный дефицит, усиливая воспаление церебральных сосудов, нарушение ГЭБ, отек мозга и эксайтотоксичность. Кроме того, системное воспаление активирует окислительный стресс с избыточными уровнями АФК, запуском гиперактивности тромбоцитов, повышая предрасположенность к тромботическим или эмболическим событиям. Таким образом, воздействие на эти пути можно рассматривать как способ предотвращения инсульта при ХОБЛ. Использование препарата Цитохром С считается патогенетически оправданным.

Превентивная терапия ХОБЛ антигипоксантами требует дальнейших клинических исследований. *

Литература

1. Srivastava K., Thakur D., Sharma S., Punekar Y.S. Systematic review of humanistic and economic burden of symptomatic chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics*. 2015; 33 (55): 467–488.
2. rosstat.gov.ru/folder/313/document/180031.
3. Путилина М.В. Роль дисфункции эндотелия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач*. 2012; 7: 24–28.
4. Путилина М.В., Вечорко В.И., Гришин Д.В., Сидельникова Л.В. Острые нарушения мозгового кровообращения, ассоциированные с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120 (12): 109–117.
5. Portegies M.L., Lahousse L., Joos G.F., et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of stroke: the Rotterdam study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2016; 193 (3): 251–258.
6. MacLay J.D., MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest*. 2013; 143 (3): 798–807.
7. Baechler B.L., Bloembergen D., Quadrilatero J. Mitophagy regulates mitochondrial network signaling, oxidative stress, and apoptosis during myoblast differentiation. *Autophagy*. 2019; 15 (9): 1606–1619.
8. Путилина М.В. Современные представления о болезни мелких сосудов головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119 (11): 65–73.
9. Zakharchuk N., Nevzorova V., Brodskaya T., Gonchar E. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity. *J. Lung Pulm. Respir. Res*. 2018; 5 (1): 3–6.
10. Austin V., Crack P.J., Bozinovski S., et al. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? *Clin. Sci. (Lond.)*. 2016; 130 (13): 1039–1050.
11. Bernardo I., Bozinovski S., Vlahos R. Targeting oxidant-dependent mechanisms for the treatment of COPD and its comorbidities. *Pharmacol. Ther*. 2015; 155: 60–79.
12. Путилина М.В. Особенности комбинированной нейропротекторной терапии острых нарушений мозгового кровообращения. *РМЖ*. 2009; 4: 261–266.



13. Elsayed W.M., Abdel-Gawad E.-H.A., Mesallam D.I.A., El-Serafy T.S. The relationship between oxidative stress and acute ischemic stroke severity and functional outcome. *Egypt J. Neurol. Psychiatry Neurosurg.* 2020; 56: 74.
14. Kaisari S., Rom O., Aizenbud D., Reznick A.Z. Involvement of NF- κ B and muscle specific E3 ubiquitin ligase MuRF1 in cigarette smoke-induced catabolism in C2 myotubes. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 788: 7–17.
15. Alhayaza R., Haque E., Karbasiafshar C., et al. The Relationship between reactive oxygen species and endothelial cell metabolism. *Front. Chem.* 2020; 8: 592688.
16. Geltser B.I., Brodskaya T.A., Kotelnikov V.N., et al. Endothelial dysfunction of cerebral and major arteries during chronic obstructive disease. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2007; 144 (6): 768–771.
17. Finkelstein J., Cha E., Scharf S.M. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009; 4: 337–349.
18. Aronowski J., Zhao X. Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage: secondary brain injury. *Stroke.* 2011; 42 (6): 1781–1786.
19. Biktimirov A., Pak O., Bryukhovetskiy I., et al. Neuromodulation as a basic platform for neuroprotection and repair after spinal cord injury. *Prog. Brain Res.* 2021; 266: 269–300.
20. Kazmierczak M., Ciebiada M., Pekala-Wojciechowska A., et al. Evaluation of markers of inflammation and oxidative stress in COPD patients with or without cardiovascular comorbidities. *Heart Lung Circ.* 2015; 24 (8): 817–823.
21. Pelgrim C.E., Peterson J.D., Gosker H.R., et al. Psychological comorbidities in COPD: targeting systemic inflammation, a benefit for both? *Eur. J. Pharmacol.* 2019; 842: 99–110.
22. Pollock R.D., Rafferty G.F., Moxham J., Kalra L. Respiratory muscle strength and training in stroke and neurology: a systematic review. *Int. J. Stroke.* 2013; 8 (2): 124–130.
23. Katsoularis I., Fonseca-Rodríguez O., Farrington P., et al. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet.* 2021; 398 (10300): 599–607.
24. Горошко О.А., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б. и др. Клинико-фармакологические аспекты применения антиоксидантных лекарственных средств. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2016; 4–5: 905–912.
25. Chertkova R.V., Brazhe N.A., Bryantseva T.V., et al. New insight into the mechanism of mitochondrial Cytochrome C function. *PLoS One.* 2017; 12 (5): e0178280.
26. Путилина М.В. Комбинированная нейропротекторная терапия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач.* 2012; 4: 69–73.
27. Thyagarajan D. Mitochondrial disease. In: *Neurological therapeutics principles and practice.* Ed. J.H. Noseworthy. Second ed. Abingdon: Informa Healthcare. 2006; 2: 152: 1743–1758.
28. Зинченко В.А. Терапия гипоксических нарушений при расстройствах мозгового кровообращения и применение цитохрома С в их коррекции. *Цитохром С и его клиническое применение.* Л.: ЛНИИГиПК, 1990.
29. Ващенко В.И., Хансон К.П., Шабанов П.Д. Цитохром С как лекарственное средство: прошлое, настоящее, будущее. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2005; 4 (1): 27–37.
30. Инструкция по медицинскому применению препарата Цитохром С, ЛСР-008117/08-261021, Р N001202/01-090908.
31. Чельцов В.В., Мартынов А.И., Гущина Ю.Ш. и др. Метаболическая терапия при хронической сердечной недостаточности. *Терапия.* 2016; 4 (8): 54–60.
32. Отчет о научно-исследовательской работе «Изучение специфической фармакологической активности препарата Цитохром С, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 10 мг, на модели ишемического инсульта у крыс». Ленинградская область, 2019.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Stroke: Two Sides of the Same Process – Chronic Inflammation and Oxidative Stress

M.V. Putilina, PhD, Prof.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Marina V. Putilina, profput@mail.ru

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is currently the third leading cause of death in the world. Increased oxidative stress and inflammation in the local microenvironment of the lungs affect the damage of other organs (for example, the heart, brain and blood vessels) and are the main driving mechanisms in the pathophysiology of COPD. Lung diseases, including COPD, are probably becoming new risk factors for stroke. Targeted joint relief of the mechanisms underlying both COPD and stroke (in particular, oxidative stress, local and systemic inflammation) can lead to increased survival and improved quality of life of patients. Preventive therapy with Cytochrome C is expedient and pathogenetically justified.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, stroke, inflammation, oxidative stress, Cytochrome C

ЦИТОХРОМ С



**Оригинальный антигипоксанта
с двойным механизмом действия**

не влияет на уровень АД и ЧСС¹

**Цитохром С применяют в комплексной
терапии в качестве средства, улучшающего
тканевое дыхание, при состояниях,
сопровождающихся нарушением
окислительно-восстановительных
процессов в организме.¹**

**По 10 мг в/м 1 раз
в день — 10 дней**

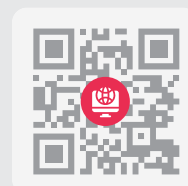
**Перерыв
10 дней**

**По 10 мг 1 раз
в день — 10 дней**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Цитохром С.

**SAMSON
MED**

Производитель:
ООО «Самсон-Мед»,
Россия г. Санкт-Петербург,
Московское шоссе, д. 13
тел. 8 800 1000 554
(звонок по России бесплатный)
www.samsonmed.ru



Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.



Рассеянный склероз: механизмы нейропластичности и возможности терапии

О.В. Курушина, д.м.н., проф., Р.С. Рохас, Ю.С. Воробьева

Адрес для переписки: Ольга Викторовна Курушина, Ovkurushina@mail.ru

Для цитирования: Курушина О.В., Рохас Р.С., Воробьева Ю.С. Рассеянный склероз: механизмы нейропластичности и возможности терапии. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (33): 36–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-33-36-40

Нейропластичность является важнейшим механизмом компенсации неврологического, а следовательно, клинического ухудшения при многочисленных патологиях мозга, включая рассеянный склероз. До сегодняшнего дня механизм адаптации в мозге пациента, страдающего рассеянным склерозом, неизвестен. В статье показано, как у пациентов с различными формами рассеянного склероза и большими объемами повреждения мозга, подтвержденными магнитно-резонансной томографией, возникают минимальные клинические проявления. Кроме того, раскрываются некоторые нейронные механизмы, потенциально способные минимизировать последствия потери нейронов.

Ключевые слова: рассеянный склероз, нейропластичность, восстановление

Рассеянный склероз (РС) – одна из наиболее актуальных медико-социальных проблем современной неврологии, значимость которой обусловлена высокой распространенностью заболевания, разнообразием его клинических проявлений, а также развитием заболевания у молодых людей, как правило, в возрасте от 20 до 40 лет. РС является основной причиной нетравматической неврологической инвалидности у лиц молодого возраста [1, 2]. В последние десятилетия постепенно расширяющаяся доступность фармакологических методов лечения изменила эволюцию заболевания, оказав сильное влияние на воспалительный компонент рецидивирующе-ремиттирующей (RR) фазы [3]. Как следствие – снижение частоты рецидивов, а также количества новых/активных поражений на магнитно-резонансной томографии (МРТ). Однако, к сожалению, доступное фармацевтическое вооружение менее эффективно в лечении нейродегенеративного аспекта заболевания и замедлении его прогрессирования, что в свою очередь приводит к более высокому глобальному бремени болезни (ГББ), связанному с РС. Согласно последнему исследованию ГББ, неврологические заболевания становятся основной причиной снижения показателя количества лет жизни с поправкой на инвалидность (DALY). И хотя смертность, связанная с РС, значительно снизилась за последнее десятилетие, возрастные DALY не изменились [4]. Соответственно заболеваемость оказывает более сильное влияние на ГББ. При этом на случаи от средней до тяжелой степени приходится свыше 60% бремени болезни [4, 5]. Кроме того, выявленные факторы риска объясняют менее 10% бремени DALY при большинстве неврологических состояний, включая РС [4]. Таким образом, отсутствие превентивных подходов и ограниченная способность фармакологической терапии предотвращать нейродегенерацию обуславливают

острую потребность в стратегиях, способных смягчить прогрессирующую инвалидность.

В настоящее время вполне устоявшейся считается точка зрения, согласно которой атрофия и потеря нейронной ткани характерны для ранних стадий РС [6–8]. Однако в ряде случаев объем поражения мозга не соответствует течению заболевания, демонстрируя способность нервной ткани развивать различные механизмы адаптации и пластичности. В то же время нейропластичность – общий физиологический процесс, универсальный для биологии мозга, но специфический для каждой нейронной сети или микросреды. Речь идет о сложности процессов, продуктов и компонентов базовой и клинической биохимии, поскольку это не только структурные модификации набора дендритов, но внутри- и внеклеточные адаптации, использующие различные бимолекулярные сигнальные пути [9].

В период с 1960 по 1970 г. благодаря исследованиям структуры синапсов на основе факторов роста нейронов, прорастания аксонов и долговременного потенцирования в синапсах парадигма науки о мозге изменилась от понимания нервной ткани как жесткой и неизменной структуры к осознанию ее как динамичной, адаптируемой и пластичной системы. В дальнейшем, с 1990 по 2010 г., основные успехи были достигнуты в терапии нейрональными стволовыми клетками, факторами роста нервов и изучении роли ферментов в центральной нервной системе. Теперь ясно, что ферменты играют решающую роль в пластичности мозга, поскольку они функционируют на важнейших перекрестках различных путей передачи сигнала и могут катализировать превращения тысяч белковых субстратов [10–12].

В настоящее время под пластичностью мозга понимают функциональную способность центральной нервной системы уменьшать и минимизировать последствия различных



структурных или физиологических изменений независимо от их происхождения или причины. Такой процесс происходит благодаря способности нервной системы испытывать структурно-функциональные изменения, вызванные эндогенными и экзогенными воздействиями [13–15].

Способность мозга адаптироваться и компенсировать последствия повреждения, пусть даже частично, выше в первые годы жизни, чем в зрелом возрасте. Механизмы, посредством которых осуществляются явления пластичности, носят гистологический, биохимический и физиологический характер. Субъект испытывает функционально-клиническое улучшение с постепенным восстановлением утраченных функций [16, 17].

Механизмы, которые использует нервная система, в зависимости от места возникновения дополняются механизмами, с помощью которых создаются новые связи и синапсы [18].

1. Ветвление или реактивный синаптогенез: недостаточность нервной ткани в определенном месте мозга может быть частично заполнена ветвлением, направляемым растущими аксонами и нейроспецифическими белками. Новые сформированные взаимосвязи образуются из ранее существовавших аксонов. Синаптогенез может быть адаптивным или дезадаптивным, и его роль в восстановлении после повреждения мозга пока неясна.

2. Сверхчувствительность при денервации возникает в результате постоянного увеличения реакции нейронов вследствие снижения афферентации. Рецепторный участок может стать более чувствительным к нейротрансмиттеру, или количество рецепторов может возрасти. Денервационная сверхчувствительность в свою очередь может быть фактором реорганизации центральной нервной системы.

3. Поведенческая компенсация: после повреждения мозга могут развиваться новые комбинации поведения; пациент может использовать иные группы мышц или другие когнитивные стратегии.

4. Нейротрансмиссия путем несинаптической диффузии: этот новый механизм был продемонстрирован у пациентов с инфарктом головного мозга. После разрушения дофаминергических путей происходит увеличение регуляции внесинаптических мембранных рецепторов.

5. Раскрытие: нейронные связи, которые в нормальном состоянии были заторможены, могут быть разблокированы после повреждения мозга.

6. Трофические факторы: связаны с восстановлением мозга после травмы. Помимо фактора роста нервов (NGF) описывают важность в процессе нейропластичности интегринов, нейротрофинов, мозгоспецифического нейротрофического фактора (BDNF), нейротрофина 3, нейротрофина 4/5, цилиарного нейротрофического фактора, фибробластического фактора развития, глиального нейротрофического фактора. Трофические факторы могут влиять на рост нейритов и аксонов за счет местного воздействия.

7. Синапсы и нейротрансмиттеры. Синапсы – это фосфопротеины, которые связывают симпатические везикулы и прикрепляют их к цитоскелету мембран. Нейротрансмиттеры помимо опосредованной передачи трансинаптической информации оказывают влияние на эффекты синаптогенеза и перестройки нейронов. В других формах синаптической пластичности кальций и прочие мессенджеры вызывают внутриклеточные события, такие как фосфорилирование белков

и изменения в экспрессии генов, что в конечном итоге приводит к постоянным изменениям в синаптической потенции.

8. Регенерация нервных волокон и клеток происходит в основном в периферической нервной системе, где шванновские клетки обеспечивают благоприятную среду для процессов регенерации и способствуют высвобождению факторов развития нервов, мозгоспецифического нейротрофического фактора, нейротрофина 3, нейротрофина 4/5.

9. Диализ связывает восстановление функции с восстановлением нейронной популяции с помощью миграции или вовлечения в сеть нейронов из отдаленных участков, но имеющих отношение к месту повреждения.

10. Нейротрансмиттеры. Некоторые нейротрансмиттеры добавляются для кодирования трансинаптической информации, что оказывает влияние на архитектуру нейронов, благоприятствует развитию дендритных отростков, соединяя нейроны с помощью нейромодуляции.

11. Долговременное потенцирование: процесс обучения и памяти, включающий синаптическую пластичность. Его экспериментальная область сосредоточена на исследованиях передачи глутамата и рецептора N-метил-D-аспартата, где консолидация кодов памяти и процессы у млекопитающих связаны со стимулами долговременного потенцирования.

Несмотря на интенсивные исследования механизмов, управляющих синаптической пластичностью, до сих пор неясно, как нейропластичность влияет на морфологию и физиологию мозга. Но благодаря свойству нервной системы структурно и функционально изменяться в ответ на эндогенные или экзогенные воздействия, в частности на эмоциональные переживания и реакции, а также любые иные элементы деятельности нервной системы, в любой момент человеческой жизни изучение синаптической пластичности остается чрезвычайно важным, в том числе для полного понимания того, как работает мозг.

Адаптивную пластичность широко изучали как способность мозга к структурным и функциональным изменениям в ответ на переживания и стимулы окружающей среды у здоровых людей, а также в ответ на повреждение тканей с целью восстановления гомеостаза [19]. Однако данные изменения также можно рассматривать как отражение так называемой неадаптивной пластичности, представляющей собой aberrantную модификацию, связанную с плохим клиническим исходом [19, 20]. Часто эти два механизма тесно взаимосвязаны, и граница между двумя явлениями очень узкая. Дезадаптивная пластичность была предметом нескольких исследований у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения и двигательными нарушениями [21]. Показано, что в ряде случаев нейропластичность становится причиной формирования неверных моделей движения или усиленной активации контралатерального двигательного пути, что препятствует восстановлению поврежденной области. В данном случае нейропластичность рассматривается как дезадаптивная, поскольку является препятствием для полноценной реабилитации пациентов. При РС различие между адаптивными и неадаптивными механизмами полностью не доказано и в отсутствие достоверных клинических показателей затрудняет однозначную интерпретацию изменений [22].



Как правило, у пациентов с РС в ответ на упражнения или когнитивные нагрузки наблюдается более широкая функциональная активация мозга, чем у здоровых испытуемых, что позволяет определить ее как компенсаторный механизм для сохранения удовлетворительного клинического состояния [23, 24]. Однако некоторые исследования показали, что улучшение двигательной активности связано со снижением объема активации головного мозга после реабилитационного вмешательства, что интерпретировалось как повышение синаптической эффективности и восстановление специализированной функции именно в поврежденной области [25, 26]. Необходимо отметить, что в других исследованиях сообщалось об увеличении активации, связанной с заданием и улучшении функционального состояния в силу реабилитации двигательных функций [24, 27–29].

Подобное очевидное несоответствие подтверждает, что одни и те же механизмы нейропластичности могут приводить к противоположным клиническим результатам и считаться либо адаптивными, либо дезадаптивными, вероятно, в зависимости от нескольких факторов, включая характер повреждения ткани и его местоположение, а также стадию заболевания. Необходимо также учитывать, что новые инструменты для изучения глобальных связей мозга продемонстрировали очень сложную иерархическую организацию внутри мозга, состоящую из сетей и узлов, взаимодействующих через разрозненные и не связанные между собой области головного мозга. Следовательно, дихотомическое разделение функциональных перестроек на адаптивные и дезадаптивные может чрезмерно упростить понимание действительных патологических и восстановительных процессов при РС. Для полноценного обсуждения требуются дальнейшие длительные исследования функционального состояния мозга под влиянием различных терапевтических методов [30].

Демиелинизация и потеря аксонов считаются основными детерминантами неврологического дефицита при РС, поэтому все терапевтические стратегии, направленные на восстановление структурной целостности, представляют собой попытку добиться уменьшения неврологического дефицита. Функциональное восстановление при РС достигается и поддерживается репарацией повреждений посредством ремиелинизации, с исчезновением воспаления и последующей функциональной реорганизацией. Но надо отметить, что на данном этапе способы фармакологического воздействия на процессы нейропластичности остаются недостаточно изученными.

В настоящее время в литературе встречаются только единичные попытки оценить влияние современной терапии РС на процессы нейропластичности. При этом чаще оцениваются процессы структурного восстановления как маркер эффективного влияния на процессы неврологической реабилитации. В ряде работ отмечается отсутствие влияния традиционной терапии препаратами интерферона бета и глатирамера ацетата на воспалительные изменения [31, 32]. В связи с этим фокус изучения возможностей нейронального восстановления смещается на препараты второй линии терапии и новые терапевтические подходы. Одним из таких перспективных препаратов является мемантин, антагонист рецепторов NMDA. Сама идея использовать препарат, влияющий на глутаматный каскад, в качестве потенциального препарата для стимуляции нейропластично-

сти и предотвращения когнитивных нарушений у пациентов с РС возникла из гипотезы, согласно которой патогенез ряда симптомов при РС может быть связан с чрезмерным усилением сигнала в склерозированных участках при этой аутоиммунной патологии [33]. Предыдущие исследования воздействия мемантина на недементные когнитивные расстройства различной природы позволяют говорить о его достаточном влиянии как на структурные, так и на функциональные аспекты таких нарушений [34]. Попытка повысить порог возбудимости постсинаптической мембраны глутаматергического синапса и тем самым уменьшить гибель этой категории нейронов легла в основу гипотезы повышения нейропластичности у пациентов с различными формами РС. Данная гипотеза первоначально была подтверждена в экспериментальных работах при моделировании РС на животных [35]. В дальнейшем исследователи сосредоточились на изучении влияния мемантина на когнитивную дисфункцию. В одной из работ оценивали влияние терапии Акатинолом Мемантином на пациентов с достоверным вторично прогрессирующим РС. Все участники имели как субъективно отмечаемые нарушения памяти и внимания, так и объективные подтверждения когнитивного дефицита. Больные получали Акатинол Мемантин в течение 12 месяцев. Этого периода было достаточно для подтверждения гипотезы влияния блокады NMDA-рецепторов на процессы нейропластичности. Кратковременное улучшение показателей нейропсихологических тестов может быть связано с обучением, поэтому исследователи сосредоточились на долговременном наблюдении. В целом, по результатам проведенного исследования, наиболее выраженные положительные изменения отмечались уже на третий месяц терапии. В последующие шесть месяцев наблюдалась менее положительная динамика или стабилизация достигнутого уровня функционирования рабочей памяти [36].

Тем не менее результаты ряда дальнейших исследований подчеркивают недостаточность имеющихся данных о влиянии мемантина при кратковременном использовании на коррекцию некоторых двигательных и когнитивных симптомов у пациентов с различными формами РС [37]. Однако все исследователи подчеркивают необходимость дальнейшего изучения роли воздействия на глутаматный каскад для стимуляции нейропластичности при демиелинизирующих заболеваниях, равно как и безопасность ведения пациентов на терапии мемантином, ведь степень побочных эффектов препарата позволяет достаточно широко применять его в терапии [38].

Таким образом, дальнейшие работы, посвященные более подробному изучению процессов нейропластичности под влиянием мемантина, представляются перспективными.

Отдельного внимания заслуживают немедикаментозные методы стимуляции нейрональной пластичности у пациентов с РС. Структурные изменения, описанные после реабилитационного лечения, включают ремиелинизацию, регенерацию нейроаксонов, прорастание нейронов, синаптогенез, тогда как функциональные изменения отражают адаптивные перестройки сети. Считается, что суммарный эффект изменений, относящихся к процессам нейропластичности, компенсирует повреждение ткани [39]. Однако эти процессы нельзя изучать на клеточном уровне с помощью современных методов нейровизуализации, в частности МРТ.



Более того, доказательное определение роли разрозненных механизмов, действующих одновременно, является сложной, а временами и нерешаемой задачей [40].

Несмотря на то что реабилитация широко используется у лиц с РС, особенно на средних и поздних стадиях заболевания, отсутствие надежных маркеров ее эффективности вместе с использованием различных переменных (реабилитационные условия, а также тип, частота и продолжительность лечения) и единых методических подходов к ведению таких пациентов затрудняет сравнение тех немногочисленных данных литературы, которые имеются на текущий момент [25].

Тем не менее очевидно, что при таком сложном заболевании, как РС, индивидуальные способности к восстановлению с точки зрения как клинической неврологической дефицитарности, так и нейропластичности зависят от нескольких факторов: действующих патогенетических механизмов, уровня инвалидности, когнитивных нарушений, социально-экономических и семейных условий. Реабилитация является ключевым аспектом среди всех вмешательств, направленных на сохранение качества жизни и снижение ГББ, связанного с РС. Между тем исследований влияния реабилитации на реорганизацию мозга немного, а достоверность их результатов затруднена в силу небольшого объема выборки, потенциальной систематической ошибки из-за отсутствия регистрации протокола и крайней неоднород-

ности данных с точки зрения характеристик пациентов, условий реабилитации. Для полноценной оценки эффективности различных медикаментозных и немедикаментозных методик необходима стандартизация реабилитационных вмешательств, облегчающая определение соответствующего реабилитационного подхода для конкретного пациента. В данном аспекте МРТ-маркеры представляют собой важную составляющую процесса оценки и должны быть внедрены в клиническую практику, а также в научные исследования эффективности реабилитационных вмешательств. Действительно, они предоставляют количественную, воспроизводимую информацию о нейропластических изменениях, лежащих в основе клинических достижений, расширения знания сообщества о роли реабилитации в изменении эволюции болезни и способствуя разработке индивидуальных стратегий реабилитации на индивидуальном уровне. Но необходимо учитывать, что однозначная интерпретация структурных и функциональных данных затруднена и еще больше осложняется продолжающимися патологическими механизмами хронически развивающегося заболевания, такого как РС. Поэтому всегда следует представлять ассоциации между маркерами МРТ и клиническими/поведенческими данными. Это имеет основополагающее значение для характеристики изменений с точки зрения адаптивных или неадекватных реакций и облегчает оценку успеха данного реабилитационного лечения. *

Литература

1. Zvereva N.V. All-Russian Scientific-Practical Conference 'Experimental Methods of Pathopsychology and the Experience of Their Application' to the 100th anniversary of Susanna Yakovlevna Rubinstein (1911–1990) – Clinical Psychology and Special Education – 2012/1. Clinical Psychology and Special Education [Internet]. 2012 [cited 28 February 2022]; 1 (1) // psyjournals.ru/en/psyclin/2012/n1/51380.shtml.
2. Shevchenko J.L., Kuznetsov A.N., Ionova T.I., et al. Long-term results of autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in multiple sclerosis: physician and patient perspectives. *Ana Hematol.* 2015; 94: 1149–1157.
3. Comi G., Radaelli M., Sorensen P.S. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet.* 2017; 389 (10076): 1347–1356.
4. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18 (5): 459–480.
5. Kaufmann M., Vaney C., Barin L., et al. Long-term worsening of different body functions in persons with progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.* 2020; 6 (4): 2055217320964514.
6. Reddy H., Narayanan S., Arnoutelis R., et al. Evidence of adaptive functional changes in the cerebral cortex with multiple sclerosis axonal injury. *Brain.* 2000; 123: 2314–2320.
7. Jacobsen C., Hagemeyer J., Myhr K.M., et al. Brain atrophy and disability progression in patients with multiple sclerosis: a 10-year follow-up study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2014; 85 (10): 1109–1115.
8. Calabrese M., Agosta F., Rinaldi F., et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2009; 66 (9): 1144–1150.
9. Garcés Vieira M.V., Suárez Escudero J.C. Neuroplasticity: biochemical and neurophysiological aspects. *CES Med.* 2014; 28 (1): 119–132.
10. Fawcett J. Molecular control of brain plasticity and repair. *Prog. Brain Res.* 2009; 175: 501–509.
11. Swanson L.W., Cowan W.M. The connections of the septal region in the rat. *J. Comp. Neurol.* 1979; 186 (4): 621–655.
12. Gulyaeva N.V. Molecular mechanisms of neuroplasticity: an expanding universe. *Biochemistry (Mosc).* 2017; 82 (3): 237–242.
13. Wang X., Merzenich M.M., Sameshima K., Jenkins W.M. Remodeling of the representation of the hand in the adult cortex determined by the timing of tactile stimulation. *Nature.* 1995; 378 (6552): 71–75.
14. Lipton S.A., Kater S.B. Neurotransmitter regulation of neuronal growth, plasticity and survival. *Trends Neurosci.* 1989; 12 (7): 265–270.
15. Pfrieger F.W., Barres B.A. Synaptic efficacy reinforced by glial cells in vitro. *Science (NY).* 1997; 277 (5332): 1684–1687.
16. Di Filippo M., de Iure A., Durante V., et al. Synaptic plasticity and experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for multiple sclerosis. *Brain Res.* 2015; 1621: 205–213.
17. Sierra Benítez E.M., León Pérez M.Q. Brain plasticity, a neuronal reality. *J. Med. Sci. Pinar del Río.* 2019; 23 (4): 599–609.



18. Kalincik T., Vivek V., Jokubaitis V., et al. Sex as a determinant of the incidence of relapses and the progressive course of multiple sclerosis. *Brain*. 2013; 136 (Pt 12): 3609–3617.
19. Nava E., Röder B. Adaptation and maladaptation insights from brain plasticity. *Prog. Brain Res.* 2011; 191: 177–194.
20. Trojan S., Pokorný J. Theoretical aspects of neuroplasticity. *Physiol. Res.* 1999; 48 (2): 87–97.
21. Jang S.H. Motor function-related maladaptive plasticity in stroke: a review. *NeuroRehabilitation*. 2013; 32 (2): 311–316.
22. Mandolesi L., Polverino A., Montuori S., et al. Effects of physical exercise on cognitive functioning and wellbeing: biological and psychological benefits. *Front. Psychol.* 2018; 9: 509.
23. Tavazzi E., Bergsland N., Cattaneo D., et al. Effects of motor rehabilitation on mobility and brain plasticity in multiple sclerosis: a structural and functional MRI study. *J. Neurol.* 2018; 265 (6): 1393–1401.
24. Rocca M.A., Meani A., Fumagalli S., et al. Functional and structural plasticity following action observation training in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2019; 25 (11): 1472–1487.
25. Tavazzi E., Cazzoli M., Pirastru A., et al. Neuroplasticity and motor rehabilitation in multiple sclerosis: a systematic review on MRI markers of functional and structural changes. *Front. Neurosci.* 2021; 15: 707675.
26. Peran P., Nemmi F., Dutilleul C., et al. Neuroplasticity and brain reorganization associated with positive outcomes of multidisciplinary rehabilitation in progressive multiple sclerosis: a fMRI study. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020; 42: 102127.
27. Guerrero S., Morabito R., Baglieri A., et al. Cortical reorganization in multiple sclerosis after intrathecal baclofen therapy. *Neurocase*. 2014; 20: 225–229.
28. Akbar N., Sandroff B.M., Wylie G.R., et al. Progressive resistance exercise training and changes in resting-state functional connectivity of the caudate in persons with multiple sclerosis and severe fatigue: a proof-of-concept study. *Neuropsychol. Rehabil.* 2020; 30: 54–66.
29. Boffa G., Tacchino A., Sbragia E. Preserved brain functional plasticity after upper limb task-oriented rehabilitation in progressive multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2019; 27 (1): 77–84.
30. Schoonheim M.M., Meijer K.A., Geurts J.J.G. Network collapse and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Front. Neurol.* 2015; 6: 82.
31. Макшаков Г.С. Оценка роли В-лимфоцитов и менингеального воспаления в развитии нейродегенерации и тяжести клинического течения рассеянного склероза: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2020.
32. Ziemssen T. Modulating processes within the central nervous system is central to therapeutic control of multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2005; 252 (Suppl 5): v38–v45.
33. O'Grady K.P., Dula A.N., Lytle B.D. Glutamate-sensitive imaging and evaluation of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2019; 25 (12): 1580–1592.
34. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Мхитарян Э.А. Эффективность Акатинола Мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Российский неврологический журнал*. 2019; 3: 37–44.
35. Sulkowski G., Dąbrowska-Bouta B., Salińska E., Strużyńska L. Modulation of glutamate transport and receptor binding by glutamate receptor antagonists in EAE rat brain. *PLoS One*. 2014; 9 (11): e113954.
36. Булдакова Н.Ф., Мугутдинова Б.Т., Овчаров В.В. и др. Диагностика и лечение когнитивных нарушений при рассеянном склерозе. *Consilium Medicum*. 2007; 9 (8): 53–56.
37. Turalde C.W.R., Espiritu A.I., Anlacan V.M.M. Memantine for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Front. Neurol.* 2021; 11: 574748.
38. He D., Zhou H., Guo D., et al. Pharmacologic treatment for memory disorder in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 10: CD008876.
39. Plautz E.J., Milliken G.W., Nudo R.J. Effects of repetitive motor training on movement representations in adult squirrel monkeys: role of use versus learning. *Neurobiol. Learn Mem.* 2000; 74 (1): 27–55.
40. Tavazzi E., Zivadinov R., Dwyer M.G., et al. MRI biomarkers of disease progression and conversion to secondary-progressive multiple sclerosis. *Expert Rev. Neurother.* 2020; 20: 821–834.

Multiple Sclerosis: Mechanisms of Neuroplasticity and Therapy Possibilities

O.V. Kurushina, PhD, Prof., R.S. Rokhas, Yu.S. Vorobyova

Volgograd State Medical University

Contact person: Olga V. Kurushina, Ovkurushina@mail.ru

Neuroplasticity is the most important mechanism of compensation for neurological and, consequently, clinical deterioration in numerous brain pathologies, including multiple sclerosis. To date, the mechanism of adaptation available in the brain of a patient suffering from multiple sclerosis is unknown. This article shows how minimal clinical manifestations are possible in patients with various forms of multiple sclerosis and large amounts of brain damage confirmed by magnetic resonance imaging (MRI). In addition, some neural mechanisms are revealed that are potentially able to minimize the consequences of the loss of neurons.

Key words: multiple sclerosis, neuroplasticity, recovery

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

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





Задержка речевого и психомоторного развития у детей: основные причины, диагностика, подходы к терапии

И.С. Преображенская, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Преображенская И.С. Задержка речевого и психомоторного развития у детей: основные причины, диагностика, подходы к терапии. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (33): 42–51.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-33-42-51

В статье подробно обсуждаются причины нарушения познавательного развития ребенка начиная с этапов внутриутробного развития, в периоде новорожденности, раннем детском возрасте, во время обучения в школе. Приведены современные данные о таких состояниях, как задержка речевого и психического развития, расстройства аутистического спектра, генетические синдромы с задержкой развития, фетальный алкогольный синдром, детский церебральный паралич, синдром гиперактивности и дефицита внимания. Проанализированы подходы к терапии нарушений познавательного развития детского возраста.

Ключевые слова: когнитивные функции, задержка речевого и психического развития, расстройства аутистического спектра, детская эпилепсия, детский церебральный паралич, фетальный алкогольный синдром, интеллектуальная недостаточность, дефицит внимания, гиперактивность, лечение, реабилитация, Глицин, Биотредин

Когнитивные, или познавательные, функции – важнейшая часть деятельности головного мозга человека, направленная на распознавание информации, поступающей из внешнего мира, составление суждений об окружающем мире и себе, хранение полученной информации и обмен ею с другими людьми. Таким образом, с помощью познавательных функций фактически создаются и запоминаются идентичность и уникальность жизни и опыта каждого индивида. Согласно существующей современной классификации DSM-V, среди когнитивных функций различают узнавание, или гнозис, способность к выполнению и автоматизации сложных целенаправленных движений, или праксис, речь (при этом в функцию речи входят понимание устной и письменной речи, собственно говорение, а также письмо), память, внимание. Отдельно выделяют интеллект – способность к осознанному или спонтанному творчеству, построение программы, контроль за ее выполнением вплоть до достижения полученного результата, а также социальный и эмоциональный интеллект – способность понимать эмоции окружающих и свои собственные, выстраивать правильное социальное поведение в связи с этой информацией, способность соотносить свое поведение с реакцией окружающих и гибко меняться в зависимости от запросов социальной среды [1].

Согласно теории динамической организации психических функций А.Р. Лурия [2], различают три функциональных блока, обеспечивающих психическую деятельность человека. В первый блок входят структуры ствола головного мозга, подкорковые ганглии, лимбическая система, в том числе гиппокамп, а также медиобазальные отделы лобной коры. Этот блок преимущественно отвечает за скорость психических процессов, память, уровень внимания, частично за мотивацию. Второй блок организации психических функций, ответственный за прием и обработку информации, включает первичные, вторичные и третичные ассоциативные зоны теменной, височной и затылочной коры. Третий блок – система программирования и контроля за выполняемой деятельностью – представлен лобными долями больших полушарий.

На момент рождения у ребенка в большей степени сформированы первый блок и частично второй блок организации психической деятельности. Впоследствии происходят миелинизация и создание необходимых нейрональных связей, что служит основой для достижения необходимого уровня внимания, в том числе способности поддерживать его длительное время, а также для полноценного развития гнозиса, праксиса и речи.



Несколько позже формируются функции, связанные с передними отделами головного мозга: архитектоника и миелинизация передних отделов головного мозга завершаются в среднем к девяти годам жизни. Конечно же на этом развитие познавательных функций не заканчивается: человек приобретает и накапливает новые знания, опыт, способности на протяжении всей жизни. Количество нейронов, вовлеченных в познавательный процесс, равно как и количество нейрональных связей, обеспечивает так называемый церебральный и когнитивный резерв. Под церебральным резервом понимают объем анатомических структур и функциональных взаимосвязей мозга, вовлеченных в познавательный процесс (иными словами, количество нейронов и синапсов), под когнитивным – объем накопленных человеком знаний.

Таким образом, познавательные функции у ребенка до девяти лет считаются физиологически (не патологически) несовершенными и незавершенными. В процессе созревания отдельных структур центральной нервной системы отмечается неравномерность, или гетерохрония: одни структуры завершают развитие и приближаются к взрослой архитектонике мозга раньше других. Поскольку морфологическое развитие завершается раньше функционального, часто имеет место «кризисное» развитие ребенка, когда какая-либо познавательная функция запускается, казалось бы, очень быстро. На самом деле до того, как эта функция начала проявляться конкретными познавательными способностями, например способностью говорить, были завершены многие морфологические процессы – архитектоника необходимых для речи отделов коры, создание синаптических взаимосвязей и миелинизация аксонов с формированием качественных проводящих путей. В отсутствие внешних проявлений какой-либо познавательной функции нельзя быть уверенным, что ее морфологическое развитие в настоящий момент не происходит.

На скорость и качество развития познавательных функций влияют как непосредственное состояние головного мозга (структурная и/или физиологическая целостность, повреждение мозга в анамнезе, заболевание, приводящее к поражению определенных отделов головного мозга или замедляющее его развитие), так и социальное окружение ребенка. Когнитивные функции обеспечивают человеку возможность взаимодействия с окружающим социумом и развиваются также в присутствии социума. Многочисленные исследования состояния головного мозга детей, находящихся в социально бедной среде, в отсутствие значимого взрослого (детские дома), показали, что у тех детей, которые находились в состоянии социальной депривации шесть и более месяцев, имела место не только функциональная задержка речевого и психомоторного развития, но и морфологическая незрелость каких-либо социальных структур. Так, T.J. Eluvathingal и соавт. [3] выявили церебральный гипометаболизм глюкозы в лимбических и паралимбических структурах мозга вместе с когнитивной, эмоциональной незрелостью и импульсивностью у детей, переживших в раннем возрасте тяжелую со-

циальную и эмоциональную депривацию в детских домах Восточной Европы (средний возраст включенных в исследование детей составил $9,7 \pm 2,6$ года).

M.A. Mehta и соавт. [4] попытались оценить взаимосвязь между ранним негативным опытом и последующим развитием мозга. Авторы показали достоверно меньший объем лимбических структур, а также лобной коры у подростков, переживших эмоциональную и социальную депривацию в раннем детском возрасте, по сравнению с показателями сходных по возрасту добровольцев без опыта пребывания в неблагоприятной социальной среде, без значимых взрослых, в раннем детском возрасте. Интересно, что объем миндалевидного тела при этом был больше у детей, переживших эмоциональную и социальную депривацию.

Сходные данные приводят M.A. Sheridan и соавт. [5], P.J. Marshall и соавт. [6, 7], A.R. Tarullo и соавт. [8], R.M. Govindan и соавт. [9]. В условиях относительно быстрого изменения социальной депривации на адекватную социальную среду морфологические церебральные изменения уменьшаются, а в ряде случаев исчезают. Так, R.E. Vanderwert и соавт. [10], оценив состояние соответствия ЭЭГ-ритмов возрасту, установили, что у детей, пребывавших в детских домах не более чем до 24 месяцев жизни, созревание коры больших полушарий соответствовало возрастным нормам начиная с восьми лет. До этого возраста отмечалось отставание созревания церебральных структур в сочетании с задержкой развития познавательных функций. В некоторых ситуациях нахождение ребенка в социально бедной среде в отсутствие значимого взрослого может привести к устойчивому снижению эмоционального интеллекта и, как следствие, трудностям с выстраиванием последующих социальных взаимодействий.

N. Tottenham и соавт. [11] анализировали объем гиппокампа и миндалевидного тела, а также правильность распознавания эмоций у 78 детей с опытом нахождения в детском доме. Дети с опытом длительной социальной депривации плохо распознавали как положительные, так и отрицательные эмоции на лицах (в исследовании использовалась программа, учитывающая распознавание эмоций по типу go-no-go: при появлении на экране компьютера лица с негативным эмоциональным выражением ребенок должен нажать на определенную кнопку и отметить среди предъявленных изображений все, на которых показаны лица людей с отрицательными эмоциями). Одновременно у детей основной исследуемой группы исследователи выявили достоверно больший объем миндалевидного тела. Вероятно, увеличение объема лимбических структур было попыткой компенсировать недостаточный эмоциональный и социальный опыт. Тем не менее это не позволило достичь необходимого уровня социального и эмоционального интеллекта. Клинически указанные изменения могут проявляться нарушениями познавательных функций и поведения, напоминающими расстройство аутистического спектра в сочетании с повышенной тревожностью.



Согласно DSM-V и Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11), недостаточное развитие и/или регресс когнитивных функций у детей относятся к разделу «Нарушения нейроразвития» и включают:

- 1) интеллектуальную недостаточность;
- 2) расстройства коммуникации, в том числе:
 - ✓ расстройство речи;
 - ✓ расстройство речевой артикуляции;
 - ✓ социальное расстройство коммуникации;
- 3) расстройства спектра аутизма;
- 4) расстройство внимания и гиперкинетическое расстройство;
- 5) специфические расстройства обучения;
- 6) двигательные (часто сочетающиеся с когнитивными) расстройства:
 - ✓ расстройство развития координации движений;
 - ✓ стереотипии;
 - ✓ тикозное расстройство.

Как видим, из классификации полностью исключены применяемые до сих пор некоторыми неврологами, психiatрами, педиатрами и нейропсихологами термины «олигофрения», «имбецильность», «дебильность» и т.д. Не используется и классификация, принятая в диагностике когнитивных нарушений взрослого возраста. Согласно этой классификации, выделяют малое нейрокогнитивное расстройство (ранее – умеренные или легкие когнитивные нарушения (mild cognitive impairment)), большое нейрокогнитивное расстройство (ранее – деменция) и субъективные когнитивные нарушения (пациент ощущает когнитивное снижение, но при выполнении нейропсихологического тестирования не выявляется нарушений, демонстрирующих отклонение от возрастной нормы). Строго говоря, термин «когнитивные нарушения» вообще не используется в детском возрасте. И это понятно с учетом особенностей формирования и созревания когнитивных функций у детей: до определенного возраста функциональная когнитивная незрелость считается нормой. Кроме того, диагностировав у ребенка интеллектуальную недостаточность, неправомерно утверждать, что она сохранится в дальнейшем, в том числе во взрослом возрасте. Даже при выраженном поражении головного мозга или грубой социальной депривации мозг ребенка – развивающаяся функциональная система с высокой нейропластичностью, нейро- и синаптогенезом, способностью переобучения нейронов вследствие активности нейротрофических факторов. В силу особенностей строения и развития детского мозга проводимые реабилитационные мероприятия могут выраженно уменьшить или вовсе устранить дефекты когнитивного развития ребенка. Установление диагноза интеллектуальной недостаточности – не приговор ребенку и его родителям, а необходимость особого внимания к нему специалистов, создания реабилитационного маршрута, позволяющего достичь оптимального развития познавательных функций и социальной адаптации независимо от диагноза. Наиболее частые причины интеллектуальной недостаточности в детском возрасте представлены на рисунке. Как правило, нарушение познавательного развития вследствие генетической патологии проявляется

с рождения, сочетается с характерным для того или иного заболевания фенотипом, часто с другой соматической или неврологической патологией. К наиболее распространенным заболеваниям, сопровождающимся когнитивным снижением, относятся синдромы Дауна [12], Прадера – Вилли [13], Ангельмана [14], Эдвардса (демонстрирует наиболее тяжелое течение) [15], Вильямса [16], Корнелии де Ланге [17]. В целом генетическое исследование является необходимым методом для всех детей с задержкой и/или регрессом познавательного развития в течение первых месяцев или первого года жизни.

Наиболее часто интеллектуальная недостаточность токсического генеза обусловлена злоупотреблением матерью алкоголем во время беременности (фетальный алкогольный синдром, ФАС). Необходимо отметить, что российские педиатры, неврологи и психиатры сталкиваются с проблемами диагностики и ведения пациентов с ФАС. Остановимся на этих вопросах подробнее. Согласно существующим международным критериям [18], поражения нервной системы, связанные с алкоголем, объединены в группу расстройств фетального алкогольного спектра. Среди них выделяют собственно ФАС (одним из проявлений которого считается интеллектуальная недостаточность, а также задержка речевого и психомоторного развития), частичный ФАС (не обнаруживается полного соответствия критериям ФАС; например, имеются особенности роста, лицевые стигмы, но отсутствует интеллектуальная недостаточность), врожденные пороки развития, связанные с употреблением алкоголя («волчья» пасть, «заячья» губа, клинодактилия, пороки сердца и т.д.), нарушения развития нервной системы, обусловленные употреблением алкоголя (в том числе *spina bifida*, синдром короткой конечной нити). Таким образом, можно обозначить широкий спектр заболеваний, развивающихся на фоне злоупотребления матерью алкоголем во время беременности и далеко не всегда сопровождающихся интеллектуальной недостаточностью, но, несомненно, несущих серьезные последствия для жизни и здоровья ребенка. Не существует доказанных корреляций между длительностью злоупотребления алкоголем, сроками беременности, дозами и видом принимаемого алкоголя и риском развития расстройств фетального алкогольного спектра. Сказанное означает, что любая доза алкоголя, принятая во время беременности, потенциально способна привести к проблемам со здоровьем ребенка. Для диагностики ФАС необходимо соответствие международным критериям данного состояния:

- 1) дисморфия лица (с учетом расовых и национальных особенностей внешности обнаруживаются три характерные лицевые особенности):
 - ✓ сглаженный желобок;
 - ✓ тонкая граница вермильона;
 - ✓ маленькие глазные щели ($\geq 10\%$ -ное отклонение от возрастной и расовой нормы);
- 2) проблемы развития, а именно подтвержденное пренатальное или послеродовое снижение роста или веса либо и то и другое ($\geq 10\%$ -ное отклонение), а также последующая недостаточность роста и веса (в соот-



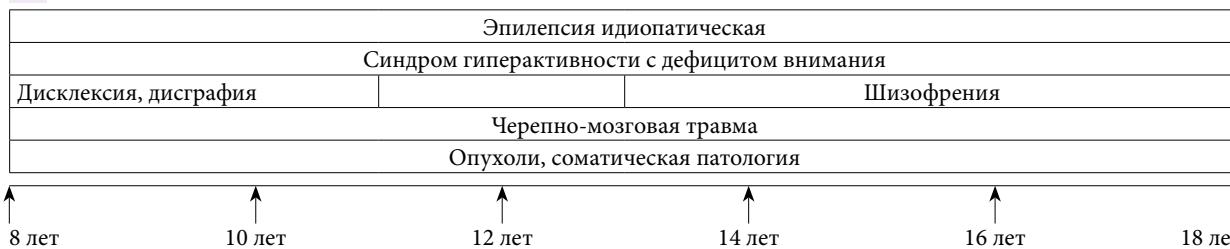
А



Б



В



Наиболее частые причины интеллектуальной недостаточности в детском возрасте (А – от рождения до трех лет; Б – от трех до восьми лет; В – от восьми до 18 лет)

- ветствии с возрастом, полом, гестационным возрастом, расой или этнической принадлежностью), аномалии развития центральной нервной системы;
- структурные изменения в виде уменьшения окружности головы ($\geq 10\%$ -ное отклонение) в соответствии с возрастом и полом;
- очаговые неврологические симптомы, не являющиеся последствием послеродовой травмы, воспаления или другой патологии;
- функциональные признаки поражения нервной системы: поведение, способность к обучению в школе и другие особенности не соответствуют возрасту индивидуума; нарушение и недоразвитие в интеллектуальной и познавательной деятельности, в том числе задержка психического развития (не менее двух стандартных отклонений от возрастной нормы), или функциональные дефициты (не менее одного стандартного отклонения от воз-

растной нормы) по крайней мере в трех из следующих областей:

- ✓ познавательные расстройства или существенные несоответствия, связанные с развитием;
- ✓ нарушение управляющих функций;
- ✓ задержка или недостаточность моторных функций;
- ✓ нарушение внимания и гиперактивность;
- ✓ дефицит социальных навыков;
- ✓ другие потенциальные сферы, которые могут быть затронуты.

Для диагностики ФАС необходимо выявить у ребенка признаки всех трех элементов лицевого дисморфии в сочетании с физическим недоразвитием, недостаточностью роста и веса, а также признаками, свидетельствующими об отклонении в развитии центральной нервной системы (учитываются наличие очаговой неврологической симптоматики и функциональные нару-



шения, свидетельствующие о поражении центральной нервной системы и формировании интеллектуальной недостаточности, не связанной с другими заболеваниями и состояниями, например недоношенностью). Установление подобного диагноза на основании только лицевой дисморфии в сочетании с данными анамнеза категорически неприемлемо, поскольку сходные изменения лица могут отмечаться при ряде иных, не связанных с алкогольным спектром патологий (например, синдромы Корнелии де Ланге, Миллера – Дикера, Опитца, Вильямса, секвенция ди Джорджа).

Детский церебральный паралич (ДЦП) – полиэтиологический синдром, проявляющийся приобретенной в процессе внутриутробного развития и/или родов патологией белого и/или серого вещества головного мозга [19]. Следует отметить, что когнитивные нарушения – необязательные клинические проявления ДЦП. Часто их не оценивают, а судят об их наличии по другим имеющимся симптомам поражения центральной нервной системы (особенно при тяжелых двигательных проявлениях), что считается неверным подходом к диагностике когнитивных нарушений в целом и при ДЦП в частности, ведь отсутствие оценки может привести к переоценке распространенности умственной отсталости.

При сложностях выполнения нейропсихологического тестирования дополнительными критериями, позволяющими оценить состояние познавательных функций, могут быть результаты нейровизуализации. Согласно данным исследований, для ДЦП, развивающегося в первом триместре беременности, характерно в основном поражение моторной коры, что служит основанием для формирования двигательных расстройств без существенных изменений интеллекта. Для ДЦП с дебютом во втором триместре беременности наиболее характерны проявления, связанные с поражением белого вещества. При развитии патологии в третьем триместре преимущественно поражаются кора и подкорковые структуры больших полушарий головного мозга. В отношении развития интеллектуальной недостаточности наиболее прогностически плохим критерием признается именно поражение нейронов коры и базальных ганглиев, поскольку поражение не развитых в достаточной степени у ребенка проводящих путей может значительно нивелироваться при дальнейшем развитии. Таким образом, для определения реабилитационного потенциала ребенка с ДЦП необходимо проводить как нейропсихологическую диагностику, так и анализ локализации и выраженности поражения серого и белого вещества головного мозга в отдельности [20]. В связи с этим исследователи предлагают изменить классификацию ДЦП, перейдя от оценки клинических симптомов к оценке объема и локализации поражения головного мозга. Это позволит в конечном итоге получить более объективную картину заболевания и построить верный реабилитационный маршрут.

Эпилепсия, проявляющаяся в детском возрасте преимущественно генерализованными эпилептическими припадками, ухудшает познавательный статус детей

независимо от наличия или отсутствия ДЦП, хотя часто сочетается с ним [21]. Когнитивные нарушения при эпилепсии становятся следствием сложных взаимодействий между этиологией эпилепсии, припадками, межприступными разрядами и противоэпилептическими препаратами. Чаще когнитивный дефицит развивается при эпилептических энцефалопатиях. В целом когнитивный дефицит какой-либо степени выраженности наблюдается примерно у 50% детей с эпилепсией [22–24]. При увеличении частоты или тяжести припадков существующий у ребенка когнитивный дефицит может дополнительно увеличиться (так называемый регресс психомоторного развития). Как показали исследования, факторами, наиболее значимыми для развития интеллектуальной недостаточности, являются раннее начало, высокая частота и большая продолжительность эпилептических приступов. Кроме того, существуют судорожные синдромы, которые гораздо чаще связаны с когнитивными нарушениями (например, инфантильные спазмы, синдромы Драве и Леннокса – Гасто). Признавая важность частоты и длительности эпилептических припадков для развития познавательных расстройств, тем не менее следует отметить, что количество и анатомическое расположение межприступных спайков во время сна у детей с синдромом Ландау – Клеффнера и доброкачественной роландической эпилепсией сходны, но воздействие приступов на когнитивный статус существенно различается. Это позволяет предположить, что когнитивные нарушения при эпилепсии зависят не только от характера, частоты и продолжительности эпилептических приступов, но и от этиологии заболевания, а также локализации эпилептического очага.

Анализ ЭЭГ входит в рутинное обследование детей с задержкой речевого и психомоторного развития независимо от того, зафиксированы эпилептические приступы родителями или лечащим врачом. Предпочтение следует отдавать методам, длительно фиксирующим электрическую активность мозга, таким как суточный видео-ЭЭГ-мониторинг. Крайне желательна оценка электрической активности мозга в период сна. Как известно, сон – важнейший этап обработки информации, полученной человеком в период бодрствования, и, соответственно, наличие клинических и нейрофизиологических эпилептических эквивалентов во сне может быть основой задержки развития или регресса уже сформированных познавательных функций у ребенка [25].

Нередко задержка речевого и психического развития ребенка становится результатом существующего расстройства аутистического спектра (РАС). РАС – полиэтиологический синдром, к основным проявлениям которого относятся нарушения эмоционального и социального интеллекта. При тяжелых формах РАС эти изменения сочетаются с общей задержкой речевого и умственного развития, формированием интеллектуальной недостаточности. Согласно DSM-V и МКБ-11, установить диагноз РАС можно:

- при выявлении стойкого дефицита социальной коммуникации и социальных взаимодействий без учета наличия общей задержки развития;



- наличии у пациента ограниченных, повторяющихся форм поведения, интересов, активности;
- формировании нарушений в раннем детстве (могут не проявляться, пока растущие социальные требования не превысят ограниченные возможности ребенка);
- нарушении повседневного функционирования.

Диагноз РАС устанавливают с помощью скрининговых шкал. Наиболее часто используемые из них – ADOS, ASDAS (для высокофункционального РАС), CARS [26]. Ввиду высокой распространенности РАС скрининговое исследование, направленное на выявление РАС, рекомендовано всем детям с задержкой речевого и психомоторного развития в возрасте 2–4 лет. В возрасте четырех лет и старше на первый план среди причин когнитивной недостаточности выходит синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). СДВГ – широко распространенное в популяции состояние, в среднем проявляющееся определенными клиническими симптомами у 8–11% детей в возрасте 4–12 лет. Отмечается наследственная предрасположенность к развитию СДВГ: нередко при опросе ребенка и родителей выясняется, что один или два родителя также проявляли в детском возрасте признаки гиперактивности или дефицита внимания. Признаки СДВГ сохраняются и во взрослом возрасте. Так, согласно результатам исследования, 65% взрослых, в детстве имевших клинические проявления СДВГ, демонстрируют те или иные признаки заболевания во взрослом возрасте, что приводит к необходимости дополнительного лечения, экономической обремененности и психосоциальным трудностям [27]. Нейропсихологическое тестирование, выполненное как детям, так и взрослым с СДВГ, выявляет нарушения исполнительных функций – трудности выполнения и удержания программы действия, импульсивность, истощаемость, снижение и колебание уровня внимания.

В соответствии с критериями диагностики СДВГ DSM-V и МКБ-11, выделяют преимущественно невнимательный, преимущественно импульсивный и смешанный тип СДВГ. Диагностические критерии включают девять клинических признаков невнимательности и девять клинических признаков гиперактивности. Для установления диагноза необходимо наличие не менее шести клинических проявлений. Кроме того, симптомы должны отмечаться не менее шести месяцев, превосходить по своей выраженности возрастную норму, проявляться как минимум в двух ситуациях (например, дома и в школе или дома и в детском саду), а также мешать повседневному функционированию дома, в школе или на работе (у взрослых). Следствием установления диагноза СДВГ необязательно является назначение лекарственной терапии. Безусловно, стоит изменить подход к обучению ребенка: пациент с СДВГ требует дополнительного контроля уровня внимания. Этого можно достичь, посадив ребенка на первую парту и создав ему необходимую мотивацию. В ряде случаев нужен дополнительный контроль взрослого. Следует также помнить, что нередко гиперактивность и желание подвигаться – способ поднять уровень вни-

мания. Выполнение дополнительных движений, если они необходимы ребенку и не мешают заниматься другим детям, желательны (например, можно устраивать короткую двигательную разминку всем классом). Отношение детей к гиперактивному ребенку определяется отношением педагога. Так, при игнорировании ребенка с СДВГ скорее всего его пребывание в классе станет более тяжелым как для него самого, так и для окружающих его детей. Лекарственная терапия (стимуляторы внимания и/или корректоры поведения) назначается, только когда дефицит внимания ребенка выражено дезадаптирует его и усложняет дальнейшее обучение либо когда гиперактивность ребенка мешает ему усваивать учебный материал.

При когнитивных нарушениях у детей обычно используются нелекарственные методы. Такой подход прежде всего обусловлен особенностями детского мозга: незавершенная архитектура коры и незавершенная миелинизация дают основание для большей нейропластичности мозговых структур у детей по сравнению со взрослыми. Следовательно, создание новых взаимосвязей в процессе реабилитации у детей скорее всего окажется более результативным. С учетом взаимосвязи этапов двигательного и речевого развития, а также того, что речь – комплексная, сложная функция, включающая в том числе моторные навыки, полноценное речевое развитие ребенка невозможно без развития крупной и мелкой моторики. В свою очередь речь обеспечивает полноценное развитие остальных когнитивных функций, и в условиях недостаточного развития речи к трем годам ребенок неизбежно приобретет интеллектуальную недостаточность вследствие ограниченно сформированных знаний о мире, самом себе, невозможности получения и передачи информации вербальным путем. Таким образом, в процессе становления речи приобретают актуальность такие методы, как;

- ✓ работа с лабиринтами;
- ✓ нанизывание различных форм на стержни и собирание углубленных вкладышей различных форм;
- ✓ нанизывание предметов на шнур;
- ✓ манипуляции со шнуровками и различными застежками;
- ✓ выкладывание мозаичного узора;
- ✓ использование рамок-вкладышей, пазлов;
- ✓ рисование, лепка, вязание, макраме;
- ✓ занятия с конструктором;
- ✓ разгадывание зрительно-двигательных головоломок;
- ✓ работа со штриховкой;
- ✓ занятия музыкой и спортом.

Важно оценивать право- и леворукость ребенка, соответствие координации возрастным нормам, устойчивость, способность поддерживать вертикальное положение тела, а также способность усваивать и осуществлять последовательные программы действия (например, эстафета).

Учитывая, что когнитивные функции развиваются в результате социального взаимодействия, необходимо оценивать понимание ребенком границ собст-



венного тела, своих эмоций и эмоций окружающих, умение выстраивать границы личности и соответствие этого навыка возрастной норме. Нарушение обработки сенсорной информации нередко является основанием для развития у ребенка повышенной тревожности, дефицита внимания и, как следствие, трудностей при обучении. При наличии данных проблем следует особое внимание уделять таким методам, как насыщение тактильной сферы с помощью различных фактур, ароматерапии, музыкотерапии; массаж; тестирование различных вкусов и консистенций продуктов (часто вызывает наибольшие трудности у детей с нарушением обработки сенсорной информации); синестетические переживания.

Распознавание границ собственного тела и личности у ребенка может быть нарушено из-за отсутствия значимого взрослого, а также его агрессии или недостаточной поддержки. В силу особенностей когнитивных функций в детском возрасте, таких как недостаточное развитие программирования, контроля за выполняемыми операциями, ребенок в значительной степени зависим от значимого взрослого и часто не может выстроить собственную стратегию поведения. Поэтому ему трудно начинать и заканчивать занятия чем-либо, сложно вовремя ложиться спать и просыпаться, оценивать, сколько времени требует выполнение конкретного задания, а также последствия в случае отказа от выполнения задания. Итак, недостаточный контроль значимого взрослого и избыточная нагрузка, созданная значимым взрослым для ребенка, приводят к декомпенсации, ощущению тревоги, снижению качества обучения и дальнейшего развития. Невозможность самостоятельно принимать решения вследствие особенностей развития мозга ребенка порождает тревогу в том случае, если ему приходится принимать решение самостоятельно (взрослый самоустранился, передал роль взрослому ребенку, в конфликте «взрослый – ребенок» принял сторону взрослого, тем самым оставив ребенка без поддержки). Тревога как ощущение отсутствия базисной безопасности будет неизбежно приводить к снижению качества обучения ребенка.

Одной из важных составляющих полноценного развития ребенка является адекватный рацион. Ребенок растет и нуждается в питательных веществах, витаминах и микроэлементах. Особое внимание необходимо уделять детям с нарушением обработки сенсорной информации и детям с РАС, ведь пищевая избирательность считается типичным симптомом.

Таким образом, скрининг и коррекция дефицитарных состояний, в том числе вследствие мальабсорбции и/или пищевой избирательности, особенно витаминов D₃, B₁, B₆, B₁₂, магния, цинка, лецитина, холина, омега жирных кислот, обязательны при поддержке речевого и психического развития ребенка. Несомненно, важно выявлять непереносимость отдельных пищевых продуктов, а также проводить диагностику и лечение болезней накопления.

Разработка лекарств-метаболитов, регулирующих физиологические процессы естественным образом и не вызывающих серьезных побочных эффектов, – на-

правление компании «Биотики». Лекарственные препараты компании «Биотики» созданы в соответствии со стандартом GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика), принципами Международной организации по гармонизации (ICH Q8, ICH Q9 и ICH Q10). Система менеджмента качества основана на ISO 9001. Многие препараты, в частности Глицин и Биотредин, хорошо известны и широко используются неврологами и педиатрами.

Глицин представляет собой заменимую аминокислоту, поступающую в организм с пищей и синтезируемую *de novo*. Глицин принимает непосредственное участие в синтезе пуринов, порфиринов, креатина и фосфолипидов. Глицин улучшает работу дыхательной цепи, усиливает энергообразующую и энергосберегающую функцию митохондрий, увеличивает образование аденозинтрифосфата и энергетику клетки в целом, что защищает клетку от апоптоза. Таким образом, глицин предположительно является цитопротектором.

Глицин способен выступать в роли аллостерического коагониста глутаматных рецепторов. Связываясь в специфическом сайте, он усиливает способность глутамата и NMDA открывать катионный канал. Как известно, глутамат – универсальный активатор NMDA-рецепторов, открытие которых в свою очередь приводит к изменению поляризации мембраны нейрона с последующим формированием электрического импульса. Недостаточная активация NMDA-рецепторов часто лежит в основе когнитивных феноменов, таких как снижение уровня внимания и общей психической активности: пациент не в состоянии выделить из фонового шума значимый импульс, качественно запомнить и воспроизвести его. Избыточная активация глутаматного каскада и гиперстимуляция NMDA-рецепторов, напротив, лежат в основе развития апоптоза, или запрограммированной клеточной смерти, и являются основным механизмом гибели нейронов как при нейродегенерации, так и при церебральной ишемии [28].

Вероятно, умеренное влияние на глутаматный каскад и объясняет основное действие Глицина – повышение умственной работоспособности на фоне снижения стресса. Глицин действует непосредственно как постсинаптический тормозной медиатор [29].

Эффективность Глицина в терапии тревоги у пациентов, страдающих расстройством адаптации, была оценена О.В. Григоровой и соавт. [30]. В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование были включены 64 пациента. 34 из них составили основную группу, 30 – группу плацебо. Основные характеристики включенных в исследование пациентов представлены в таблице [30].

Общее состояние пациентов оценивали по шкале общего клинического впечатления CGI-S (тяжесть состояния). Выраженность симптомов тревоги анализировали с помощью шкалы Гамильтона HAM-A. У всех пациентов была выявлена легкая выраженность тревожного аффекта. Проведенное исследование показало достоверное снижение уровня тревоги у пациентов основной группы по сравнению



с пациентами группы плацебо через четыре недели терапии. Наиболее чувствительными к терапии Глицином оказались симптомы тревоги: тревожное настроение (52 против 29%), нарушения сна (45 против 19%), напряжение (42 против 12%).

Эффективность Глицина в терапии когнитивных нарушений детского возраста оценивали при дефиците внимания и гиперактивности, адаптации к умственным и физическим нагрузкам, задержке речевого и психического развития. О.В. Гончарова и соавт. провели исследование эффективности глицина у пациентов с задержкой речевого развития [31]. Оценивались динамика звукопроизношения, эмоционально-поведенческих реакций, результаты нейропсихологического исследования. В исследовании участвовали 19 детей в возрасте пяти-шести лет с дислалией (30%) и стертой дизартрией (70%). Глицин назначали тремя курсами по две таблетки три раза в день в течение 20 дней. Результаты исследования продемонстрировали увеличение интереса к занятиям, улучшение дисциплины, внимания, а также процессов запоминания, что в целом повышало результативность логопедических занятий. Отмечалось также снижение выраженности эмоциональных проявлений, таких как страх, агрессия, гнев, что скорее говорило о снижении эмоциональной тревожности и напряженности у детей в процессе речевой реабилитации. В свою очередь

Основные характеристики пациентов, включенных в исследование [30]

Показатель	Значение
Средний возраст, лет	44,5 ± 14,1
Длительность течения текущего состояния, мес.	6,1 ± 7,3
Психическое расстройство в анамнезе, %	10,9
Наличие коморбидного соматического расстройства, %	87,5
Пол, %:	
■ мужской	28,1
■ женский	71,9
Средний балл по CGI-S (фон)	2,6 ± 0,5
Средний балл по HAM-A (фон)	21,6 ± 1,9
Балл соматической тревоги по HAM-A	9,4 ± 1,48
Балл психической тревоги по HAM-A	12,16 ± 1,46

снижение эмоционального напряжения вместе с улучшением познавательной активности способствовало улучшению звукопроизношения.

Влияние Глицина на тревожность оценивали у детей, поступивших в первый класс и адаптирующихся к школе, а также у детей, обучающихся в более старших классах [32]. Согласно полученным данным, все школьники при выполнении специальных тестов испытывали стресс. На фоне терапии глицином было выявлено некоторое увеличение объема крат-

МЕТАБОЛИТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ У ДЕТЕЙ



Применяются для:

Снижения психоэмоционального напряжения

Улучшения памяти и внимания

Повышения выраженной умственной работоспособности

Усиленное действие при совместном приеме!

Регистрационное удостоверение № Р N003744/01. Регистрационное удостоверение № ЛСР-001431/07
Информация предназначена для медицинских работников, не для пациентов.
Более подробную информацию можно получить из инструкции по применению лекарственных средств.



современной памяти: у 58% пациентов, получавших терапию, в среднем на 25%. Кроме того, отмечалось повышение качества внимания. Результаты достоверно отличались от таковых в группе плацебо. У детей, получавших плацебо, в 65% случаев при повторном исследовании наблюдались нарастание утомления, снижение работоспособности и уровня внимания. При приеме Глицина за 30 минут до экзамена 95% школьников констатировали исчезновение страха, внутреннего дискомфорта. На фоне 15–30-дневных курсов приема Глицина зафиксировано достоверное уменьшение выраженности психоэмоционального напряжения, тревоги и, как следствие, переутомления. Сходные результаты были получены при оценке влияния Глицина на выраженность психоэмоционального напряжения у 137 детей в возрасте 9–14 лет, активно занимающихся спортом [33]. На фоне приема Глицина регистрировались повышение физической работоспособности, уменьшение астении и тревожности. Эффективность терапии Глицином анализировали у детей с СДВГ [34]. В исследование были включены дети в возрасте 4–14 лет с СДВГ. Проведенное исследование показало достоверное улучшение внимания и улучшение эмоционального самоконтроля на фоне терапии Глицином. Сходным действием на уровень внимания и общую активность психических процессов обладает Биотредин – метаболитный препарат, включающий треонин и пиридоксин. Среди множества эффектов пиридок-

сина следует отметить его участие в процессах усвоения глюкозы нервными клетками, включение в белковый обмен и трансминирование аминокислот, а также положительное влияние на агрегацию тромбоцитов. Треонин вместе с 19 другими протеиногенными аминокислотами участвует в образовании белков и является незаменимой аминокислотой. Основной эффект треонина – влияние на обмен нервными импульсами между нейронами, что в свою очередь положительно влияет на процессы консолидации памяти, усвоения информации, развития нервной ткани. Е. Шешегова и соавт. [35] оценивали влияние Биотредина на уровень внимания у подростков. В исследование были включены 64 пациента в возрасте 16–17 лет. Согласно полученным данным, применение препарата ассоциировалось с повышением уровня внимания и умственной работоспособности. Таким образом, рекомендуется включение метаболитических препаратов, таких как Глицин и Биотредин, в реабилитационный маршрут детей с нарушениями когнитивного развития. Исходя из результатов выполненных клинических исследований, препараты оказывают положительный эффект на скорость и качество реабилитации. Следует отметить, что в данном случае лекарственная терапия в отличие от терапии когнитивных нарушений взрослого возраста является вспомогательной. Ведущая роль принадлежит нелекарственным методам лечения и восстановления. *

Литература

1. Vanheule S., Devisch I. Mental suffering and the DSM-5: a critical review. *J. Eval. Clin. Pract.* 2014; 20 (6): 975–980.
2. Лурья А.Р. Основы нейропсихологии. Учебное пособие для студентов учреждений высшего профессионального образования. 8-е изд. М.: Издательский центр «Академия», 2013.
3. Eluvathingal T.J., Chugani H.T., Behen M.E., et al. Abnormal brain connectivity in children after early severe socioemotional deprivation: a diffusion tensor imaging study. *Pediatrics.* 2006; 117 (6): 2093–2100.
4. Mehta M.A., Golembo N.I., Nosarti C., et al. Amygdala, hippocampal and corpus callosum size following severe early institutional deprivation: the English and Romanian Adoptees study pilot. *J. Child Psychol. Psychiatry.* 2009; 50 (8): 943–951.
5. Sheridan M.A., Fox N.A., Zeanah C.H., et al. Variation in neural development as a result of exposure to institutionalization early in childhood. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109 (32): 12927–12932.
6. Marshall P.J., Fox N.A.; Bucharest Early Intervention Project Core Group. A comparison of the electroencephalogram between institutionalized and community children in Romania. *J. Cogn. Neurosci.* 2004; 16 (8): 1327–1338.
7. Marshall P.J., Reeb B.C., Fox N.A., et al. Effects of early intervention on EEG power and coherence in previously institutionalized children in Romania. *Dev. Psychopathol.* 2008; 20 (3): 861–880.
8. Tarullo A.R., Garvin M.C., Gunnar M.R. Atypical EEG power correlates with indiscriminately friendly behavior in internationally adopted children. *Dev. Psychol.* 2011; 47 (2): 417–431.
9. Govindan R.M., Behen M.E., Helder E., et al. Altered water diffusivity in cortical association tracts in children with early deprivation identified with Tract-Based Spatial Statistics (TBSS). *Cereb. Cortex.* 2010; 20 (3): 561–569.
10. Vanderwert R.E., Marshall P.J., Nelson C.A., et al. Timing of intervention affects brain electrical activity in children exposed to severe psychosocial neglect. *PLoS One.* 2010; 5 (7): e11415.
11. Tottenham N., Hare T.A., Quinn B.T., et al. Prolonged institutional rearing is associated with atypically large amygdala volume and difficulties in emotion regulation. *Dev. Sci.* 2010; 13 (1): 46–61.
12. Lott I.T., Dierssen M. Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (6): 623–633.
13. Donze S.H., Damen L., Mahabier E.F., Hokken-Koelega A.C.S. Cognitive functioning in children with Prader-Willi syndrome during 8 years of growth hormone treatment. *Eur. J. Endocrinol.* 2020; 182 (4): 405–411.
14. Micheletti S., Palestra F., Martelli P., et al. Neurodevelopmental profile in Angelman syndrome: more than low intelligence quotient. *Ital. J. Pediatr.* 2016; 42 (1): 91.



15. Balasundaram P, Avulakunta I.D. Edwards Syndrome. Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2022.
16. Meyer-Lindenberg A., Mervis C.B., Berman K.F. Neural mechanisms in Williams syndrome: a unique window to genetic influences on cognition and behavior. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7 (5): 380–393.
17. Ajmone P.F., Rigamonti C., Dall'Ara F., et al. Communication, cognitive development and behavior in children with Cornelia de Lange Syndrome (CdLS): preliminary results. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2014; 165B (3): 223–229.
18. Hoyme H.E., Kalberg W.O., Elliott A.J., et al. Updated clinical guidelines for diagnosing fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics.* 2016; 138 (2): e20154256.
19. Stadskleiv K. Cognitive functioning in children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 2020; 62 (3): 283–289.
20. Himmelmann K., Horber V., De La Cruz J., et al. MRI classification system (MRICS) for children with cerebral palsy: development, reliability, and recommendations. *Dev. Med. Child Neurol.* 2017; 59 (1): 57–64.
21. Lenck-Santini P.P., Scott R.C. Mechanisms responsible for cognitive impairment in epilepsy. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2015; 5 (10): a022772.
22. Berg A.T., Scheffer I.E. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia.* 2011; 52 (6): 1058–1062.
23. Vinayan K.P., Biji V., Thomas S.V. Educational problems with underlying neuropsychological impairment are common in children with Benign Epilepsy of Childhood with Centrottemporal Spikes (BECTS). *Seizure.* 2005; 14 (3): 207–212.
24. Fastenau P.S., Shen J., Dunn D.W., Austin J.K. Academic underachievement among children with epilepsy: proportion exceeding psychometric criteria for learning disability and associated risk factors. *J. Learn Disabil.* 2008; 41 (3): 195–207.
25. Al-Biltagi M.A. Childhood epilepsy and sleep. *World J. Clin. Pediatr.* 2014; 3 (3): 45–53.
26. Leekam S. Social cognitive impairment and autism: what are we trying to explain? *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2016; 371 (1686): 20150082.
27. Kuntsi J., Wood A.C., Rijdsdijk F., et al. Separation of cognitive impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder into 2 familial factors. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2010; 67 (11): 1159–1167.
28. Valdivielso J.M., Eritja À., Caus M., Bozic M. Glutamate-gated NMDA receptors: insights into the function and signaling in the kidney. *Biomolecules.* 2020; 10 (7): 1051.
29. Александровский Ю.А., Барденштейн Ю.М., Аведисова А.С. Психофармакотерапия пограничных психических расстройств. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000.
30. Григорова О.В., Ромасенко Л.В., Вазагаева Т.И. и др. Эффективность терапии у пациентов, страдающих расстройством адаптации, на модели терапии глицином, с учетом плацебо-реактивности. *Российский психиатрический журнал.* 2012; 4 // cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-terapii-trevogi-u-patsientov-stradayuschih-rasstroystvom-adaptatsii-na-modeli-terapii-glitsinom-s-uchetom-platebo.
31. Гончарова О.В. Применение препарата Глицин у детей с речевыми нарушениями. *Материалы конгресса педиатров России.* М., 1999.
32. Изучение влияния естественных метаболитов на состояние здоровья, умственную работоспособность и эмоциональное состояние школьников: заключение о результатах медико-биологических исследований. Руководитель Н.А. Ананьева, исполнитель Г.Г. Косарева. 1991b.
33. Поляков С.Д., Корнеева И.Т., Петричук С.В. и др. Влияние метаболитных препаратов на аэробную выносливость у юных спортсменов. *Сборник тезисов Международной конференции «Медицина и физическая культура на рубеже тысячелетий».* М., 2000; 117–118.
34. Брызгунов И.П., Гончарова О.В., Касатикова Е.В. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей: протокол лечения. *Российский педиатрический журнал.* 2001; 5: 34–36.
35. Шешегова Е., Тюкина Е., Нарциссов Я. и др. Биотредин® в педиатрической практике. *Врач.* 2016; 12 // cyberleninka.ru/article/n/biotredin-v-pediatricheskoj-praktike (дата обращения: 16.10.2022).

Delayed Speech and Psychomotor Development in Children: the Main Causes, Diagnosis, Approaches to Therapy

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 in detail the causes of impaired cognitive development of the child, starting from the stages of intrauterine development, during the neonatal period, in early childhood, during schooling. Modern data on such conditions as delayed speech and mental development, autism spectrum disorders, genetic syndromes with developmental delay, fetal alcohol syndrome, cerebral palsy, attention deficit hyperactivity disorder are presented. Approaches to the therapy of disorders of cognitive development in childhood are discussed.

Key words: *cognitive functions, delayed speech and mental development, autism spectrum disorders, childhood epilepsy, cerebral palsy, fetal alcohol syndrome, intellectual disability, attention deficit, hyperactivity, treatment, rehabilitation, Glycine, Biotredin*

Тиоктовая кислота в патогенетической терапии диабетической полиневропатии

И.А. Строков¹, М.И. Строкова²

Адрес для переписки: Игорь Алексеевич Строков, strigoral@mail.ru

Для цитирования: Строков И.А., Строкова М.И. Тиоктовая кислота в патогенетической терапии диабетической полиневропатии. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (33): 52–57.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-33-52-57

Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота – широко используемое фармакологическое средство для лечения диабетической полиневропатии. В статье рассматриваются многочисленные рандомизированные контролируемые исследования и метаанализы эффективности препарата при симптомной диабетической полиневропатии. Показано, что лечение альфа-липоевой кислотой действует на патогенетические механизмы диабетической полиневропатии с доказанной клинической эффективностью. Рассмотрены схемы лечения больных диабетической полиневропатией с использованием инфузий альфа-липоевой кислоты и таблетированной формы вещества.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полиневропатия, патогенетическая терапия диабетической полиневропатии, альфа-липоевая кислота

Диабетическая полиневропатия (ДПН) представляет собой наиболее частый вариант периферической невропатии в мире. Это связано с тем, что число больных сахарным диабетом (СД) неуклонно растет и давно приобрело, по определению Всемирной организации здравоохранения, характер эпидемии неинфекционного заболевания. В 2021 г. число больных СД в мире достигло 537 млн. Согласно прогнозу, этот показатель в 2045 г. составит 783 млн (IDF Diabetes Atlas, 2021). В мире насчитывается 541 млн человек с нарушением толерантности к глюкозе, что определяет высокий риск развития у них СД 2-го типа. Скорее всего к 2045 г. число больных СД будет значительно выше, чем предполагают эксперты IDF.

В настоящее время каждый десятый человек в мире страдает СД. По данным регистра больных СД, в России на 1 января 2021 г. на диспансерном наблюдении находилось 4 799 552 человека, что составляет 3,23% населения, причем у 92,5% больных выявлен СД 2-го типа [1]. Учитывая данные о распространенности СД в мире, можно предположить, что большое число россиян имеют недиагностированный СД. Подобная ситуация типична для многих стран мира. Современные возможности контроля гипергликемии с помощью сахароснижающих препаратов (инсулинов, бигуанидов, ингибиторов альфа-глюкозидаз, инкретинов и др.) позволяют добиваться у большинства больных це-

левых значений гликемии натощак и после еды, целевого уровня гликогемоглобина. Вместе с тем хроническое нарушение углеводного метаболизма приводит к развитию типичных осложнений СД: диабетическому поражению почек, сетчатки и периферической нервной системы, которые в настоящее время выходят на первый план в качестве причины инвалидизации и смерти больных СД. Поражение периферической нервной системы у больных СД многообразно: генерализованные поражения периферических нервов, мононевропатии, туннельные невропатии, множественные мононевропатии, радикулопатии, плексопатии. Генерализованные поражения (полиневропатии) могут быть сенсорно-моторными (самый частый вариант), селективно тонковолоконными (редкие формы) и селективно толстоволоконными (крайне редкие формы). Наибольшие медико-социальные и медико-экономические проблемы связаны с дистальной симметричной сенсорно-моторной ДПН [2]. Следует отметить, что сенсорные волокна поражаются при ДПН в первую очередь. Тонковолоконные невропатии чаще связаны с нарушением углеводного обмена [3].

ДПН в зависимости от клинической картины подразделяют на четыре стадии:

1) стадия 0 – отсутствие невропатической симптоматики и невропатических знаков и нормальная электромиография (ЭМГ);

- 2) стадия 1 – отсутствие жалоб, возможен минимальный неврологический дефицит, но при ЭМГ выявляется поражение по крайней мере двух нервов ног, одним из которых является сенсорный икроножный нерв (субклиническая, или бессимптомная, полиневропатия);
- 3) стадия 2 – наличие жалоб и неврологического дефицита (симптомная полиневропатия):
- ✓ 2а (без двигательного дефицита);
 - ✓ 2б (больной плохо стоит и ходит на пятках или не может этого делать);
- 4) стадия 3 – нарушение из-за полиневропатии социальной и трудовой адаптации (диабетическая стопа, стопа Шарко, тяжелый болевой синдром и т.д.) [4].

Под ДПН понимают наличие симптомов и неврологических знаков (неврологического дефицита) поражения периферических нервов у больных СД при исключении других причин такого заболевания [5]. В основе клинической картины ДПН лежит прогрессирующая гибель нервных волокон (рис. 1) [6], причем причиной развития ДПН является гипергликемия. В связи с этим важно оценивать влияние контроля углеводного обмена на риск развития и прогрессирования ДПН. Согласно Кокрейновскому обзору, при СД 1-го и 2-го типов на фоне состояния, близкого к нормогликемии, риск развития ДПН достоверно и значительно уменьшается только при СД 1-го типа [7]. Кроме того, исследование ACCORD показало увеличение смертности при интенсивной сахароснижающей терапии у больных СД 2-го типа и отсутствие достоверного влияния на риск развития микрососудистых нарушений, что послужило поводом для прекращения исследования [8].

Хороший контроль СД крайне важен в целях профилактики развития ДПН, но необходимо также патогенетическое лечение ДПН препаратами, воздействующими на основные известные молекулярные и сосудистые механизмы, определяющие гибель волокон периферических нервов.

В основе патогенеза ДПН лежат окислительный стресс, воспалительные процессы и нарушение функции сосудов микроциркуляторного русла, а запускает каскад метаболических и сосудистых нарушений гипергликемия [9, 10]. Окислительный стресс, развитие которого при СД объясняется образованием большого числа свободных радикалов на фоне недостаточной активности собственных антиоксидантных ферментов, считается основной причиной клеточной патологии. Рассматривая факторы риска развития диабетической клеточной патологии, важно обращать внимание на длительные метаболические нарушения [11] (рис. 2), роль которых подтверждается уменьшением амплитуды двигательного и сенсорного потенциалов по мере увеличения длительности течения СД [12]. Не случайно для патогенетического лечения ДПН используют прежде всего лекарственные средства с антиоксидантным эффектом. Наиболее полно доказана эффективность лечения ДПН альфа-липовой кислотой (АЛК), синтезированной

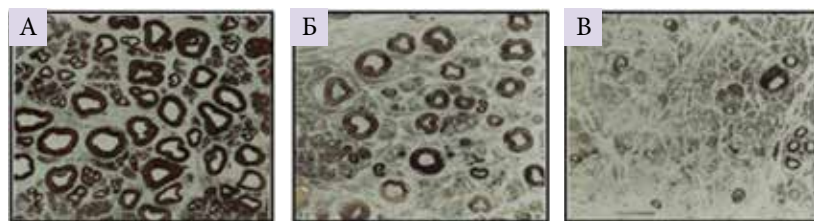


Рис. 1. Морфология икроножного нерва при ДПН (А – норма, Б – легкая ДПН, В – тяжелая ДПН)

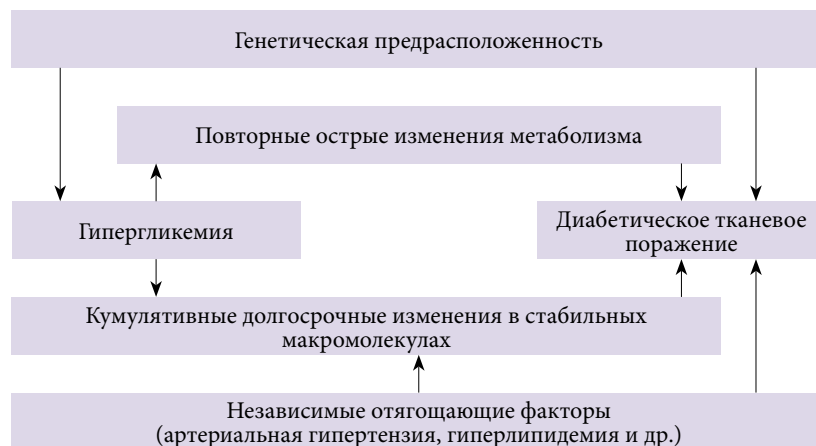


Рис. 2. Риски развития ДПН

в 1951 г. [13] и клинически вначале использовавшейся при отравлении грибами (в основном бледной поганкой) и патологии печени. АЛК является мощным естественным липофильным антиоксидантом, что определяет возможность ее терапевтического применения, и представляет собой рацемическую смесь R(+)- и S(-)-изомеров. При введении АЛК воснаавливается до дигидролипоевой кислоты, которая и обеспечивает основные терапевтические эффекты, в том числе антиоксидантный. Дигидролипоевая кислота не применяется как фармакологический препарат из-за быстрого окисления при хранении.

В экспериментах на крысах показано, что АЛК уменьшает окислительный стресс, улучшает эндоневральный кровоток, электромиографические характеристики, увеличивает утилизацию глюкозы, предотвращает поражение гломерулярного аппарата почек [14, 15]. У больных с СД и ДПН при использовании АЛК отмечают уменьшение окислительного стресса, улучшение микроциркуляции и эндотелий-зависимых реакций сосудистой стенки, нормализация содержания оксида азота и стресс-белков, снижение транскрипции NF-κB, улучшение состояния почек и углеводного обмена [16, 17].

В российской аптечной сети представлен ряд препаратов АЛК, производимых в Германии и России и выпускаемых в виде раствора для внутривенных капельных инфузий и таблетированной форме. Самым продаваемым в мире, в том числе в России, препаратом АЛК является Берлитион (компания «Берлин Хеми»). Поэтому у практических врачей имеется огромный опыт применения именно этого препарата.

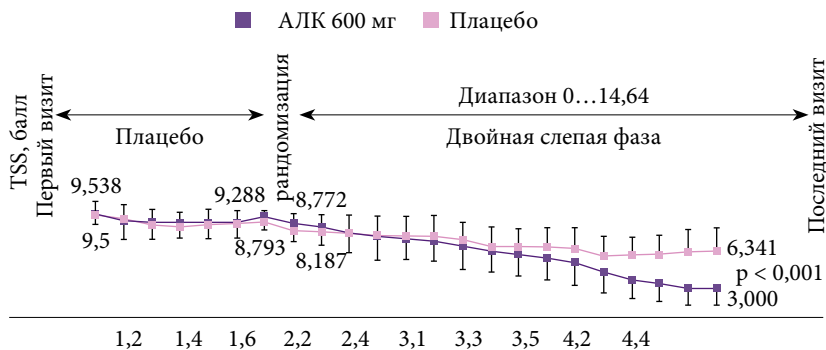


Рис. 3. Общий счет симптомов (TSS) в исследовании SYDNEY 1

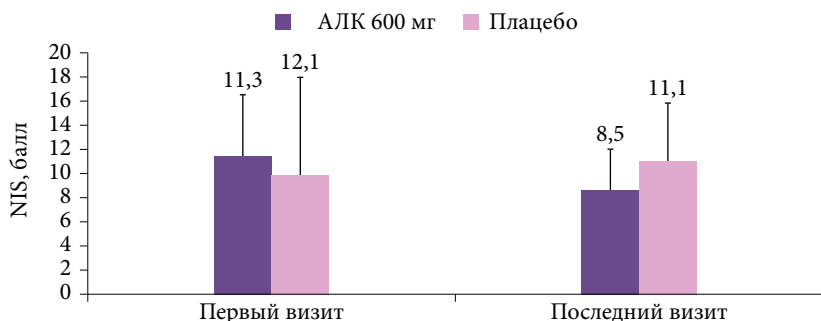


Рис. 4. Динамика по NIS в исследовании SYDNEY

АЛК при ДПН применяется в Германии с 1950-х гг. Поскольку использовались дозы от 50 до 300 мг, результаты исследований были противоречивыми. Первым рандомизированным контролируемым исследованием (РКИ), выполненным с соблюдением требований доказательной медицины, можно считать проведенное в Германии исследование Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy (ALADIN), которое показало высокую эффективность внутривенного введения АЛК [18]. 328 амбулаторных пациентов с СД 2-го типа были разделены на три группы АЛК в зависимости от дозы – 100, 600, 1200 мг и группу плацебо (14 инфузий в течение трех недель). Критерием оценки выраженности позитивной невропатической симптоматики при ДПН служила шкала TSS (Total Symptom Score, Общая шкала симптомов), по которой оценивали интенсивность и частоту типичных симптомов ДПН (стреляющая боль, жжение, онемение и парестезии) в течение последних 24 часов. Сумма баллов по отдельным симптомам позволяла количественно оценивать позитивную невропатическую симптоматику. Баллы по шкале TSS при использовании АЛК в дозах 600 и 1200 мг достоверно снижались через три недели по сравнению с группой пациентов, получавших 100 мг препарата или плацебо. Разницы в эффективности АЛК в дозе 600 и 1200 мг не отмечалось. В РКИ ALADIN были доказаны эффективность и высокая безопасность лечения ДПН внутривенным введением АЛК, а также показано, что оптимальным является внутривенное введение дозы 600 мг.

В дальнейшем в Германии было проведено исследование ALADIN III, в котором у больных СД 2-го типа двух амбулаторных групп (167 и 174 пациента соответственно) применялось внутривенное введение 600 мг АЛК или плацебо в течение трех недель [19]. Исследование

ALADIN III подтвердило уменьшение позитивной невропатической симптоматики и показало возможность снижения неврологического дефицита (по шкале NIS LL, Neuropathy Impairment Score Lower Limb, Счет невропатического дефицита в ногах) у больных СД 2-го типа с ДПН при внутривенном введении АЛК.

Первое РКИ эффективности АЛК при ДПН в России было проведено в 1999 г. Оно показало достоверное уменьшение баллов по шкале TSS при внутривенном введении АЛК в дозе 600 мг в течение трех недель по сравнению с плацебо [20]. Впоследствии в России было проведено рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование SYDNEY 1 с тем же дизайном, что и исследование ALADIN [21]. Были обследованы до, во время и после лечения 120 больных СД 1-го и 2-го типов с симптомной ДПН, получавших внутривенно АЛК в дозе 600 мг или плацебо в течение трех недель, с использованием шкал TSS (ежедневная оценка) и NIS LL (оценка проводилась до и после лечения). Показана достоверная эффективность АЛК при внутривенном введении в отношении позитивной и, что крайне важно, негативной невропатической симптоматики (рис. 3 и 4). Преимуществом РКИ стало стационарное проведение с жестким контролем диеты, гликемии и физической активности.

Эффективность трехнедельного внутривенного введения АЛК больным СД (n = 241) по сравнению с плацебо (n = 236) в амбулаторных условиях с контролем по шкалам TSS и NIS в 33 диабетологических центрах США, Канады и Европы показана в исследовании NATHAN II Study (Neurological Assessment of Thioctic Acid II) [22].

Проведено несколько метаанализов эффективности АЛК при внутривенном введении у больных СД с ДПН в течение трех недель [23, 24]. Продемонстрирован достоверно лучший эффект АЛК на оценку позитивной неврологической симптоматики (TSS) по сравнению с плацебо, в том числе по отдельно взятым симптомам. Метаанализ подтвердил, что на фоне внутривенного введения АЛК (14–15 инфузий) при ДПН значительно уменьшается негативная неврологическая симптоматика.

В исследовании, проведенном после РКИ SYDNEY, продолжительность эффекта внутривенного введения 600 мг АЛК сохранялась около шести месяцев [25]. В данном аспекте представляет интерес исследование, проведенное в 2020–2021 гг., в котором 31 пациенту с СД 2-го типа с ДПН проводили курсы лечения внутривенным введением АЛК в дозе 600 мг. После первого курса следовал шестимесячный перерыв, а затем повторный десятидневный курс введения АЛК 600 мг. Показатели по шкалам TSS и NIS LL снизились после первого курса лечения и еще больше – после второго. Подобный эффект ассоциируется с повышением уровня антиоксидантных ферментов после курса лечения АЛК. Интересно, что после лечения АЛК отмечалось достоверное улучшение некоторых ЭМГ-показателей: амплитуды М-ответа большеберцового нерва, скорости проведения возбуждения по большеберцовому (двигательному) и икроножному (чувствительному) нервам [26].

В РКИ Oral Pilot Study (ORPIL) сравнивали эффективность применения таблеток АЛК 1800 мг (три приема в день) в течение трех недель и эффективность плацебо. В группе АЛК достоверно уменьшились симптомы и неврологический дефицит по сравнению с группой плацебо [27].

В РКИ, проведенном в 1999 г. в Германии, прием 1800 мг АЛК в виде таблеток вызывал достоверно большее уменьшение позитивной невропатической симптоматики (по шкале TSS), чем прием таблетированного плацебо [28].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании SYDNEY 2, проведенном в России, 181 пациент получал АЛК 600 мг один раз в день (n = 45), 1200 мг (n = 47) и 1800 мг (n = 46) или плацебо (n = 43) в течение пяти недель [29]. Проведен анализ динамики по шкалам TSS, NSC (Neuropathy Symptoms and Changes, Шкала невропатических симптомов и изменений) и NIS LL. Общая сумма баллов по шкале TSS уменьшилась на 4,9 (51%) балла в первой группе, на 4,5 (48%) во второй и на 4,7 (52%) балла в третьей группе. В группе плацебо сумма баллов снизилась на 2,9 (32%) балла, что достоверно меньше (p < 0,05) по отношению ко всем группам лечения. Полученные данные свидетельствуют о том, что доза 600 мг таблетированной формы АЛК в день оптимальна.

Целесообразность длительного приема таблеток АЛК с целью лечения и замедления прогрессирования ДПН изучали в исследовании ALADIN II [30]. Больные СД 1-го и 2-го типов получали таблетки АЛК в дозе 1200, 600 мг или плацебо. В обеих группах, в которых пациенты получали АЛК, улучшались ЭМГ-показатели по двигательным и сенсорным нервам, но не в группе плацебо.

В РКИ Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie (DEKAN) у больных СД 2-го типа с нарушением вариабельности сердечного ритма при лечении АЛК в таблетках (суммарная доза 800 мг) или плацебо в течение четырех месяцев выявлено достоверное увеличение вариабельности сердечного ритма в группе АЛК по сравнению с группой плацебо [31].

В открытом рандомизированном исследовании, проведенном в Мексике в 2015 г., прием таблеток АЛК 600 мг в течение четырех недель ассоциировался с достоверным снижением баллов по TSS (первая фаза исследования). Для проведения второй фазы все больные были разделены на две группы. В первую вошли пациенты со снижением баллов по TSS на три и более балла, во вторую – больные со снижением баллов по TSS менее трех. Больные первой группы продолжили прием АЛК в дозе 600 мг в таблетках, пациенты второй группы прекратили прием АЛК. Выяснилось, что продолжение приема АЛК сопровождалось еще более значительным снижением баллов по TSS, а отмена АЛК привела к ухудшению состояния пациентов и увеличению дозы используемых обезболивающих препаратов [32].

Метаанализ РКИ, в которых использовались таблетированные препараты АЛК, подтвердил эффектив-

ность таблеток АЛК при анализе показателей как по TSS, так и по NIS LL [33].

Возможность АЛК замедлять прогрессирование ДПН при длительном применении изучали в РКИ NATAN I у пациентов с СД 1-го и 2-го типов и ДПН. Использовался прием оптимальной дозы АЛК 600 мг или плацебо в течение четырех лет [34]. Показано достоверное различие между группой АЛК и группой плацебо в отношении неврологического дефицита. Многочисленные РКИ и метаанализы продемонстрировали высокую эффективность внутривенного капельного введения и перорального приема АЛК у больных с ДПН. В обзоре Э. Болтона и соавт. 2013 г. отмечалось, что антиоксидантная терапия АЛК используется для лечения ДПН более 40 лет. Метаанализ с использованием данных о 1258 пациентах показал, что внутривенное введение АЛК в течение трех недель значительно уменьшает симптомы невропатии и неврологический дефицит. Это подтверждено в недавнем Кохрейновском обзоре, подтвердившем эффективность перорального лечения в течение пяти недель [34].

Результаты проведенных клинических исследований позволили сформировать алгоритм лечения больных СД с ДПН препаратами АЛК. Лечение начинают с внутривенного введения АЛК в разовой дозе 600 мг в течение 14–15 дней (если внутривенное введение препарата по какой-либо причине невозможно, лечение начинают сразу с таблеток АЛК). В стационаре или амбулаторно АЛК обычно вводится в вену пять дней подряд, затем следуют два дня перерыва (всего три недели). Применение более коротких курсов внутривенного введения АЛК (до десяти инфузий) не позволяет в подавляющем большинстве случаев добиваться быстрого достоверного улучшения состояния больных.

Обоснованно предложение о приеме по окончании курса инфузий в течение двух-трех месяцев таблеток АЛК в дозе 600 мг в день. Рекомендуются оптимальная доза АЛК (600 мг) в таблетках, поскольку результаты исследования SYDNEY II показали, что дозы 1200 и 1800 мг не имеют преимущества перед дозой 600 мг.

В 2010 г. были опубликованы результаты совещания ведущих мировых экспертов по ДПН. В эту группу входят наиболее известные ученые и врачи из разных стран, которые занимаются изучением ДПН. В публикации проанализированы и приведены экспертные заключения по всем проблемам ДПН. В отношении патогенетической терапии авторы статьи пришли к выводу, что АЛК – единственное патогенетическое средство лечения ДПН с эффективностью, доказанной в девяти РКИ с уровнем доказательности класса А [4].

Остается открытым вопрос о целесообразности назначения АЛК в виде инфузий или приема таблеток больными с недостаточной или плохой компенсацией СД. Сравнительных исследований эффективности АЛК в зависимости от степени компенсации СД немного, и выводы неоднозначны. Можно сказать, что исследования более ранних лет, когда использовались другие целевые значения гликемии, определяющие компен-

сацию СД, проводились при верхней границе HbA1c, позволявшей включать больных в исследование, до 10% (например, исследование SYDNEY I). При этом в исследованиях отмечалась высокая эффективность АЛК.

В 2013 г. сравнили эффективность применения АЛК в течение четырех месяцев у 20 больных СД 2-го типа с манифестной ДПН в двух группах [25]. В первой группе HbA1c был < 7%, во второй > 7%. Авторы пришли к заключению, что АЛК эффективна в обеих группах, однако эффективность статистически более выражена в группе хорошего контроля гликемии. Будущие более масштабные исследования позволят точнее ответить на этот вопрос. С нашей точки зрения, начинать лечение ДПН АЛК следует, не дожидаясь полной компенсации СД.

В 2018 г. были опубликованы результаты проведенного в больнице общего профиля Лайко в Афинах (Греция) исследования влияния АЛК на симптомы и качество жизни лиц с симптомной ДПН [35]. 72 участника исследования получали 600 мг АЛК в таблетированной форме в течение 40 дней. По истечении этого срока отмечались статистически значимое снижение симптомов невропатии и общее улучшение качества жизни. Свыше 50% пациентов оценили состояние здоровья как «улучшившееся» или «заметно улучшившееся». Снижение неврологи-

ческих симптомов наблюдалось при оценке по NSS (Neuropathy Symptom Score, Шкала балльной оценки симптомов невропатии), опросникам DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions, Диагностический опросник невропатической боли) и SPNSQ (Subjective Peripheral Neuropathy Screen Questionnaire, Скрининговый опросник периферической невропатии). Авторы предположили, что результаты их исследования позволяют думать о рутинном назначении АЛК пациентам с СД и периферической невропатией.

Разработка патогенетической терапии ДНП остается в центре внимания ученых и клиницистов. За последние годы проведены многочисленные РКИ по оценке эффективности при лечении ДПН для таких лекарственных препаратов, как Актовегин, ацетил-L-карнитин, ингибиторы альдозоредуктазы (ранирестат, эпалрестат), Трайкор. Вместе с тем эффективность АЛК при ДНП остается наиболее доказанной, что делает препараты АЛК ключевыми при лечении ДПН в стационаре (инфузии) и амбулаторно (таблетки). Крайне важен вопрос о целесообразности назначения тиоктовой кислоты в зависимости от стадии и формы ДПН. Алгоритм, предложенный в 2021 г. D. Ziegler и соавт., предусматривает применение АЛК при бессимптомной, симптомной безболевой и болевой ДПН [34]. *

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021; 24 (3): 204–221.
2. Feldman E.L., Callaghan B.C., Pop-Busui R., et al. Diabetic neuropathy. Nat. Rev. Dis. Primers. 2020; 5 (1): 42.
3. Devigili G., Tugnoli V., Penza P., et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. Brain. 2008; 131: 1912–1925.
4. 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 (10): 2285–2293.
5. 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.
6. Britland S.T., Young R.J., Sharma A.K., Clarke B.F. Association of painful and painless diabetic polyneuropathy with different patterns of nerve fiber degeneration and regeneration. Diabetes. 1990; 39 (8): 898–908.
7. Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L., et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. Cochrane Database Syst. Rev. 2012; 6 (6): CD007543.
8. Dluhy R.G., McMahon G.T. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. N. Engl. J. Med. 2008; 358 (24): 2630–2633.
9. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature. 2001; 414: 813–820.
10. Shah M.S., Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. Circ. Res. 2016; 11: 1808–1829.
11. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes. 2005; 54 (6): 1615–1625.
12. Строков И.А., Мельниченко Г.А., Альбекова Ж.С. и др. Распространенность и факторы риска развития диабетической полиневропатии у стационарных больных сахарным диабетом 1-го типа. Нервно-мышечные болезни. 2012; 1: 25–31.
13. Reed L.J., DeBusk B.G., Gunsalus L.C., et al. Crystalline α -lipoic acid: a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. Science. 1951; 114: 93–94.
14. Packer L., Witt E.H., Tritschler H.J. Alfa-lipoic acid as a biological antioxidant. Free Radic. Biol. Med. 1995; 19: 227–250.
15. Stevens M.J., Obrosova I., Cao X., et al. Effect of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. Diabetes. 2000; 49: 1006–1015.
16. Borcea V., Nourooz-Zadeh J., Wolff S.P., et al. Alpha-lipoic acid decreases oxidative stress in patients with diabetes mellitus. Free Radic. Biol. Med. 1999; 22: 1495–1500.



17. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2000; 130 (10): 437–441.
18. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., et al. The ALADIN Study Group. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*. 1995; 38: 1425–1433.
19. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *Diabetes Care*. 1999; 22: 1296–1301.
20. Строков И.А., Козлова Н.А., Мозолевский Ю.В. и др. Эффективность внутривенного введения трометамоловой соли тиоктовой (α -липоевой) кислоты при диабетической невропатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999; 6: 18–22.
21. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J., et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid. *Diabetes Care*. 2003; 26 (3): 770–776.
22. Ziegler D. Thiocctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy. *Treat. Endocrinol*. 2004; 3: 1–17.
23. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet. Med*. 2004; 21: 114–121.
24. Mijnhout G.S., Alkhalaf A., Kleefstra N. Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes? *Neth. J. Med*. 2010; 68 (4): 158–162.
25. Strokov I.A., Novosadova M.V., Lavrova I.N. The prolonged clinical effect of thioctic acid in symptomatic distal diabetic polyneuropathy. Abstract of the 14th Annual Scientific Meeting of the DFSG and NEURODIAB, Regensburg, Germany, September 2–5, 2004.
26. Аметов А.С., Косян А.А., Строков И.А. Патогенетическая терапия диабетической полиневропатии. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022; 11 (2): 94–102.
27. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H., Gries F. α -Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1999; 107: 421–430.
28. Ruhnau K.J., Meissner H.P., Finn J.R., et al. Effect of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet. Med*. 1999; 16 (12): 1040–1043.
29. Ziegler D., Ametov A., Barinov A., et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006; 29 (11): 2365–2370.
30. 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: 171–179.
31. Ziegler D., Low P.A., Boulton A.J.M. Effect of a 4-year antioxidant treatment with alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy: the NATHAN-1 trial. Abstract 0007-OR, presented at 67th ADA Congress, Chicago, 22–26 June, 2007.
32. Garcia-Alcala H., Santos Vichido C.I., Islas Macedo S., et al. Treatment with α -lipoic acid over 16 weeks in type 2 diabetic patients with symptomatic polyneuropathy who responded to initial 4-week high-dose loading. *J. Diabetes Res*. 2015.
33. Ibrahimspasic K. Alpha lipoic acid and glycaemic control in diabetic neuropathies at type 2 diabetes treatment. *Med. Arch*. 2013; 67 (1): 7–9.
34. Ziegler D., Papanas N., Schnell O., et al. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *J. Diabetes Investig*. 2021; 12 (4): 464–475.
35. Agathos E., Tentolouris A., Eleftheriadou I., et al. Effect of α -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *J. Int. Med. Res*. 2018; 46 (5): 1779–1790.

Thioctic Acid in Pathogenetic Treatment of Diabetic Neuropathy

I.A. Strokov¹, M.I. Stroкова²

¹ N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Igor A. Strokov, strigoral@mail.ru

Alpha lipoic (thioctic) acid is a widely used pharmacological treatment for diabetic polyneuropathy. The article focuses on numerous randomized clinical trials and meta-analyses aimed at studying the effectiveness of the drug in patients with symptomatic diabetic polyneuropathy. The administration of alpha lipoic acid has an effect on pathogenetic mechanisms of diabetic polyneuropathy with clinically proved effectiveness. Treatment schemes of treating diabetic patients with polyneuropathy with infusions of alpha lipoic acid or with taking the substance in a tableted form.

Key words: diabetes, diabetic polyneuropathy, pathogenetic treatment of diabetic polyneuropathy, alpha lipoic acid



Позвоночник как источник страданий

Лечение различных заболеваний позвоночника является одной из наиболее актуальных проблем современной неврологии. Изменения в позвоночнике и околопозвоночных тканях приводят к нарушению кровоснабжения тканей головного мозга. Вследствие этого в вертебральных (позвоночных) артериях у больных могут развиваться вертебрально-базилярная недостаточность с головокружением, шейная радикулопатия, болевой синдром. Адекватная диагностика, профилактика и современные методы лечения позволяют своевременно купировать проявления вертебральных нарушений, остановить развитие осложнений. В рамках I Всероссийского открытого неврологического дискуссионного форума PATIENT CASES состоялся симпозиум, посвященный вопросам лечения вертебрально-базилярной недостаточности и болевого синдрома в клинической практике. Ведущие российские эксперты в области неврологии на реальных примерах продемонстрировали основные диагностические и терапевтические методы ведения пациентов с жалобами на головокружение и боль.

Вертебрально-базилярная недостаточность как причина головокружения и неустойчивости

Симпозиум открыл д.м.н., профессор, руководитель центра диагностики и лечения головной боли кафедры неврологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова Александр Витальевич АМЕЛИН докладом о вертебрально-базилярной недостаточности как причине головокружений и неустойчивости.

Синдром вертебрально-базилярной недостаточности – обратимое нарушение функции мозга, вызванное уменьшением кровоснабжения области, питаемой позвоночными и основной артериями. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК, инсульт) считается необратимым или частично обратимым нарушением функции мозга. При этом инсульт может быть вертебрально-базилярным. В клинической практике встречается такой диагноз, как транзитор-

ная ишемическая атака (ТИА) в вертебрально-базилярном бассейне. В настоящее время синдром вертебрально-базилярной недостаточности является одним из наиболее распространенных диагнозов как в амбулаторной, так и в стационарной неврологической практике.

В аспекте диагностики вертебрально-базилярной недостаточности важную роль играет объективная оценка состояния артериальной системы мозга. Как известно, одна треть мозга кровоснабжается из вертебрально-базилярного артериального бассейна. От этих артерий питаются анатомические структуры – шейный отдел спинного мозга, мозговой ствол, мозжечок, затылочные доли, часть теменных, височных долей, часть зрительного бугра, гипоталамуса, внутреннее ухо. Поэтому при постановке диагноза необходимо учитывать клинический полиморфизм вертебрально-

базилярной недостаточности. Соответственно, основываясь только на наличии у пациента изолированного синдрома головокружения (вертиго), диагностировать вертебрально-базилярную недостаточность невозможно.

Согласно отечественным и зарубежным рекомендациям, выделяют следующие клинические признаки ишемии в бассейне вертебрально-базилярных артерий: любые комбинации двигательных нарушений в конечностях и/или лице (двусторонние, альтернирующие), потеря зрения на оба глаза, гемианопсия, нарушения чувствительности в конечностях или лице (онемение или полная утрата чувствительности, парестезии). При этом среди синдромов, наличие которых в изолированном виде не имеет диагностического значения, выделяют атаксию походки, конечностей, головокружение, диплопию, дисфагию, дизартрию.

Докладчик еще раз подчеркнул, что даже предварительный диагноз вертебрально-базиляр-



ной недостаточности не может быть основан на субъективной жалобе пациента о краткосрочном головокружении, поскольку потенциальной причиной головокружения может быть любое вестибулярное и невестибулярное расстройство. Это могут быть доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (отолитиаз), особенно в сочетании с пресбиопией, гиперчувствительность каротидного синуса, ортостатические реакции и др.

Профессор А.В. Амелин прокомментировал клинический случай пациентки с жалобами на головокружение.

Женщина 47 лет поступила в клинику с диагнозом ОНМК по ишемическому типу в вертебрально-базилярном бассейне с альтернирующим синдромом поражения латерального отдела продолговатого мозга, артериальной гипертензией 2-й степени, дислипидемией, атеросклерозом коронарных и брахиоцефальных артерий.

Пациентка заболела остро, около пяти часов утра. Впервые в жизни, встав после пробуждения, испытала краткосрочный (до десяти секунд) приступ вестибулярного головокружения. Аналогичные повторные приступы повторялись в течение всей первой половины дня (при попытке встать), возникало сильное головокружение справа налево, постоянное, усиливающееся при любом движении головой, без очевидных кохлеарных жалоб, расстройств речи, зрения, без динамической атаксии, слабости и онемения в конечностях. В течение следующего дня испытывала описанные жалобы с эпизодами рвоты на высоте головокружения. Госпитализирована в клинику Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова. Пациентке выполнена компьютерная то-

мография (КТ) головного мозга на вторые сутки – признаков геморрагии и ишемии не обнаружено. Запланировано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга.

По словам докладчика, при обследовании пациента с вестибулярными жалобами ряд вопросов всегда требуют ответов. Первостепенный вопрос: с поражением какой системы связано нарушение равновесия – вестибулярной или невестибулярной? Следует помнить, что головокружение не может быть невестибулярным. Тогда это не головокружение, а шаткость, неустойчивость. Головокружение – некое системное движение окружающего мира либо пространства, связанное с поражением вестибулярной системы, не обязательно периферической. В очень редких случаях даже центральные отделы вестибулярной системы в мозге могут давать изолированное ощущение истинного вестибулярного головокружения. Кроме того, необходимо выяснить, при поражении периферического (полукружные каналы, вестибулярный нерв) или центрального (ствол мозга, мозжечок) отдела вестибулярного анализатора возникло вестибулярное головокружение. Не менее важные вопросы для рассмотрения связаны с факторами риска развития цереброваскулярной патологии, патогенетическим вариантом вестибулярного расстройства (ишемия, демиелинизация, воспаление и др.). При подозрении на инсульт следует определить его вариант и местоположение.

Алгоритм обследования пациента с жалобами на головокружение очень прост и включает:

- ✓ определение характера вестибулярных расстройств (периферическое/центральное) с помощью отоневрологического исследования по протоколу АЛГОРИТМ;
- ✓ выявление очага ишемии в головном мозге (МРТ);

Комбинация циннаризина и дименгидрината оказывает синергетическое действие в отношении проявлений головокружения различного происхождения. При вестибулярном головокружении периферического, центрального или комбинированного центрально-периферического генеза комбинация циннаризина и дименгидрината по своей эффективности превосходит каждый из этих препаратов в отдельности. Доказана эффективность данной комбинации у пациентов с головокружением при одностороннем вестибулярном нейроните и остром головокружении при вестибулярных расстройствах

- ✓ определение «гемодинамически значимого» стеноза (дуплексное сканирование);
- ✓ уточнение локализации и выраженности стеноза, состояния бляшки, диссекции (дуплексное сканирование, магнитно-резонансная ангиография);
- ✓ оценку сердечного ритма (электрокардиография, мониторинг);
- ✓ установление источника кардиоэмболии (эхокардиография).

Как отметил профессор А.В. Амелин, в рассматриваемом клиническом случае пациентке установили диагноз с помощью протокола АЛГОРИТМ, который включал последовательное выполнение неврологических и вестибулярных диагностических тестов. АЛГОРИТМ представляет собой не только последовательность действий врача, но и своеобразную мнемотехнику, облегчающую запоминание необходимой информации путем образования ассоциаций. Итак, в каждой букве этого слова заложено определенное действие: А – правильно собранный анамнез, Л – лицо (оценка иннервации мимической мускулатуры), Г – глаза («зеркало»



вестибулярной системы), О – отикум (острота слуха), Р – равновесие, И – интерпретация данных, Т – тесты позиционные, М – МРТ.

У пациентки был собран анамнез – вестибулярное головокружение, усиливающееся при векторной нагрузке на голову; лицо – без нарушения черепной иннервации; глаза – нистагм с признаками периферического, горизонтальный правонаправленный, не меняющий своего направления при изменении взгляда, усиливающийся в очках Френцеля, положительный тест Халмагьи влево, саккадический взор – норма, тест зрительного подавления ВОР – норма, тест плавного проследивания – норма, скрытое вертикальное косоглазие – отрицательно; отикум – гипоакузия слева, Вебера вправо (сенсоневральная тугоухость слева); равновесие – по тесту Ромберга – неустойчива без четкой латерализации, тесту Унтерберга – влево. Далее полученные результаты интерпретировали, провели позиционные тесты (без патологии), МРТ – без признаков ОНМК. Вынесено резюме:

- острый вестибулярный синдром с признаками поражения периферического отдела вестибулярной системы слева;
- острый левосторонний кохлеарный синдром – снижение остроты слуха, гомолатеральное вестибулярному синдрому;

- острое с косвенными признаками сосудистого происхождения «инсультообразное» начало (сначала ТИА);
- факторы риска цереброваскулярной патологии (артериальная гипертензия, дислипидемия);
- отсутствие признаков очагового страдания ствола и полушарий головного мозга.

Таким образом, сделан вывод об отсутствии у пациентки ишемии в стволе головного мозга. Наиболее вероятным диагнозом в данном случае можно назвать вертебрально-базилярную недостаточность.

Принципы ведения пациентов с вестибулярными расстройствами и неустойчивостью при цереброваскулярной патологии включают лечение основного заболевания (гипотензивные средства, статины, антиагреганты и др.), профилактику падений (трость, поручни в квартире и проч.), гимнастику для тренировки постуральной устойчивости, походки.

Сегодня для лечения головокружений фармацевтический рынок предлагает широкий выбор препаратов с разными механизмами действия. Однако препаратами первого выбора по праву считаются средства от головокружения с комбинированным центрально-периферическим действием, в частности комбинация дименгидрината, антигистаминного средства с антихолинергической (М-холи-

ноблокирующей) активностью, и циннаризина – блокатора медленных кальциевых каналов (Арлеверт). По данным опроса 201 немецкого врача общей практики, именно комбинированный препарат циннаризин/дименгидринат назначают пациентам с головокружением чаще всего.

Арлеверт – комбинированный препарат, в состав которого входит 40 мг дименгидрината и 20 мг циннаризина. Циннаризин и дименгидринат известны как эффективные средства для лечения головокружения. Комбинация этих препаратов оказывает синергетическое действие в отношении проявлений головокружения различного происхождения. Установлено, что при вестибулярном головокружении периферического, центрального или комбинированного генеза комбинация циннаризина и дименгидрината по своей эффективности превосходит каждый из этих препаратов в отдельности. Кроме того, доказана эффективность препарата Арлеверт у пациентов с головокружением при одностороннем вестибулярном нейроните и остром головокружении при вестибулярных расстройствах.

В заключение профессор А.В. Амелин отметил, что комбинированный препарат Арлеверт эффективен в симптоматическом лечении головокружения различного генеза.

Клинические маски болевых синдромов

Симпозиум продолжил д.м.н., доцент кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии (ВМА) им. С.М. Кирова Игорь Николаевич САМАРЦЕВ. В начале своего выступления он подчеркнул, что, несмотря на развитие современных высокотехнологичных диагности-

ческих методов, клиническая диагностика в неврологической практике остается приоритетным направлением. Как известно, болевой синдром – одна из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью, в том числе в практике невролога. По данным исследований Центра лечения боли при

клинике нервных болезней ВМА им. С.М. Кирова 2013–2019 гг., распространенность болевых синдромов в неврологии крайне высока. Среди причин боли – вертеброгенные дорсалгии (46%), головная боль (18%), боль в области верхнего плечевого пояса (14%), боль в бедре (10%). Докладчик представил данные отечественного исследования ШЕРПА, посвященного рациональной оптимизации диффе-



ренциальной диагностики и терапии вертеброгенной шейной радикулопатии. В ходе исследования показано, что на этапе первичного осмотра пациента с жалобами на боль в области шеи и руки вероятность поставить ошибочный диагноз крайне высока. При этом реальный диагноз шейной радикулопатии ставится только 25% пациентов с болевым синдромом. В остальных случаях причинами боли в области шеи могут быть различные патологии, включая ортопедические заболевания, туннельные синдромы и другие редкие нозологии¹.

Наиболее эффективными способами диагностики считаются методы нейровизуализации, такие как КТ, МРТ и электронейромиография (ЭНМГ). В целом эти методы становятся все более доступными для населения. Однако при проведении МРТ шейного отдела более чем у половины лиц пожилого возраста, не имеющих клинических проявлений шейной радикулопатии, выявляют экструсии межпозвонковых дисков с признаками компрессии шейных спинномозговых корешков².

Инструментальный метод верификации шейной радикулопатии ЭНМГ в основном используется для выявления туннельных синдромов. Данное исследование не является широкодоступным и имеет свои ограничения для подтверждения диагноза шейной радикулопатии: специфичность 74–93%, чувствительность не более 30–50%¹.

Профессор И.Н. Самарцев прокомментировал ряд клинических случаев пациентов с болевым синдромом.

Клинический случай 1. Мужчина, 37 лет. Пациент предъявляет

жалобы на боль в области правого плеча, лопатки (по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) днем 5 баллов, ночью до 9 баллов). Боль усиливается в ночное время, отчего пациент просыпается. Болевой синдром беспокоит в течение двух недель. Неврологический статус пациента без особенностей, движения в плечевом суставе без существенных ограничений, незначительная болезненность в области плеча при заведении руки за спину. Данные МРТ плеча и шейного отдела: на уровне шеи некоторые изменения, не объясняющие наличие болевого синдрома. Пациент обследован в соответствии с диагностическим комплексом СПАСИБО (тест Спурлинга, ПАрез мышц верхней конечности, тест натяжения СпИнно-мозговых корешков для верхней конечности (Upper limb tension test, ULTT), паттерн зоны Боли, тест Отведения плеча).

Тест ULTT – один из наиболее информативных клинических тестов, являющийся по сути аналогом теста Ласега для шейных спинномозговых корешков: пациент сидит спиной к врачу, руки свисают вдоль тела. Плечо пациента отводится до угла 90°, предплечье находится в положении пронации и сгибания также до угла 90°. Далее плечо пассивно ротруется кнаружи до угла 90°. В этом положении проводится разгибание кисти в лучезапястном суставе до угла 90°. Предплечье полностью пассивно разгибается. Потом пациент наклоняет голову в противоположную от исследуемой верхней конечности сторону. Положительным результатом считается возникновение боли или парестезии на каком-либо из этапов теста.

При выраженной и умеренной боли пациентам назначают Дексалгин (декскетопрофен) с переходом из парентеральной формы в пероральную в течение пяти дней.

При наличии остаточных болей с шестого по 19-й день можно применять препарат Нимесил (нимесулид). При слабой и умеренной боли по шкале ВАШ возможно назначение перорального Дексалгина.

При доминировании воспалительного процесса с первого дня можно применять монотерапию Нимесилом (суточная доза 200 мг – два пакетика). Курс терапии составляет 15 дней

Еще один тест – паттерн зоны боли, описываемой пациентом, который позволяет с высокой точностью предположить диагноз шейной радикулопатии. Чаще всего зоны боли при шейной радикулопатии включают область плеча и ипсилатеральную ей зону медиальнее лопатки, что характерно для ирритации спинномозговых корешков CV–CVII. Поэтому у пациента нужно выяснить, чувствует ли он помимо боли в руке дискомфорт или боль в области лопатки.

Тест Спурлинга – один из наиболее известных тестов для определения шейной радикулопатии, предложенный R. Spurling еще в 1944 г. Тест выполняется следующим образом: врач кладет руку на голову пациента и просит его произвести разгибание в шейном отделе позвоночника и одновременно ротировать голову в сторону боли. После этого врач слегка надавливает рукой на голову больного. Диагноз шейной ра-

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

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



дикулопатии подтверждает возникновение или усиление боли в области плеча с проекцией дистальнее к локтевому суставу и далее на любом из этапов теста. Симптом/тест отведения плеча – специфичный для пациентов с шейной радикулопатией. Облегчение боли при отведении плеча, описываемое самим пациентом или наблюдаемое во время неврологического осмотра в положении больного сидя после выполнения команды врача, свидетельствует о наличии шейной радикулопатии.

В диагностике шейной радикулопатии важно определение пареза мышц. Так, клинически выраженный парез сгибателей и разгибателей предплечья (поражение спинномозговых корешков CV–CVI и CVII соответственно), а также возникающий в ряде случаев симптом медиальной крыловидной лопатки говорят о шейной радикулопатии.

Таким образом, адекватное проведение и интерпретация перечисленных тестов позволяют правильно диагностировать причину болевого синдрома в каждом конкретном случае.

Клинический случай 2. Мужчина, 32 года. Предъявляет жалобы на боль, напряжение мышц в области правого надплечья. Изменение цвета кожи, онемение, похолодание руки. Анамнез: симптомы беспокоят в течение трех месяцев приступами после физической нагрузки (работа, связанная с длительным нахождением рук в поднятом положении). Неврологический статус без патологии. Ультразвуковое исследование (УЗИ) сосудов верхней конечности патологии не выявило.

По словам докладчика, синдром грудного выхода (скаленус-синдром) представляет собой нечетко очерченную группу заболеваний, характеризующихся

болью и парестезиями в кистях, шее, плечах или руках, а также сдавлением плечевого сплетения (и подключичных сосудов) там, где они проходят через выходящее отверстие грудной клетки. Стандартных методов диагностики этого состояния нет.

Наиболее частыми причинами синдрома являются аномалии развития, например шейное ребро, аномальное первое грудное ребро, аномальное место прикрепления или позиция мышц, неправильно сросшийся перелом ключицы, повреждение лестничных мышц.

В данном конкретном случае у пациента справа наблюдаются аномалии, шейное дополнительное ребро, синостоз, сформировавшиеся давно и со временем давшие клиническую симптоматику.

Лучшим скрининговым тестом в данном случае является тест Roos. Для его выполнения пациента просят поднять руки вверх и поработать ими от трех до пяти минут. Во время проведения теста пациент озвучивает ощущения боли и дискомфорта. Кроме того, пациенту провели МРТ. Выявлена гипертрофия передней лестничной мышцы.

Клинический случай 3. Мужчина, 30 лет. Жалобы на напряжение мышц в области левого надплечья. Анамнез: считает себя больным в течение девяти месяцев, связывает появление симптомов с посещением тренажерного зала и работой с большим весом. В тот период беспокоили ноющие боли в области левого надплечья. Связывал их с перетренированностью. Ходил на массаж.

Клиническое обследование показало, что трапециевидная мышца на месте, как таковой крыловидности нет, но надостная и подостная мышцы отсутствуют.

Результаты ЭНМГ: поражение надлопаточного нерва (в редких случаях развивается после физических нагрузок). Выявлен так называемый рюкзачный вариант, требующий выполнения МРТ, УЗИ периферических нервов. Данному пациенту прежде всего следует отказаться от силовых нагрузок, беречь плечо, чтобы не развился болевой синдром.

На сегодняшний день накоплен достаточный опыт базовой терапии вертеброгенных болевых синдромов с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). НПВП – препараты первой линии для лечения всех болей. В рассмотренных клинических случаях также препаратами выбора для снятия болевого синдрома являются НПВП. При выраженной и умеренной боли пациентам назначают Дексалгин (декскетопрофен) с переходом из парентеральной формы в пероральную в течение пяти дней. При наличии остаточных болей с шестого по 19-й день можно применять препарат Нимесил (нимесулид). При слабой и умеренной боли по шкале ВАШ возможно назначение перорального Дексалгина. При доминировании воспалительного процесса с первого дня можно применять монотерапию Нимесилом (суточная доза 200 мг – два пакета). Курс терапии составляет 15 дней³.

Подводя итог, профессор И.Н. Самарцев подчеркнул, что в случае принятия решения о целесообразности проведения консервативного лечения у пациентов с болевым синдромом в состав базовой терапии должны включаться современные НПВП с доказанной эффективностью, хорошей переносимостью и в удобной для применения форме доставки вещества. ✪

³ Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Федин А.И. Дорсопатия: совместное применение декскетопрофена и нимесулида в стадии обострения. *Consilium medicum*. 2007; 2 (9): 42–46.



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?

Закажите:

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

У НАС ДЕШЕВЛЕ!

СРАВНИТЕ ЦЕНЫ

И УБЕДИТЕСЬ

САМИ!





НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии



ноотропный препарат для лечения когнитивных нарушений и астении¹, в том числе после COVID-19²⁻⁴



РУ ЛП-006717 от 21.01.2021 г.

Реклама

○ ДОКАЗАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ⁵

○ ВЫСОКИЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ¹

ПРОСПЕКТА

ЖИЗНЬ С ПЕРСПЕКТИВОЙ

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ



2 ТАБЛЕТКИ
2 РАЗА В СУТКИ
КУРС 1⁴-6
МЕСЯЦЕВ

ПРОСПЕКТА® –

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ПРОСПЕКТА®

Регистрационный номер: ЛП-006717 от 21.01.2021 г.

Торговое наименование: ПРОСПЕКТА®

Состав: Действующее вещество: Антитела к мозгоспецифическому белку S-100 афинно очищенные, модифицированные – 10 000 ЕМД*.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (лактоза), целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат. **Лекарственная форма:** таблетки для рассасывания. **Фармакотерапевтическая группа:** ноотропный препарат. **Код АТХ:** N06BX. **Показания к применению:** Препарат Проспекта® показан к применению у взрослых. Когнитивные нарушения различного происхождения, в том числе после перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения. **Противопоказания:** повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, детский возраст до 18 лет, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Особые указания:** в состав препарата входит лактоза, в связи с чем его не рекомендуется назначать пациентам с врожденной галактоземией, синдромом мальабсорбции глюкозы или галактозы, либо при врожденной лактазной недостаточности. **Влияние на способность управлять транспортными средствами:** возможно в редких случаях появление сонливости, поэтому следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания: безопасность применения у беременных и в период грудного вскармливания не изучалась. При необходимости приема препарата следует учитывать соотношение риск/польза. **Способ применения и дозы:** Риска не предназначена для деления таблетки на части. Внутрь. На один прием – 2 таблетки (держать во рту до полного растворения – не во время приема пищи). Принимать 2 раза в день. Курс лечения – 6 месяцев; при необходимости курс лечения можно повторить через 1-2 месяца. При отсутствии улучшения состояния в течение 4 недель после начала лечения необходимо обратиться к врачу. **Побочное действие:** возможны реакции повышенной индивидуальной чувствительности к компонентам препарата. В редких случаях препарат может вызывать сонливость. **Условия хранения:** при температуре не выше 25° С, в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** отпускается по рецепту.

Полный текст см. в инструкции по применению лекарственного препарата ПРОСПЕКТА®.

*ЕМД – единицы модифицирующего действия.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, и организация, принимающая претензии на территории Российской Федерации ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»; Россия, 127473, г. Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9. Тел.: +7 (495) 681-93-00.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Проспекта® РУ ЛП-006717 от 21.01.2021;

2. <https://grls.rosminzdrav.ru>;

3. <https://clinicaltrials.gov>;

4. Вёрткин А.Л. Амбулаторный врач. Избранные вопросы внутренней медицины, 2022; выпуск 63;

5. Белова А.Н., Богданов Э.И., Вознюк И.А., Жданов В.А., Камчатнов П.Р., Курушина О.В., Маслова Н.Н. Терапия умеренных когнитивных расстройств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(5):33-39. doi.org/10.17116/jnevro202112105133.

информация для специалистов здравоохранения

АРЛЕВЕРТ®

ДИМЕНГИДРИНАТ 40 МГ+ЦИННАРИЗИН 20 МГ
ТАБЛЕТКИ

Двойной механизм действия против головокружения¹



Лечение симптомов головокружения различного генеза¹

¹. Инструкция по медицинскому применению препарата Арлеверт® ЛП-006469 от 22.09.2020

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АРЛЕВЕРТ®

Международное непатентованное или группировочное наименование: дименгидрилат+циннаризин. Лекарственная форма: таблетки. Показания к применению: Симптоматическое лечение головокружения различного генеза. Препарат Арлеверт® показан для применения у взрослых. Противопоказания: повышенная чувствительность к действующим веществам, дифенгидрамину или другим антигистаминным средствам со сходной структурой, либо к любому из вспомогательных веществ; нарушение функции почек тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 25 мл/мин); нарушение функции печени тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); закрытоугольная глаукома; судороги в анамнезе; подозрение на повышенное внутричерепное давление; злоупотребление алкоголем; задержка мочи вследствие заболеваний уретры и предстательной железы; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не изучены). С осторожностью: артериальная гипотензия; нарушение функции почек легкой и умеренной степени тяжести (КК более 25 мл/мин); повышенное внутриглазное давление; пилородуоденальная обструкция; гиперплазия предстательной железы; артериальная гипертензия; гипертиреоз; тяжелые формы ишемической болезни сердца; болезнь Паркинсона. Способ применения и дозы: Таблетки препарата Арлеверт® следует принимать внутрь, после еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Рекомендуемая доза составляет 1 таблетка препарата Арлеверт® три раза в день. Длительность приема в целом не должна превышать 4 недели. Необходимость дальнейшего продолжения лечения определяется врачом. Побочное действие: Наиболее часто встречающимися в клинических исследованиях нежелательные реакции при применении препарата Арлеверт® являлись заторможенность (включая сонливость, вялость, утомляемость, оглушенность) (приблизительно у 8% пациентов), сухость во рту (приблизительно у 5% пациентов). Указанные нежелательные реакции, как правило, характеризуются легким течением и проходят в течение нескольких дней даже при продолжении терапии. Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении препарата Арлеверт® по данным клинических исследований, а также из спонтанных сообщений были отмечены головная боль, боль в животе. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Арлеверт® ЛП-006469 от 22.09.2020. Отпускается по рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Реклама.

RU-ARL-01-2021-V2-print. Одобрен 07.2021. Годен до 07.2023

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

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**