

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

№

27

ТОМ 20
2024



НЕВРОЛОГИЯ
И ПСИХИАТРИЯ № 3

Оценка реактивности
вегетативной
нервной системы
при нормальном
ночном сне
и после депривации сна
у студентов

16

Когнитивные нарушения
у пациентов молодого
и среднего возраста:
подходы к лечению

28

Актуальные вопросы
профилактики и терапии
цереброваскулярных
заболеваний

48



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

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



Эффективная фармакотерапия. 2024.
Том 20. № 27.
Неврология и психиатрия

ISSN 2307-3586

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

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

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

Редакционная коллегия

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

Effective Pharmacotherapy. 2024.
Volume 20. Issue 27.
Neurology and Psychiatry

ISSN 2307-3586

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

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

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

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

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

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

Дерматовенерология и дерматокосметология
А.Г. ГАДЖИГОРОВА, 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.Е. РОЙТБЕРГ, С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ, М.Н. МАМЕДОВ,
А.В. ПОГОЖЕВА (заместители главного научного редактора),
С.А. ДЕРБЕНЕВА (ответственный секретарь),
Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ, Б.Г. АЛЕКЯН, С.А. БОЙЦОВ,
Г.А. БАРЫШНИКОВА, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,
М.Г. БУБНОВА, Ю.А. ВАСЮК, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, М.Г. ГЛЕЗЕР,
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
Л.С. КОКОВ, И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,
В.Н. ЛАРИНА, А.Н. ЛИЩУК, Ю.М. ЛОПАТИН, О.М. МАСЛОВА,
Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ, О.Д. ОСТРОУМОВА,
А.Ш. РЕВИШВИЛИ, Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ,
В.В. СКИБИЦКИЙ, Е.В. ШЛЯХТО, М.Ю. ЩЕРБАКОВА
(сердечно-сосудистая хирургия, диетология, нутрициология)

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)
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

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

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

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology
A.G. GADZHIGOROVA, 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. KHEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology
G.Ye. ROITBERG, S.T. MATSKEPLISHVILI, M.N. MAMMADOV,
A.V. POGOZHEVA (Deputy Chief Scientific Editor),
S.A. DERBENEVA (Responsible Secretary),
E.Z. ALEKPEROV, B.G. ALEKYAN, S.A. BOYTISOV,
G.A. BARYSHNIKOVA, Yu.I. BUZIASHVILI,
M.G. BUBNOVA, Yu.A. VASYUK, Ya.L. GABINSKY, M.G. GLEZER,
Yu.I. GRINSHTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA,
L.S. KOKOV, I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,
V.N. LARINA, A.N. LISHCHUK, Yu.M. LOPATIN, O.M. MASLOVA,
D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV, O.D. OSTROUMOVA,
A.S. REVISHVILI, T.Z. SEISEMBEKOV,
V.V. SKIBITSKY, Ye.V. SHLYAKHTO, M. Yu. SHCHERBAKOVA
(cardiovascular surgery, dietetics, nutritionology)

Neurology and Psychiatry
Neurology
Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

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

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. ПЕРВУШИНА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

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

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHEHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. PERVUSHINA

Art Designers T. AFONKIN, A. VITALYEVA, N. NIKASHIN

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

Содержание

Клинические исследования

С.А. МАМЫКИНА, О.Е. ЗИНОВЬЕВА, Л.А. СТРИЖАКОВ,
Н.С. ЩЕГЛОВА, П.И. НОВИКОВ, В.Г. ЗИЛОВ
Связь между уровнем активности и степенью поражения
периферической нервной системы при эозинофильном
гранулематозе с полиангиитом 6

З.Р. УМАХАНОВА, Т.С. МАГОМЕДОВА, Л.Г. ГЕЙБАТОВА,
А.Э. ЭСЕДОВА
Реабилитация пациенток с неврологическими
нарушениями после гистерэктомии 12

Проспективные исследования

Е.В. АНДРИАНОВА, А.Н. САМАГАНОВА,
Л.Р. АХМАДЕЕВА
Сон и реакции вегетативной нервной системы 16

Лекции для врачей

М.В. ПУТИЛИНА
«Парадокс профилактики» у пациентов молодого
возраста с низким и средним риском развития
цереброваскулярных заболеваний 22

Обзор

И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, В.Г. ЗИЛОВ
Астения и когнитивные расстройства у пациентов
среднего возраста: этиология, патогенез, подходы к терапии 28

Клиническая практика

К.А. КАЗАКОВА, М.А. ВАРИЧКИНА, Г.С. ГОЛОСНАЯ,
Г.В. ГАЛСТЯН, Л.Г. ХАЧАТРЯН, Е.К. КУЛИКОВА
Трихогепатоэнтеральный синдром 38

Е.С. ОСТАПЧУК, В.В. КУЗНЕЦОВ, А.А. ВОРОБЬЕВ,
С.С. ЧИКВИЛАДЗЕ
Трудности диагностики бокового амиотрофического
склероза 42

Медицинский форум

Новые возможности профилактики и терапии
цереброваскулярных заболеваний 48

Contents

Clinical Studies

S.A. MAMYKINA, O.Ye. ZINOVYEVA, N.S. SHCHEGLOVA,
L.A. STRIZHAKOV, P.I. NOVIKOV, V.G. ZILOV
Relationship Between the Level of Activity and the Degree
of Damage to the Peripheral Nervous System in Eosinophilic
Granulomatosis with Polyangiitis

Z.R. UMAKHANOVA, T.S. MAGOMEDOVA, L.G. GEIBATOVA,
A.E. ESEDOVA
Rehabilitation of Patients with Neurological Disorders
after Hysterectomy

Prospective Studies

Ye.V. ANDRIANOVA, A.N. SAMAGANOVA,
L.R. AKHMADEEVA
Sleep and Autonomic Nervous System Reactions

Clinical Lectures

M.V. PUTILINA
'The Paradox of Prevention' in Young Patients
with Low and Average Risk of Developing
Cerebrovascular Diseases

Review

I.S. PREOBRAZHENSKAYA, V.G. ZILOV
Asthenia and Cognitive Disorders in Middle-Aged Patients:
Etiology, Pathogenesis, Approaches to Therapy

Clinical Practice

K.A. KAZAKOVA, M.A. VARICHKINA, G.S. GOLOSNOY,
G.V. GALSTYAN, L.G. KHACHATRYAN, Ye.K. KULIKOVA
Tricho-Hepato-Enteric Syndrome

Ye.S. OSTAPCHUK, V.V. KUZNETSOV, A.A. VOROBYOV,
S.S. CHIKVILADZE
Difficulties in Diagnosing Amyotrophic Lateral
Sclerosis

Medical Forum

New Opportunities for the Prevention and Treatment
of Cerebrovascular Diseases

25–27 СЕНТЯБРЯ 2024

**ХII ПЕТЕРБУРГСКИЙ
МЕЖДУНАРОДНЫЙ**

**ПМФЗ ФОРУМ
ЗДОРОВЬЯ**

ПМФЗ-2024

**КЛЮЧЕВОЕ СОБЫТИЕ ГОДА
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**



**ВЫСТАВКА
КОНГРЕСС
ФЕСТИВАЛЬ
МОЛОДЕЖНЫЙ
ФОРУМ**

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
КВЦ «ЭКСПОФОРУМ»**

12+





¹ Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

³ Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова

⁴ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Связь между уровнем активности и степенью поражения периферической нервной системы при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом

С.А. Мамыкина¹, О.Е. Зиновьева, д.м.н., проф.², Л.А. Стрижаков, д.м.н., проф.^{2,3,4}, Н.С. Щеглова, к.м.н.², П.И. Новиков, к.м.н.², В.Г. Зилов, д.м.н., проф., академик РАН²

Адрес для переписки: Ольга Евгеньевна Зиновьева, zinovyevaolga@yandex.ru

Для цитирования: Мамыкина С.А., Зиновьева О.Е., Стрижаков Л.А. и др. Связь между уровнем активности и степенью поражения периферической нервной системы при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (27): 6–10.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-27-6-10

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом относится к АНЦА-ассоциированным васкулитам. Для него характерны поражения периферической нервной системы в виде множественной мононевропатии или асимметричной дистальной полиневропатии, а также экстракраниальные проявления, такие как бронхиальная астма (дебютирующая во взрослом возрасте), поражение верхних дыхательных путей и эозинофилия в периферической крови. В статье представлены результаты исследования связи активности заболевания с поражением периферической нервной системы.

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированные васкулиты, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, множественная мононевропатия, дистальная асимметричная полиневропатия

Введение

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) характеризуется поражением сосудов малого и среднего калибра, бронхиальной астмой, дебютирующей во взрослом возрасте, поражением верхних дыхательных путей. Характерной особенностью ЭГПА является выраженная эозинофилия в крови и тканях, ассоциированная с активностью заболевания [1, 2].

В 1980-х гг. J. Lanham и соавт. описали ЭГПА как АНЦА-васкулит с тремя последовательными фазами развития. Первая фаза – продромальная (аллергическая) с астмой и аллергическими проявлениями. Вторая – эозинофильная – инфильтрация эозинофилами тканей, особенно легких (бронхиальная астма – 91–100% случаев, синуситы, аллергический ринит, назальный полисинусит – 48–75% случаев) и/или миокарда (27–35%), с гранулемой либо без нее. В среднем через три-четыре года после дебюта астматических проявлений (диапазон варьирует от двух месяцев до 30 лет) происходит третья, заключительная (васкулитная) фаза – воспаление стенок кровеносных сосудов и дальнейшее уменьшение притока крови к различным органам и тканям. Местные и системные симптомы становятся распространенными и усугубляются новыми проявлениями васкулита:

- абдоминальными (перитонитом и/или изъязвлениями и перфорациями желудочно-кишечного тракта);
- сердечно-сосудистыми (порок сердца, тампонада перикарда);
- почечными (гломерулонефрит) [2].

К неспецифическим симптомам заболевания относятся общая слабость, немотивированное снижение веса, неспецифический мышечно-суставной болевой синдром [3].

Системная фаза заболевания характеризуется развитием некротизирующего процесса, поражающего кожу (40–52%), периферические нервы и почки (27%) [4]. Различные патогенетические механизмы предположительно ответственны за каждую из фаз болезни. Ведущий патогенетический механизм первой фазы ЭГПА заключается в дисбалансе форменных элементов крови с преобладающей ролью Th2-лимфоцитов. Эозинофилы вовлекаются в процесс во время второй фазы и обострений ЭГПА, когда активируются после высвобождения нескольких цитокинов, особенно тех, которые образуются в Th2-лимфоцитах, например интерлейкинов 4, 5, 10 и 13. Высвобождение эозинофилами основного белка, нейротоксина, может вызывать



прямое повреждение тканей эндотелия и запускать каскад реакций окислительного стресса. Иммуноглобулин E также способен инициировать развитие эозинофильного васкулита. Наконец, выработка антигел к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) у некоторых пациентов может усиливать и/или способствовать развитию васкулитных повреждений [5].

Поражение периферической нервной системы представлено множественной мононевропатией или асимметричной дистальной полиневропатией [6].

В 2013 г. было опубликовано крупное исследование, в котором ретроспективно проанализированы данные 383 пациентов с ЭГПА. Согласно результатам исследования, преимущественно поражаются локтевой, лучевой и малоберцовый нервы, реже – срединный, икроножный и большеберцовый нервы конечностей. Множественные мононевропатии наблюдаются в 18–27% случаев и чаще становятся следствием генерализации мононевропатий.

Патология нервных волокон характеризуется деструкцией аксонов. Значительное снижение амплитуд SNAP (sensory nerve action potential, сенсорный ответ) и СМАР (compound muscle action potential, суммарный моторный потенциал действия) типично для такой патологии нервных волокон. Кроме того, низкая частота сегментарной демиелинизации и ремиелинизации, параллельная потеря миелинизированных волокон и немиелинизированных волокон в высокой степени согласуются с острой ишемической невропатией, что было описано в разные годы [6]. Ограничение клинических симптомов определенными участками нервов, особенно дистальными отделами конечностей, аналогично патологическим особенностям, наблюдаемым в экспериментальных моделях острой ишемической невропатии. Эти сходства также подтверждают мнение, что острая ишемия – основная причина невропатии при ЭГПА. В итоге ни процессы, опосредованные иммуноглобулином, ни токсические белки не являются основной причиной периферической невропатии при ЭГПА. Острые ишемические изменения, обусловленные опосредованным Т-клетками васкулитом, считаются главными патогенетическими механизмами, лежащими в основе этой невропатии [7].

Цель исследования – проанализировать связь клинических и электрофизиологических проявлений поражения периферической нервной системы пациентов с активностью ЭГПА.

Материал и методы

Исследование проводится на базе клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова и клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева университетской клинической больницы № 3 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

В исследование включены 22 пациента с ЭГПА. Критерии включения: возраст от 18 до 69 лет, клинически, лабораторно и морфологически подтвержден-

ный диагноз ЭГПА. Критерии исключения: возраст младше 18 и старше 69 лет, другие причины развития невропатии (сахарный диабет, дефицит витаминов, наследственные невропатии и т.д.).

Соотношение женщин и мужчин – 13:9. Средний возраст женщин – $54,2 \pm 5$ лет, мужчин – $44,5 \pm 5$ лет. В 12 случаях неврологические жалобы совпали с дебютом ЭГПА (появление чувствительных и двигательных нарушений в конечностях по периферическому мононевропатическому типу), в четырех случаях – через год после первых проявлений ЭГПА, таких как дебют бронхиальной астмы во взрослом возрасте, кожные проявления, суставной синдром. У остальных пациентов появление симптомов поражения периферической нервной системы (ПНС) было отсрочено по сравнению с другими проявлениями ЭГПА более чем на три года. Таким образом, ЭГПА дебютировал с экстраневральных симптомов у 12 (54%) участников исследования. Все пациенты первично консультированы терапевтом, пульмонологом, направлены к ревматологу для назначения терапии. Неврологом пациенты осмотрены лишь при поступлении в ревматологическое отделение.

Проведены структурированный опрос и клиническое неврологическое обследование пациентов. У 18 (80%) пациентов с тревожным и/или депрессивным синдромом оценивали психоэмоциональный статус. Степень выраженности тревоги и депрессии определяли по HADS (госпитальная шкала тревоги и депрессии). Показатели соответствовали норме при сумме баллов от 0 до 7. Субклинически выраженные симптомы имели место при сумме баллов от 8 до 10, клинически выраженные симптомы расстройства – при сумме баллов 11 и выше. С учетом показателей по HADS осуществляли индивидуальный подбор патогенетической терапии (когнитивно-поведенческая терапия, анксиолитики, антидепрессанты).

Для определения характера болевого синдрома использовали опросник DN4 (Douleur Neuropathique 4 Questions). Сумма баллов ≥ 4 указывала на невропатическую боль или невропатический компонент боли (при смешанных ноцицептивно-невропатических болевых синдромах). При выявляемом невропатическом компоненте болевого синдрома у пациентов с ЭГПА проводили коррекцию патогенетической терапии (антиконвульсанты, противоболевые антидепрессанты, то есть адьювантные анальгетики).

Степень активности васкулита оценивали с помощью Бирмингемской шкалы активности (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) и индекса повреждения при васкулите (Vasculitis Damage Index, VDI). BVAS позволяет оценить поражение девяти органов и систем по 56 клиническим, инструментальным и лабораторным параметрам. Максимальное количество баллов по данной шкале – 63. Симптом оценивается только в том случае, если он обусловлен активностью васкулита и развился или ухудшился в течение предшествующих трех месяцев. Ремиссия соответствует 0 баллов по BVAS, активному васкулиту > 1 (чаще > 3 баллов). Данный индекс позволяет



не только оценивать активность и степень тяжести ЭГПА и других системных васкулитов, но и прогнозировать течение заболевания.

Тяжесть необратимых полиорганных поражений, развивающихся на ранних стадиях заболевания и существенно влияющих на состояние, связанное с васкулитом и проводимой иммуносупрессивной терапией, оценивают с помощью VDI. Оценка VDI проводится по 11 блокам, отражающим поражение различных органов и систем. Симптом, сохраняющийся в течение трех и более месяцев, оценивается в 1 балл. Важно отметить, что значение VDI не может уменьшиться. VDI используется в различных когортах пациентов для описания характеристик повреждений, предикторов обострений и смертности. По мнению A.R. Exley и соавт., разработка стандартизированной клинической оценки повреждений при системных васкулитах необходима для выявления далеко зашедших изменений уже на ранних стадиях васкулита, оценки риска смерти [8]. У пациентов с VDI ≥ 5 риск летального исхода в 7–11 раз выше, чем у пациентов с менее выраженными необратимыми изменениями внутренних органов. В исследовании S. Kamali VDI ≥ 5 на ранних этапах болезни ассоциировался с летальным исходом (чувствительность – 98%, специфичность – 56%) [9, 10].

Различие между VDI и BVAS состоит в том, что, если органное повреждение развилось после дебюта заболевания, они учитываются, несмотря на их этиологию. У обследованных пациентов показатели BVAS варьировали в пределах от 2 до 13, VDI – от 3 до 10 баллов.

В исследовании 21 пациенту с ЭГПА проведена электронейромиография (ЭНМГ), исследовались чувствительные и двигательные волокна срединного, локтевого, большеберцового, малоберцового и икроножного нервов с определением резидуальной латенции, амплитуды сенсорных и моторных ответов (M- и S-ответы), скорости распространения возбуждения по двигательным и чувствительным волокнам [11]. Для анализа состояния тонких волокон нервов конечностей у 20 пациентов выполнено количественное сенсорное тестирование. Определены пороги температурной (тепловой и холодной) чувствительности в зонах иннервации корешков C_{VI}, L_V, S_I. У четырех пациентов выполнена конфокальная микроскопия для оценки тонких нервных волокон роговицы. Согласно данным литературы, указанный параметр коррелирует с состоянием тонких волокон нервов конечностей при системных заболеваниях [12]. Двум пациентам проведены только неврологический осмотр и ЭНМГ верхних конечностей из-за выраженных кожных проявлений на ногах в виде изъязвлений/геморрагических высыпаний, которые послужили противопоказанием к проведению нейрофизиологических исследований.

Результаты

При осмотре все пациенты предъявляли жалобы на слабость в верхних и нижних конечностях, ощущение онемения, жжения, прострелов, чаще в зоне ин-

нервации локтевого, большеберцового, икроножного нервов или по полиневропатическому типу. В трех случаях имели место цефалгический (головная боль напряжения) и тревожно-депрессивный синдромы (HADS: тревога – 9–14 баллов, депрессия – 8–11 баллов). С учетом показателей, которые интерпретировали от субклинических (8–10 баллов) до клинически выраженных симптомов (≥ 11 баллов), в индивидуальном порядке осуществлялся подбор препаратов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). По данным опросников, максимальный балл среди исследуемых по опроснику DN4 составил 4 (невропатический характер болевого синдрома). Степень активности ЭГПА оценивалась по BVAS и VDI: BVAS – от 2 (неактивная фаза) до 13 баллов (активная фаза) (при максимальном показателе 33 балла), VDI – от 3 до 8 баллов (при максимальном показателе 64 балла), что указывало на активную фазу и поражение различных органов и систем при ЭГПА.

При осмотре в неврологическом статусе выявлены:

- у 6 (18%) пациентов двигательные нарушения в виде слабости в проксимальной группе мышц нижних конечностей (передняя и задняя группа мышц бедер). Уровень креатинфосфокиназы не оценивали. Генез двигательных нарушений рассматривали в рамках нейрогенного характера. Однако при длительном приеме глюкокортикостероидов (ГКС) (от дебюта клинических проявлений, в дозе от 4 мг/сут метилпреднизолона с момента дебюта заболевания до клинической и лабораторной ремиссии – от нескольких месяцев до одного-двух лет) нельзя исключить проявления стероидной миопатии – иглочатая электронейромиография не выполнялась. Миопатический паттерн не оценивали. Слабость в дистальных отделах нижних конечностей (тыльное и/или подошвенное сгибание стоп) указывала на поражение малоберцового и большеберцового нервов. В верхних конечностях определялась слабость в пальцах кистей (сжатие пальцев в кулак, разгибание/отведение пальцев, приведение мизинца), что свидетельствовало о поражении срединного и локтевого нервов;
- у 10 (45%) больных нарушения чувствительности по полиневропатическому типу, у 12 (54%) – по мононевритическому типу. Чувствительные расстройства проявлялись гипестезией, реже – гиперестезией. В двух случаях в зоне иннервации срединного, локтевого и малоберцового нервов отмечалась дизестезия;
- у 9 (41%) пациентов, по данным нейроортопедического исследования, фасеточный синдром, напряжение и болезненность перикраниальной и паравертебральной мускулатуры, одно- и двусторонний (чаще асимметричный) симптом Тинеля на уровне карпального/кубитального, фибулярного/тарзального каналов, что расценивалось в рамках неспецифического скелетно-мышечного болевого синдрома и туннельной невропатии в рамках основного заболевания;



Согласно результатам нейрофизиологического исследования, преобладали первично аксональное повреждение периферических нервов (9 (41%) больных), первично аксональное с вторичной демиелинизацией (4 (18%) пациента).

На момент исследования всем пациентам по поводу ЭГПА проводилась терапия ГКС (метилпреднизолон) в дозе от 4 до 30–50 мг/сут (от нескольких месяцев до нескольких лет; средняя продолжительность приема ГКС – от одного-двух до пяти лет). Доза ГКС зависела от степени активности ЭГПА. Терапия также сопровождалась курсовым приемом цитостатиков в максимальных терапевтических дозах (циклофосфамид – 500 мг, азатиоприн – до 3 мг/кг/сут, микофенолата мофетил – 2000 мг, метотрексат – 12,5 мг) или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБТ) (меполизумаб – 100–300 мг) в монорежиме или комбинации с ГКС с учетом тяжести течения ЭГПА или недостаточной эффективности ГКС-терапии. Неэффективность терапии оценивали исходя из лабораторных показателей (сохранение лабораторной активности заболевания – высокий уровень маркеров воспаления), клинических проявлений ЭГПА (обострение бронхиальной астмы, кожные и вегетативно-трофические расстройства, такие как трофические язвы, геморрагии, неврологические нарушения в виде чувствительных и двигательных проявлений). В клинической картине преобладала симптоматика множественной мононевропатии, чаще проявлявшаяся чувствительными (парестезии, гипестезии) нарушениями со стороны заинтересованных нервов, в меньшей степени – двигательными расстройствами в зоне иннервации срединного, локтевого, малоберцового нервов (туннельная невропатия срединного нерва на уровне запястного канала или локтевого нерва на уровне кубитального канала либо фибулярного/тарзального канала) – 9 (41%) случаев.

У 10 (45%) пациентов с ЭГПА подтверждено поражение тонких слабомиелинизированных волокон нервов при проведении количественного тестирования. С учетом сопутствующего ноцицептивного болевого синдрома проводился подбор симптоматической терапии (нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты). Пациенты были обучены элементам постизометрической релаксации и когнитивно-поведенческой терапии. В связи с выявленным невропатическим болевым синдромом к терапии было рекомендовано добавить адьювантные анальгетики: антиконвульсанты (карбамазепин, габапентин), СИОЗСН (дулоксетин) в оптимальных терапевтических дозах.

Системного поражения автономной нервной системы у исследованных пациентов не выявлено. Вегетативно-трофические нарушения связаны с воспалением кровеносных сосудов и последующим уменьшением притока крови к различным органам и тканям. Повреждение кровеносных сосудов можно объяснить избытком эозинофилов, которые вырабатываются и циркулируют по сосудистой сети организма, что и проявляется геморрагиями, трофическими язвами на туловище и конечностях.

Обсуждение

На данном этапе исследования выполнен анализ клинической, нейрофизиологической картины болезни и ее связи с активностью ЭГПА. В исследование включены пациенты, которым уже в дебюте ЭГПА назначали ГКС или цитостатики. Чем может быть обусловлено поражение ПНС на поздних стадиях ЭГПА в аспекте применения иммуносупрессивной терапии? Вероятно, следствием аутоиммунной реакции на образование антител к цитоплазме нейтрофилов с поражением *vasa nervorum*, приводящим к ишемии нервов с дальнейшей дегенерацией аксонов, которая клинически проявляется множественной мононевропатией или асимметричной полиневропатией. Для решения поставленной задачи продолжается анализ и проводится набор пациентов с дебютом системного васкулита и неврологических нарушений, у которых еще не начата патогенетическая терапия в полном объеме. Скорее всего в исследованной группе пациентов имеет место первично аксональная множественная мононевропатия, по мере прогрессирования которой зоны иннервации отдельных нервов перекрываются, создавая впечатление полиневропатии с характерным диффузным поражением нервов конечностей. Согласно последним данным, у 11 (50%) пациентов уже в дебюте ЭГПА отмечалось поражение ПНС. Преобладали туннельные невропатии срединного и локтевого нервов – синдромы карпального и кубитального каналов.

В группе пациентов с ЭГПА неврологические проявления (чувствительные и двигательные), а также ЭНМГ-картина не имеют четкой связи с активностью ЭГПА, что подтверждено отклонением лабораторных показателей от референсных значений (pANCA – от 0,31 до 74,11 Ед/мл, cANCA – от 0,62 до 5,8 Ед/мл, скорость оседания эритроцитов – от 3 до 40 мм/ч, С-реактивный белок – от 0,2 до 188,8 мг/мл, эозинофилия – от 0,72 до 42 тыс.). При активной фазе ЭГПА не во всех случаях наблюдалось прогрессирование поражения нервной системы как клинически, так и по данным ЭНМГ – 7 (32%) пациентов. Однако у 15 (68%) пациентов повреждение периферических нервов происходило на фоне активного ЭГПА.

В 2019 г. А. Bischof и соавт. представили результаты исследования с участием 955 пациентов с АНЦА-васкулитом (572 пациента с гранулематозом и полиангиитом (ГПА), 218 – с микроскопическим полиангиитом (МПА), 165 – с ЭГПА) [13]. Согласно данным, поражение периферической нервной системы чаще встречалось при ЭГПА (65% пациентов), чем при МПА и ГПА (23 и 19% соответственно). Клинические проявления поражения периферических нервов подтверждены данными ЭНМГ и результатами биопсии большеберцового нерва. В отличие от предыдущих крупных исследований [6, 7] связь васкулитной невропатии (ВН) с поражением других органов не обнаружено ($p = 0,567$). Повышенная частота поражения скелетно-мышечной системы в виде миалгий и слабости чаще отмечалась у пациентов с ВН (68%) по сравнению с пациентами без ВН (55%). Во-



влечение мышц при ВН считается субклиническим, но у пациентов оно может приводить к клиническим проявлениям в виде болезненности или слабости пораженных мышц. В то же время скелетно-мышечная боль и слабость могут быть следствием собственно ВН [14]. Данное исследование подтвердило связь ВН с поражением кожи и скелетно-мышечной системы.

Заключение

Результаты обследования 22 пациентов с ЭГПА показали, что четкой связи между активностью

ЭГПА и степенью тяжести ВН нет. Проявления невралгии могут быть как в периоде ремиссии основного заболевания, так и в стадии обострения ЭГПА, что подтверждается клинически и лабораторно.

На основании полученных данных совместно с ревматологами принимается решение о целесообразности коррекции (увеличение дозы ГКС или добавление ГИБТ/цитостатиков) либо продолжении в прежнем объеме патогенетической терапии. *

Литература

- Almaani S., Fussner L.A., Brodsky S., et al. ANCA-associated vasculitis: an update. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (7): 1446.
- Оганов В.В., Мамыкина С.А., Зиновьева О.Е. и др. Клинические варианты поражения нервной системы при АНЦА-ассоциированных васкулитах. *Врач.* 2022; 4: 5–9.
- Solans R., Bosch J.A., Pérez-Bocanegra C., et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40 (7): 763–771.
- Gioffredi A., Maritati F., Oliva E., Buzio C. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Front. Immunol.* 2014; 5: 549.
- Pagnoux C., Guillevin L. Churg-Strauss syndrome: evidence for disease subtypes? *Curr. Opin. Rheumatol.* 2010; 22 (1): 21–28.
- Wu E.Y., Hernandez M.L., Jennette J.C., Falk R.J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: clinical pathology conference and review. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6 (5): 1496–1504.
- Comarmond C., Pagnoux C., Khellaf M., et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (1): 270–281.
- Exley A.R., Bacon P.A., Luqmani R.A., et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum.* 1997; 40 (2): 371–380.
- Flossmann O., Berden A., de Groot K., et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2011; 70 (3): 488–494.
- Kamali S., Erer B., Artim-Esen B., et al. Predictors of damage and survival in patients with Wegener's granulomatosis: analysis of 50 patients. *J. Rheumatology.* 2010; 37 (2): 374–378.
- Николаев С.Г. Электромиография: клинический практикум. Иваново: ПресСто; 2013.
- Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Зиновьева О.Е. и др. Состояние нервных волокон роговицы при системном амилоидозе. *Вестник офтальмологии.* 2021; 137 (5–2): 231–237.
- Bischof A., Jaeger V.K., Hadden R.D.M., et al. Peripheral neuropathy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: Insights from the DCVAS study. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2019; 6 (6): e615.
- Nishi R., Koike H., Ohyama K., et al. Differential clinicopathologic features of EGPA-associated neuropathy with and without ANCA. *Neurology.* 2020; 94 (16): 1726–1737.

Relationship Between the Level of Activity and the Degree of Damage to the Peripheral Nervous System in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

S.A. Mamykina¹, O.Ye. Zinovyeva, PhD, Prof.², N.S. Shcheglova, PhD², L.A. Strizhakov, PhD, Prof.^{2,3,4}, P.I. Novikov, PhD², V.G. Zilov, PhD, Prof., Academician of RASci²

¹ Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical Biological Agency

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

³ N.F. Izmerov Research Institute of Occupational Health

⁴ M.V. Lomonosov Moscow State University

Contact person: Olga Ye. Zinovyeva, zinovyevaolga@yandex.ru

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis refers to ANCA-associated vasculitis. It is characterized by lesions of the peripheral nervous system in the form of multiple mononeuropathy or asymmetric distal polyneuropathy, as well as extraneural manifestations such as bronchial asthma (debuting in adulthood), damage to the upper respiratory tract and eosinophilia in peripheral blood. Presented the results of a study of the association of disease activity with damage to the peripheral nervous system.

Keywords: ANCA-associated vasculitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, multiple mononeuropathy, distal asymmetric polyneuropathy

IV ВСЕРОССИЙСКАЯ
НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«АМБУЛАТОРНАЯ НЕВРОЛОГИЯ»

OFFLINE (очно) и ONLINE (трансляция)
подано в НМО

ТЕМАТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ

• Неврологические осложнения
после COVID-19

• Сосудистые заболевания
нервной системы

• Соматоневрология

• Нейродегенеративные
заболевания



• Дегенеративные заболевания
позвоночника

• Болевые синдромы

• Когнитивные нарушения

• Депрессивно-тревожные
расстройства

Место проведения: отель HOLIDAY INN MOSCOW SOKOLNIKI,
залы «Неглинка-Покровка» и «Фили-Кунцево», г. Москва, Русаковская улица, 24



Реабилитация пациенток с неврологическими нарушениями после гистерэктомии

З.Р. Умаханова, Т.С. Магомедова, Л.Г. Гейбатова, А.Э. Эседова

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

Для цитирования: Умаханова З.Р., Магомедова Т.С., Гейбатова Л.Г., Эседова А.Э. Реабилитация пациенток с неврологическими нарушениями после гистерэктомии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (27): 12–15.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-27-12-15

Материал и методы. Обследованы 136 пациенток с неврологическими расстройствами после гистерэктомии. Пациентки были разделены на две группы – основную и контрольную: 74 (54,4%) больным основной группы назначали Дивигель и Бринтелликс, 62 (45,6%) пациенткам контрольной группы – Дивигель. Наряду с общепринятыми методами обследования использовались госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, шкала Гамильтона, шкала самооценки депрессии Бека BDI и опросник качества жизни.

Результаты. Тревожно-депрессивный синдром выявлен у 39 (52,8%) пациенток основной и 32 (51,7%) контрольной группы после операции и у 28 (37,9%) и 27 (43,5%) пациенток соответственно – через три месяца. Указанная симптоматика наблюдалась у 21 (28,3%) обследованной основной и 22 (35,4%) контрольной группы через шесть месяцев и у 13 (17,5%) и 18 (29,0%) больных соответственно через год. У 17 (23,0%) пациенток основной и 15 (24,1%) пациенток контрольной группы имела место гинекологическая патология. Через три месяца жалобы отмечались у 10 (15,3%) больных основной и 9 (16,3%) контрольной группы, через шесть месяцев – у 5 (7,7%) и 5 (9,0%), через год – у 1 (1,5%) и 3 (5,4%) пациенток соответственно.

Заключение. Реабилитация после гистерэктомии сокращает срок физического и психоэмоционального восстановления больных.

Ключевые слова: гистерэктомия, тревога, депрессия, качество жизни, урологические нарушения

Введение

В оперативной гинекологии частота гистерэктомии достигает 23–35% [1–3]. После удаления матки, даже при сохранении яичниковой ткани, наблюдается менопаузальная клиническая картина, проявляющаяся психоэмоциональными и нейровегетативными изменениями. Отмечаются также нарушения в обменно-эндокринной системе из-за гормональных нарушений половых стероидов [4, 5].

Наиболее частое проявление неврологического осложнения у пациенток с гистерэктомией в послеоперационном периоде, согласно теории центральной сенсibilизации, – хроническая тазовая боль [6–8].

Выявляемая после удаления матки, травматическая неврома снижает качество жизни и значительно ограничивает повседневную деятельность женщин. При этом возникают хронический болевой



синдром, усиливающийся при физической нагрузке, боль при акте дефекации, диспареуния [9, 10]. На фоне гормонального дефицита половых стероидов, депрессивного состояния и снижения самовосприятия, которое часто встречается после операции, наблюдается снижение полового влечения и либидо [11–13].

Хронический болевой синдром, озноб и жар, гипер- и инсомния, громкий храп, нарушение дыхания во сне, периодический кашель и другие клинические симптомы, которые регистрируются у каждой второй пациентки после гистерэктомии, приводят к нарушению качества сна, усугубляют тревожно-депрессивные проявления и снижают качество жизни. При этом сохраняется риск развития депрессивно-подобных аффективных расстройств из-за эстроген-дефицитного состояния после гистерэктомии [14, 15].

Стрессовое недержание мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, потребность в многократном мочеиспускании в течение дня и/или ночи, затрудненное и болезненное мочеиспускание – далеко не все нарушения мочевыводящей системы, наблюдаемые у 25% женщин после удаления матки [16, 17].

Таким образом, психологический дискомфорт после гистерэктомии влечет за собой неврологические нарушения, такие как хроническая тазовая боль, расстройство сна, сексуальные расстройства, изменения мочевыделительного тракта, невралгии и травматические невромы.

Материал и методы

Проведено комплексное обследование 136 пациенток с неврологическими расстройствами после гистерэктомии (средний возраст – 44,7 ± 1,3 года). Обследованные были разделены на две группы – основную и контрольную. В основную группу вошли 74 (54,4%) больные, которым в комплексе реабилитационных мероприятий назначали менопаузальную гормональную терапию (МГТ) (Дивигель) с антидепрессантом (Бринтелликс). Контрольную группу представляли 62 (45,6%) пациентки, применявшие Дивигель местно. Бринтелликс назначали в дозе 5–20 мг один раз в сутки. У пациенток с нарушением сна допускалось назначение небольших доз транквилизаторов на ночь. В рамках МГТ пациентки получали препарат Дивигель 1,0 г – гель для трансдермального применения.

Наряду с общепринятыми методами обследования (гематологические, биохимические, бактериоскопические) использовались госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, шкала Гамильтона, шкала самооценки депрессии Бека (Beck Depression Inventory – BDI) и опросник качества жизни.

Результаты и обсуждение

При обследовании выявлены 36 (26,4%) пациенток с хроническим болевым синдромом, 4 (3,0%) – с травматической невромой, 2 (1,4%) – мононевропатией,

42 (30,9%) – расстройствами сексуальной функции, 32 (23,6%) – нарушением высшей мозговой деятельности, 15 (11,0%) – расстройством сна, 5 (3,7%) – дисфункцией нижних мочевыводящих путей и кишечника.

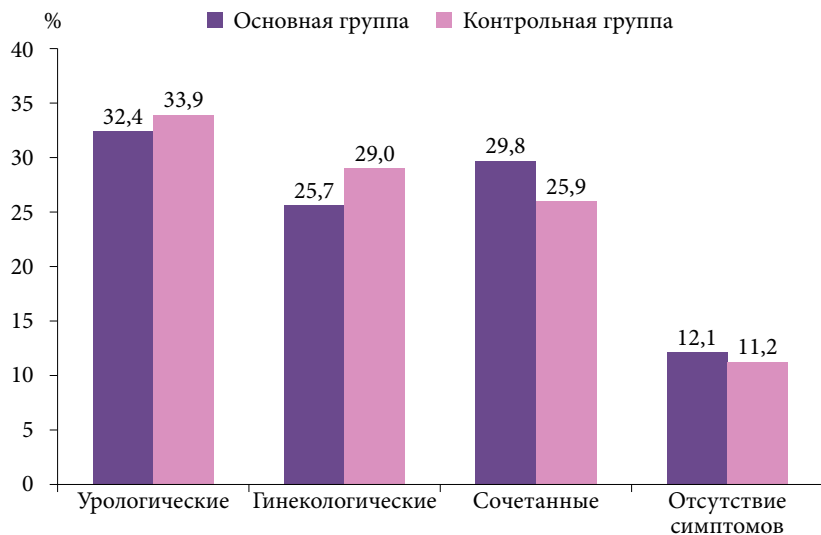
Для оценки общей депрессии после операции применялась шкала Бека BDI. После гистерэктомии умеренная степень выраженности депрессивного состояния в основной группе соответствовала 12,20 ± 2,79 балла. Через год отмечалось значительное снижение – до 3,82 ± 2,47 балла ($p < 0,001$), что соответствовало категории «отсутствие клинически выраженной депрессии». В контрольной группе изначально отмечалась депрессия умеренной степени тяжести – 13,06 ± 3,19 балла. В отдаленном периоде данный показатель снизился до 7,82 ± 3,51 балла ($p < 0,001$) – депрессия легкой степени тяжести.

Тревожно-депрессивный синдром выявлен у 39 (52,8%) пациенток основной и 32 (51,7%) контрольной группы через месяц после операции и у 28 (37,9%) и 27 (43,5%) больных соответственно по истечении трех месяцев лечения. Указанная симптоматика наблюдалась у 21 (28,3%) обследованной основной и 22 (35,4%) пациенток контрольной группы через шесть месяцев и у 13 (17,5%) и 18 (29,0%) больных соответственно через год.

Развитие депрессивного состояния ассоциируется с соматовегетативными нарушениями, клинически тягостными для женщины проявлениями, такими как головная боль, приливы с потливостью, учащенное сердцебиение. При динамическом наблюдении у таких пациенток отмечается разрыв между вегетативным пароксизмом и компонентами тревожного синдрома, хотя изначально имела место «спаянность» тревожного аффекта с соматовегетативными проявлениями. Именно нарушением сна, отдыха, аппетита, снижением массы тела, либидо и сексуальности была представлена соматическая симптоматика обследованных женщин.

Психоэмоциональное состояние пациенток, изученное в динамике, свидетельствовало о возможности психической адаптации. В основной группе после гистерэктомии устойчивое психоэмоциональное состояние зафиксировано у 18 (24,3%) пациенток, астеноневротическое и ипохондрическое – у 48 (64,8%) и 8 (10,9%), в контрольной – у 14 (22,6%), 41 (66,2%) и 7 (11,2%) больных соответственно ($p > 0,05$). На фоне применения комплексной МГТ с антидепрессантами отмечалось значительное повышение устойчивого психоэмоционального состояния – 74,3% случаев. В контрольной группе этот показатель составил 46,8%. В основной группе астеноневротическое состояние сохранялось у 16 (21,7%) пациенток, психоэмоциональное – у 3 (4,0%), в контрольной – у 27 (43,5%) и 6 (9,7%) больных соответственно.

У пациенток, получавших комплексную МГТ с антидепрессантами, оценивали качество жизни по пяти категориям:



Урогенитальные расстройства после гистерэктомии

- 1) физическая активность: основная группа – 1,78 балла, контрольная – 2,43 балла;
- 2) психическое состояние – 1,98 и 2,58 балла;
- 3) социальное функционирование – 1,33 и 1,74 балла;
- 4) ролевое функционирование – 1,13 и 1,58 балла;
- 5) сексуальное функционирование – 1,62 и 2,21 балла соответственно.

В основной группе общая самооценка состояния здоровья соответствовала 1,03 балла, в контрольной – 2,08 балла, общая самооценка качества жизни – 1,15 и 2,08 балла соответственно.

Применение МГТ с антидепрессантами при неврологических расстройствах после удаления матки важно для психоэмоционального статуса, воздействия на адаптационный механизм организма женщины, улучшения качества жизни.

Среди обследованных 65 (87,9%) пациенток основной и 55 (88,8%) пациенток контрольной группы предъявляли жалобы урологического и гинекологического характера (рисунок).

Урологические симптомы (зуд, жжение, резь и учащенное мочеиспускание, недержание мочи, потребность в многократном мочеиспускании в течение дня и/или ночи) отмечались у 24 (32,4%) пациенток основной и 21 (33,9%) больной контрольной группы, гинекологические (диспареуния, сухость влагалища, зуд, жжение и патологические, с запахом, выделения из половых путей) – у 19 (25,7%) и 18 (29,0%) больных соответственно. Сочетание урологических и гинекологических расстройств выявлено у 22 (29,8%) пациенток основной и 16 (25,9%) пациенток контрольной группы, отсутствие симптомов – у 9 (12,1%) и 7 (11,2%) пациенток соответственно.

В отдаленном периоде после операции и расширения объема хирургического вмешательства (экстирпация матки) зарегистрировано усиление урологических жалоб. Клинические признаки цистита и уретрита зафиксированы у 2 (2,8%) пациенток основной

и 2 (3,2%) больных контрольной группы через три месяца, у 4 (5,4%) и 6 (9,7%) пациенток – через шесть месяцев и у 5 (6,8%) и 9 (14,5%) больных соответственно – через год.

При анализе очевидным был эндокринный характер генеза нарушения изменений уровня Е2 и клинических проявлений мочевыводящей системы. При наличии симптоматики цистоуретрита средний уровень Е2 составил $85,5 \pm 5,8$ пг/мл, в отсутствие указанной патологии гормональный фон был достоверно ниже – $125,8 \pm 18,5$ пг/мл. В постменопаузе снижение эндокринного фона нередко наблюдается и при атрофическом генезе заболевания.

У 17 (23,0%) пациенток основной и 15 (24,1%) больных контрольной группы имела место гинекологическая патология, в частности опущение стенок влагалища с образованием цисто- и ректоцеле – 5 (6,8%) и 3 (4,9%) случаев соответственно. Через три месяца жалобы на такие нарушения оставались у 10 (15,3%) больных основной и 9 (16,3%) пациенток контрольной группы, через шесть месяцев – у 5 (7,7%) и 5 (9,0%), через год – у 1 (1,5%) и 3 (5,4%) больных соответственно.

Серьезные изменения анатомических структур вследствие гистерэктомии приводят к диспареунии, снижению либидо. Гистерэктомия влияет и на психологическую составляющую. Дискомфорт и боль во время полового акта, сухость во влагалище и снижение уровня Е2 определяют корреляционную зависимость между сексуальными расстройствами и гормональными изменениями.

Реабилитационные мероприятия следует проводить с первых месяцев после операции. Лечебная физкультура, направленная на укрепление анатомических структур, физиотерапевтические процедуры, контрастный душ, лечение в санаторно-курортных условиях направлены на повышение физической активности. При обострении соматической патологии на фоне психоэмоционального стресса после оперативного вмешательства целесообразна консультация кардиолога, терапевта и других узких специалистов.

Индивидуальный подход к выбору доз препаратов антидепрессивной группы в комплексе с МГТ, назначение седативных средств с нейролептиками по показаниям крайне важны в случае вегетоневротических изменений и нарушений обмена.

Заключение

На психологическое состояние, эмоциональный статус и физическую активность женщин, перенесших гистерэктомию, влияет комплексная реабилитация, направленная на восстановление способности к выполнению повседневных обязанностей и адаптацию. Комплексная курсовая реабилитация после гистерэктомии сокращает период физического и психоэмоционального восстановления больных, количество применяемых препаратов. *



Литература

1. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю. Синдром постгистерэктомии. Диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
2. Hawes E.M., Maley P.E., Won H.R., et al. Laparoscopic subtotal hysterectomy: evidence and techniques. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2013; 20 (4): 424–234.
3. Фролова Н.И., Белокрыницкая Т.Е., Баркан Т.М. и др. Медицинская реабилитация женщин репродуктивного возраста после гистерэктомии. *Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области.* 2018; 3 (4): 15–20.
4. Солопова А.Г., Блинов Д.В., Бегович Е. и др. Неврологические расстройства после гистерэктомии: от патогенеза к клинике. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2022; 14 (1): 54–64.
5. Marion B. The serotonin theory of depression and why we use antidepressants. *Br. J. Gen. Pract.* 2022; 72 (725): 565.
6. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Зиновьева О.Е. Нервные болезни. Учебник в 2 томах. М.: МИА, 2021.
7. Верткин А.Л., Данилов А.Б. Неврология. Руководство для практических врачей. М.: Эксмо, 2021.
8. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли.* 2018; 5: 5–41.
9. Никитин А.С., Кудрявцева Е.В., Камчатнов П.Р. Посттравматические болевые мононейропатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023; 123 (4): 14–23.
10. Aboussouan A.B., Mandell D., Johnson J., et al. An interdisciplinary chronic pain rehabilitation program effectively treats impairment in sexual function, depression, alexithymia, and pain in women with chronic pelvic pain. *J. Psychosom. Obstet. Gynecol.* 2021; 42 (4): 261–271.
11. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Проблема женской сексуальности. *Проблемы репродукции.* 2019; 25 (3): 40–50.
12. Clayton A.H., Valladares Juarez E.M. Female sexual dysfunction. *Med. Clin. North Am.* 2019; 103 (4): 681–698.
13. Danesh M., Hamzehgardeshi Z., Moosazadeh M., Shabani-Asrami F. The effect of hysterectomy on women's sexual function: a narrative review. *Med. Arch.* 2015; 69 (6): 387–392.
14. Евстифеева Е.А., Филипченко С.И., Калантаров Т.К., Холодин С.П. Психосоматическая составляющая и качество жизни больных хирургического профиля. *Архив внутренней медицины. Специальный выпуск.* 2016; 61.
15. Бивалькевич В.А. Медицинская реабилитация женщин репродуктивного возраста после гистерэктомии. *Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области.* 2018; 3 (1): 3–6.
16. Филиппова Е.С., Борзунов И.В., Баженов И.В. и др. Дисфункция нижних мочевыводящих путей у неврологических больных. *Уральский медицинский журнал.* 2019; 5 (173): 169–172.
17. Сорокин Ю.Н. Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей (нейрогенный мочевого пузыря). *Российский неврологический журнал.* 2021; 26 (5): 61–72.

Rehabilitation of Patients with Neurological Disorders after Hysterectomy

Z.R. Umakhanova, T.S. Magomedova, L.G. Geibatova, A.E. Esedova

Dagestan State Medical University

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

Material and methods. 136 patients with neurological disorders after hysterectomy were examined, divided into 2 groups. 74 (54.4%) patients of the main group were prescribed Divigel with Brintellix. 62 (45.6%) patients of the control group were prescribed Divigel. Along with the generally accepted methods of examination, the hospital HADD scale of anxiety and depression, the Hamilton Scale, the Beck self-assessment questionnaire BDI and the quality of life questionnaire were used.

Results. Anxiety-depressive syndrome was detected in 39 (52.8%) patients of the main and 32 (51.7%) control groups after surgery and in 28 (37.9%) and 27 (43.5%), respectively, after 3 months. These symptoms were observed in 21 (28.3%) of the examined main and 22 (35.4%) control groups after 6 months and in 13 (17.5%) and 18 (29.0%), respectively, after a year. Gynecological pathology was observed in 17 (23.0%) patients of the main and 15 (24.1%) of the control group. After 3 months, complaints were detected in 10 (15.3%) patients of the main and 9 (16.3%) control groups, after 6 months in 5 (7.7%) and 5 (9.0%) and a year later in 1 (1.5%) and 3 (5.4%), respectively.

Conclusion. Rehabilitation after hysterectomy shortens the time of physical and psycho-emotional recovery of patients.

Keywords: hysterectomy, anxiety, depression, quality of life, urological disorders



¹ Кыргызский
Российский
славянский
университет

² Башкирский
государственный
медицинский
университет

Сон и реакции вегетативной нервной системы

Е.В. Андрианова, к.м.н.¹, А.Н. Самаганова¹, Л.Р. Ахмадеева, д.м.н., проф.²

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

Для цитирования: Андрианова Е.В., Самаганова А.Н., Ахмадеева Л.Р. Сон и реакции вегетативной нервной системы. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (27): 16–21.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-27-16-21

Введение. Сон определяет качество жизни человека.

Цель – изучить реактивность вегетативной нервной системы при нормальном ночном сне и после депривации сна у учащейся молодежи.

Материал и методы. Проведено пилотное проспективное клиническое исследование с участием 38 студентов 4-го и 5-го курсов медицинского факультета. Качество обычного ночного сна оценивали по анкете Я.И. Левина (1995 г.). Характер вегетосудистых реакций определяли с помощью пробы Геринга и ортостатического теста Превеля до и после депривации сна.

Результаты. По данным анкетирования, у 22 (57,8%) студентов выявлены легкие или пограничные расстройства сна. После депривации сна у студентов с пограничными расстройствами сна наблюдали рост патологических реакций на проводимые пробы на $36,3 \pm 4,4\%$, а у студентов с легкими расстройствами сна и нормальным ночным сном – на $27,2 \pm 4,1$ и $25 \pm 5,1\%$ соответственно, что сравнительно меньше ($p < 0,05$).

На фоне обычного ночного сна (до депривации) у студентов с легкими и пограничными расстройствами сна чаще наблюдали гипореакцию парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы соответственно, у студентов с нормальным ночным сном – гиперреакцию на обе пробы. Депривация сна у студентов с легким нарушением сна приводила к росту гиперреакций, появлению извращенных реакций. У студентов с пограничными расстройствами сна и нормальным ночным сном преобладали гипореакции на проводимые пробы.

Заключение. Депривация сна с недосыпанием во время усиленной подготовки к модулям, зачетам у студентов медицинского факультета может ассоциироваться с последующей вегетативной дисфункцией. Вдвое больше вегетативных дисфункций после депривации сна зафиксировано у студентов в группе с изначально (до депривации сна) выявленными пограничными расстройствами ночного сна. Это следует учитывать при методическом сопровождении студента во время обучения в университете.

Ключевые слова: депривация сна, вегетосудистые реакции, студенты

Введение

Распространенность инсомнии среди взрослого населения молодого и среднего возраста составляет 33–50%, переходящие нарушения сна встречаются с частотой до 24,2% [1]. В молодом возрасте преимущественно наблюдаются адаптационные расстройства сна, связанные с нарушением гигиены сна, стрессами [2]. Диссомнии несут социально-экономическую проблему, поскольку приводят к снижению

трудоспособности граждан, увеличивают риск дорожно-транспортных происшествий, способствуют развитию психосоматических заболеваний [2, 3]. В канадском исследовании показано, что 76% всех финансовых потерь на производстве обусловлены снижением производительности труда, абсентеизмом (отсутствием на рабочем месте) и происходят вследствие нарушения сна [4]. Инсомния проявляется расстройством инициации, продолжительности,



качества сна, консолидации ритмов и приводит к нарушению дневной активности [5, 6], патологическим состояниям [7].

Искусственная депривация – нарушение сна или его ограничение, связанные с трудовой деятельностью либо иными обстоятельствами [8]. Депривация сна активирует симпатoadrenalовую систему аналогично тому, как это происходит во время стресса [9, 10]. Повторяющиеся эпизоды депривации сна могут также приводить к депрессии, тревожности, дисфории, эмоционально-волевым нарушениям, снижению активности и качества жизни [11]. В то же время высокий уровень тревоги у студентов, связанный с адаптацией при переходе на старшие курсы, с необходимостью совмещать учебу с работой [12], ночными дежурствами, может способствовать нарушению сна. Позднее засыпание, раннее пробуждение, короткий беспокойный сон являются признаками дисфункции ритмов симпатической нервной системы, ее избыточной активации днем [5, 13]. Глубокий продолжительный сон, медленный переход от сна к бодрствованию и повышенная дневная сонливость соответствуют преобладанию парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы. В свою очередь парасимпатическая регуляция сна обусловлена уровнем мелатонина в крови [14]. Если мелатонина недостаточно, могут повышаться уровни артериального давления (АД), холестерина, сахара в крови, снижаться иммунные, защитные свойства организма, а также антиоксидантные и регенераторные функции органов и систем [14, 15].

Истощение или активация какого-либо отдела вегетативной нервной системы при искусственной депривации сна [4] обусловлены исходным состоянием организма, типом нервной деятельности [10], организацией биоритмов, возрастом, приемом лекарственных препаратов, активных биологических добавок и уровнем тренированности организма [16–21]. Так, задачи вегетативной нервной системы в процессе сна у здоровых людей и пациентов с диссомническими расстройствами, соматической, неврологической патологией различны. Об этом свидетельствует исследование ряда физиологических показателей, в том числе состояния сердечно-сосудистой системы [16], во время сна с помощью физиологических методов [18, 19] и современной аппаратуры [20, 22]. В качестве примера приводим данные частоты пульса, зарегистрированные методом компьютерной сомнографии у молодой пациентки с жалобами на нарушение сна (рис. 1). Так, зафиксировано, что частота ее пульса в течение восьмичасового ночного сна менялась от 49 до 123 уд/мин, в среднем составляя 70 уд/мин. При этом наибольшие цифры частоты сердечных сокращений наблюдались во второй половине ночи, когда в норме должна нарастать активность блуждающего нерва. Это может ассоциироваться с дисфункцией психоэмоциональных и вегетососудистых реакций в дневное время.

Следовательно, маркерами состояния вегетативной нервной системы во время сна и бодрствования

могут служить физиологические показатели сердечно-сосудистой системы [17, 18]. Для качественной оценки сна мы предлагаем анализ параметров пульса, АД в утренние часы в покое и при проведении проб с активацией симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. В литературе данные вопросы изучены недостаточно, в том числе среди социально организованных групп относительно здоровых людей молодого возраста. Изучение физиологических параметров вегетососудистой адаптации необходимо для планирования методического сопровождения обучающихся в вузе. При этом следует обращать внимание на способность обучающихся к самоорганизации режима труда, отдыха и здорового образа жизни [5, 6].

Цель данной работы – определить особенности вегетососудистых реакций при нарушении сна у студентов медицинского факультета по данным двух вегетативных проб с исследованием рефлекса Геринга и ортостатического теста Превеля.

Материал и методы

Дизайн исследования представлен на рис. 2. Проведено пилотное проспективное клиническое исследование с участием 38 студентов в возрасте от 20 до 32 лет 4-го и 5-го курсов медицинского факультета Кыргызского Российского Славянского универси-



Рис. 1. Частота пульса по данным компьютерной сомнографии с использованием аппарата WatchPAT 200 у молодой пациентки с жалобами на нарушения сна

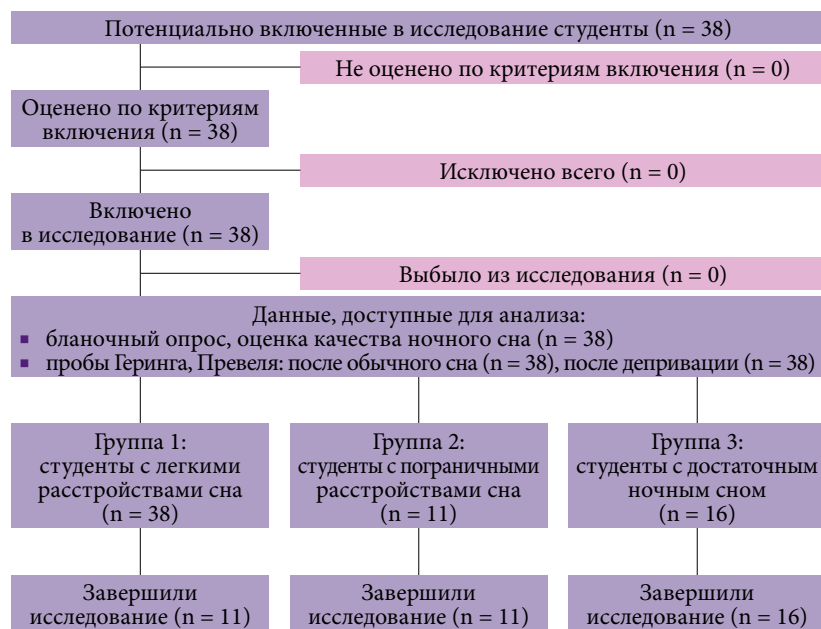


Рис. 2. Блок-схема дизайна исследования



тета им. Б.Н. Ельцина (КРСУ) по специальностям «лечебное дело» и «педиатрия». Обследование студентов проводилось в условиях кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики КРСУ. Критерии соответствия: добровольное письменное согласие студентов на исследование, отсутствие жалоб и клинических данных, свидетельствующих о заболевании.

Критериями исключения были черепно-мозговая травма в анамнезе, отказ от сотрудничества на любом этапе исследования.

Качество ночного сна оценивали по анкете Я.И. Левина (1995 г.) [7]. Среди обследованных студентов у 22 (57,8%) выявлены легкие и пограничные нарушения сна. В ходе исследования студентов разделили на группы: первая группа – легкие расстройства сна (11 (28,9 ± 2,2%) человек); вторая группа – пограничные расстройства сна (11 (28,9 ± 2,8%)); третья группа – достаточный ночной сон (16 (42,1 ± 1,5%) человек). По данным бланчного опроса, распространенность острых, хронических и перенесенных заболеваний, вредных привычек, а также отсутствие регулярного питания, двигательной активности в представленных группах отличались мало. Так, среди студентов с легкими расстройствами сна двое курили, один указал на хронический гастрит в стадии ремиссии, шестеро (54,5 ± 2,7%) назвали свое питание нерегулярным. В группе студентов с пограничными расстройствами сна курили двое, хронические заболевания не отмечались, девять (81,8 ± 2,4%) студентов свидетельствовали о нерегулярном питании и двое – о гиподинамии. В группе студентов с нормальным ночным сном курение сигарет отметили трое, у одного был хронический гайморит, семеро (63,6 ± 2,6%)

считали свое питание нерегулярным и двое указали на гиподинамию.

Вегетосудистые реакции определяли с помощью дыхательной пробы Геринга и ортостатической пробы Превеля [17, 18]. Для изучения влияния переходящего нарушения сна на вегетосудистую систему у студентов исследование проводили в утреннее время с 08.00 до 10.00 после обычного ночного сна в течение более трех дней и после искусственной депривации. Депривацию сна проводили с сохранением 2–3-часового сна во второй половине ночи, качество депривации проверяли по электронным отчетам студентов в приложении WhatsApp. Депривацию сна планировали на период, когда студенты готовились к занятиям, рубежному контролю по текущим дисциплинам.

Пробу Геринга проводили в положении сидя, подсчитывали пульс, измеряли АД до пробы и в течение минуты после пассивной задержки дыхания. Реакция вегетативной системы расценивалась как парасимпатическая, если пульс замедлялся на 4–6 уд/мин, а АД снижалось менее чем на 10 мм рт. ст. Реакция на пробу считалась гиперпарасимпатической, если пульс замедлялся на 8–10 уд/мин, а АД снижалось более чем на 10 мм рт. ст.

Пробу Превеля проводили в положении лежа, подсчитывали пульс, измеряли АД до пробы и после вертикализации в течение 30 секунд. Вегетативная реакция расценивалась как симпатическая, если пульс учащался на 6–24 уд/мин, а уровень АД повышался на 6–10 мм рт. ст. от исходного. Реакция расценивалась как гиперсимпатическая, если учащение пульса превышало 24 уд/мин, а уровень АД возрастал более чем на 10 мм рт. ст. [16–18].

Типы реакций на пробы Геринга и Превеля в группах студентов с легкими, пограничными расстройствами сна и достаточным ночным сном (P ± SD)

Показатель			Группа 1: легкие расстройства сна (n = 11), абс. (%)	Группа 2: пограничные расстройства сна (n = 11), абс. (%)	Группа 3: достаточный ночной сон (n = 16), абс. (%)	
Проба Геринга	Тип реакции при достаточном сне	нормальная	7 (63,6 ± 4,4)	3 (27,3)	12 (75 ± 2,7); p < 0,05	
		гипореакция	3 (27,3)	6 (54,5 ± 4,5)		3 (18,7)
		гиперреакция	1 (9,1)	2 (18,2)		1 (6,3)
	Тип реакции при депривации	нормальная	4 (36,4 ± 4,4)	5 (45,4 ± 4,5) p > 0,05	8 (50 ± 2,5) p < 0,05 p ₁ > 0,05	
		гипореакция	2 (18,2)	4 (36,4 ± 4,4)	6 (37,5 ± 3) p ₁ > 0,05	
		гиперреакция	5 (45,4 ± 4,5)	2 (18,2)	2 (12,5)	
Проба Превеля	Тип реакции при достаточном сне	нормальная	7 (63,6 ± 4,4)	6 (54,5 ± 4,5) p < 0,05	12 (75 ± 2,7) p < 0,05 p ₁ < 0,05	
		гипореакция	2 (18,2)	4 (36,4 ± 4,4)		0 (0)
		гиперреакция	2 (18,2)	1 (9,1)		4 (25 ± 2,7)
	Тип реакции при депривации	нормальная	5 (45,4 ± 4,5)	2 (18,2)	9 (56,25 ± 3,1) p < 0,05	
		гипореакция	1 (9,1)	6 (54,5 ± 4,5)	3 (18,7)	
		гиперреакция	3 (27,3)	3 (27,3)	4 (25 ± 2,7)	
	извращенная	2 (18,2)	0 (0)	0 (0)		



Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе Microsoft Excel 2016, SPSS 16.0. Вычисляли среднее значение (M), частоту признака (P%), стандартное отклонение (SD). Для оценки статистической значимости различий средних величин применяли t-критерий Стьюдента, учитывали значимость показателей при $p < 0,05$. Выполняли корреляционный анализ исследуемых показателей с коэффициентом ранговой корреляции Спирмена для неметрических шкал ($p < 0,05$) [23].

Результаты

Среди студентов с легкими расстройствами сна на фоне обычного сна при проведении пробы Геринга нормальные реакции зафиксированы у 7 (63,6%) студентов из 11, гипореакции – у 3 (27,3%), гиперреакция – у 1 (9,1%) студента (таблица).

После депривации сна нормальная реакция на пробу Геринга сохранилась у 4 ($36,4 \pm 4,4\%$) студентов, гиперреакция наблюдалась у 5 ($45,4 \pm 4,5\%$), гипореакция – у 2 (18,2%). При ортостатической пробе Превеля на фоне обычного ночного сна нормальная реакция отмечалась у 7 (63,6%) обследованных, гиперреакция – у 2 (18,1%), гипореакция – у 2 (18,2%). После депривации сна нормальная реакция сохранялась у 5 (45,4%) человек, гиперреакция выявлена у 3 (27,3%), гипореакция – у 1 (9,1%), извращенная реакция в виде снижения АД и пульса появилась у 2 (18,2%) студентов (см. таблицу).

В группе студентов с пограничными расстройствами сна после обычного ночного сна при пробе Геринга нормальная реакция выявлена у 3 (27,3%) студентов из 11, гипореакция – у 6 (54,5%), гиперреакция – у 2 (18,2%). После искусственной депривации количество студентов с нормальной реакцией на пробу Геринга увеличилось до 5 (45,4%) за счет лиц, у которых изначально имела место гипореакция. Гипореакция наблюдалась у 4 (36,4%), гиперреакция – у 2 (18,2%) студентов. По данным пробы Превеля после обычного ночного сна нормальная реакция отмечалась у 6 (54,5%) студентов, гипореакция – у 4 (36,4%), гиперреакция – у 1 (9,1%) участника исследования. После искусственной депривации у 2 (18,2%) студентов сохранялась нормальная реакция, у 6 (54,5%) наблюдалась гипореакция, у 3 (27,3%) – гиперреакция (см. таблицу).

В группе студентов с нормальным ночным сном после обычного ночного сна при пробе Геринга нормальная реакция зарегистрирована у 12 ($75 \pm 2,7\%$) человек из 16. Это достоверно больше, чем в первой группе, – 7 ($63,6 \pm 4,4\%$) человек ($p < 0,05$). Гипореакция наблюдалась у 3 (18,7%), гиперреакция – у 1 (6,3%) студента. После депривации сна нормальная реакция сохранилась у 8 ($50 \pm 2,5\%$) студентов, что также больше, чем в первой группе, – 4 ($36,4 \pm 4,4\%$) студента ($p < 0,05$). Достоверных различий со второй группой ($5 (45,4 \pm 4,5\%)$ человек) не было ($p > 0,05$). Гипореакция выявлена у 6 (37,5%), гиперреакция – у 2 (12,5%) студентов (см. таблицу). На пробу Превеля после обычного ночного сна нормальная реак-

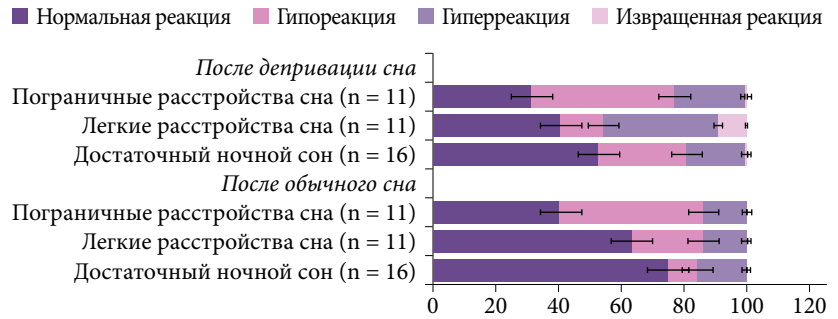


Рис. 3. Особенности реакций на пробы Геринга и Превеля в исследуемых группах студентов (P%)

акция отмечалась у 12 ($75 \pm 2,7\%$) студентов, что достоверно больше, чем в первой ($63,6 \pm 4,4\%$) и второй ($54,5 \pm 4,5\%$) группах ($p < 0,05$) (см. таблицу). Гиперреакция зафиксирована у 4 (25%) студентов. После депривации в третьей группе количество студентов с нормальной реакцией уменьшилось до 9 (56,25%), но их было по-прежнему больше, чем в первой группе (см. таблицу). Гипореакция наблюдалась у 3 (18,7%), гиперреакция – у 4 (25%) студентов (см. таблицу).

Таким образом, в первой группе студентов с патологическими реакциями на обе пробы до депривации сна насчитывалось 4 ($36,4 \pm 4,4\%$), после депривации – на $27,2 \pm 4,1\%$ больше – 7 ($63,6 \pm 2,6\%$) человек ($p < 0,05$). Во второй группе при обычном ночном сне патологические реакции преимущественно определялись на пробу Геринга – 8 ($72,7 \pm 3,8\%$) студентов, после депривации на пробу Превеля – 9 ($81,8 \pm 3,5\%$) студентов, разница до депривации и после нее составила $9,1 \pm 2,4\%$. В третьей группе до депривации патологические реакции на обе пробы наблюдались у 4 ($25 \pm 5,3\%$) студентов, что достоверно меньше, чем во второй группе ($p < 0,05$). После депривации количество патологических реакций увеличилось на $25 \pm 5,1\%$, они наблюдались у 8 ($50 \pm 3,3\%$) обследуемых. Это по-прежнему меньше, чем во второй группе ($p < 0,05$) (см. таблицу). Кроме того, корреляционный анализ результатов проб у 38 студентов выявил средние по силе прямые зависимости ($r = 0,37$) между степенью нарушений сна и ростом патологических реакций на проводимые пробы после искусственной депривации сна.

Для определения особенностей вегетосудистых реакций в исследуемых группах выделили долю гипо-, гипер- и нормальных реакций на обе пробы (Геринга и Превеля). В первой группе при обычном ночном сне преобладали гипореакции, их доля составила $22,7 \pm 3,8\%$, количество гиперреакций было $13,6 \pm 3,1\%$. После депривации сна на долю гипореакций пришлось $13,6 \pm 3,5\%$, гиперреакций – $36,4 \pm 4,4\%$, что больше, чем в третьей группе (рис. 3). У 2 (9%) студентов появились извращенные реакции на пробу Превеля.

Во второй группе при обычном ночном сне также преобладали гипореакции – $45,5 \pm 4,5\%$, доля гиперреакций составила $13,6 \pm 3,5\%$. После депри-



вазии показатели менялись мало: доля гипореакций – $45,5 \pm 4,5\%$, гиперреакций – $22,7 \pm 3,8\%$. В третьей группе при обычном ночном сне гипореакции составили $9,3\%$, гиперреакции – $15,6 \pm 2,3\%$. После депривации сна доля гипореакций составила $28 \pm 2,8\%$, что меньше, чем во второй группе, а гиперреакций – $25 \pm 2,7\%$, что значительно меньше, чем в первой группе ($p < 0,05$) (см. рис. 3).

Выявленные особенности могут отражать уровень адаптации вегетативной и сердечно-сосудистой систем при преходящих нарушениях сна.

Обсуждение и выводы

Депривация сна приводила к росту патологических реакций: у студентов с легкими расстройствами сна – на $27,2 \pm 4,1\%$, у студентов с нормальным сном – на $25 \pm 5,1\%$ при пробе Геринга, у студентов с пограничными расстройствами сна – на $36,3 \pm 4,4\%$ при пробе Превеля ($p < 0,05$). При пробе Геринга до депривации значимое преобладание гипореакций выявлено во второй группе у $54,5 \pm 4,5\%$ студентов. После депривации в первой группе у $45,4 \pm 4,5\%$ студентов стали наблюдаться гиперреакции ($p < 0,05$), во второй и третьей группах тип реакций не изменился, гипореакции отмечались в $36,4 \pm 4,4$ и $37,5 \pm 3\%$ случаев соответственно. При пробе Превеля до депривации во второй группе у $36,4 \pm 4,4\%$ студентов имели место гипореакции, в третьей группе – только гиперреакции – $25 \pm 2,7\%$ студентов, что свидетельствует

о напряжении парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы соответственно. После депривации сна во второй группе при пробе Превеля количество гипореакций возросло до $54,5 \pm 4,5\%$ ($p < 0,05$), в третьей группе количество студентов с гиперреакцией не изменилось – $25 \pm 2,7\%$ ($p > 0,05$) (см. рис. 3).

Нами в течение ряда лет ведутся исследования реагирования нервной системы на нарушение сна среди пациентов с различными неврологическими заболеваниями [17, 18], а также работы по изучению показателей у студентов, которые необходимо учитывать для их успешного методического сопровождения при обучении в вузе [11]. В данном пилотном исследовании на основании результатов классических клинических тестов и проведенных проб мы показали, что депривация сна с недосыпанием во время усиленной подготовки к модулям и зачетам у студентов медицинского факультета может ассоциироваться с последующей вегетативной дисфункцией. Вдвое больше вегетативных дисфункций после депривации сна зафиксировано у студентов в группе с изначально (до депривации сна) выявленными пограничными расстройствами ночного сна.

Таким образом, полученные результаты еще раз подчеркивают, что в разных популяциях молодежи нормальный сон является важной составляющей здоровья, а нарушения сна негативно воздействуют на вегетативные функции. *

Литература

1. Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Фильченко И.А. и др. Социально-демографические аспекты инсомнии в российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 118 (4): 26–34.
2. Кемстач В.В., Коростовцева Л.С., Алехин А.Н. Исследования психофизиологических аспектов и этиопатогенеза инсомнии: российские и зарубежные подходы. Вестник РУДН. Серия «Психология и педагогика». 2020; 2. <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovaniya-psihoфизиологических-аспектов-i-etiopatogeneza-insomnii-rossiyskie-i-zarubezhnye-podhody>.
3. Рушель Б. Бессонница, депрессия, невроз. М.: РГГУ, 2020.
4. Daley M., Morin C.M., LeBlanc M., et al. The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers. Sleep. 2009; 32 (1): 55–64.
5. Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Свиричев Ю.В. и др. Цикл «сон – бодрствование». Хронобиология и хрономедицина: монография / под ред. С.М. Чибисова, С.И. Рапопорта, М.Л. Благодарова. М.: РУДН, 2018; 550–581.
6. Тарасов В.И. Сонное царство. Влияние сна на жизнь и здоровье. М.: Феникс, 2019.
7. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Эбзеева Е.Ю., Переверзев А.П. Инсомния и полиморбидность. Учебное пособие. М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2021.
8. Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина / под ред. М.Г. Полуэктова. М.: «Медфорум», 2016; 11–55.
9. Полуэктов М.Г. Стресс и сон. М., 2020.
10. Леонова Е.В., Висмонт Ф.И. Реактивность организма и ее роль в патологии. Учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2002.
11. Воропаева Л.А., Голенков А.В., Аверин А.В. Влияние сменной работы на гигиену сна медицинских сестер. Здравоохранение Чувашии. 2012; 4.
12. Ахмадеева Л.Р., Ефимова Е.С., Юлдашев В.Л. и др. Психологические характеристики студента, которые необходимо учитывать для его успешного методического сопровождения при обучении в вузе. Практическая медицина. 2020; 18 (5): 136–139.
13. Татков О.В., Ступин Ф.П. Избранные вопросы хронобиологии. Информационно-методический сборник. 2018.



14. Зыбина Н.Н., Тихомирова О.В. Нарушение секреции мелатонина и эффективность заместительной терапии при расстройствах сна. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 118 (4–2): 92–98.
15. NIH Consensus and State-of-the-Science Statement on Manifestation and Management of Chronic Insomnia in Adults. NIH Consensus and State-of-the-Science Statements. 2005; 22 (2).
16. Андрианова Е.В., Рекаева М.И., Лупинская З.А. и др. Адаптационные возможности системной гемодинамики у людей различного возраста в условиях низкогорья Кыргызской Республики. Центральное-Азиатский медицинский журнал, Бишкек. 2010; 143–145.
17. Петраш М.Д., Гребенников В.А. Особенности вегетативной регуляции при воздействии повседневных стрессоров: возрастно-половой аспект. Мир науки. Педагогика и психология. 2018; 6. <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-vegetativnoy-regulyatsii-pri-vozdeystvii-povsednevnyh-stressorov-vozzrastno-polovoy-aspekt>.
18. Черная Ю.А. Типы ортостатических реакций артериального давления и их клиническое значение. Вестник ХНУ им. В.Н. Каразина. Серия «Медицина». 2010; 20 (918). <https://cyberleninka.ru/article/n/typy-ortostaticheskikh-reaktsiy-arterialnogo-davleniya-i-ih-klinicheskoe-znachenie>.
19. Ахмадеева Л.Р., Султанова Р.И., Пелипец Д.О. и др. Пилотное исследование субъективной оценки сна у стационарных пациентов с болевыми и безболевыми проявлениями заболеваний нервной системы. Современные проблемы науки и образования. 2019; 5. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29165> (дата обращения – 5 июля 2024 г.).
20. Goering K.E. Die Selbststeuerung der Athmung durch den Nervus vagus. Sitzungsberichte der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften. Mathematisch–naturwissenschaftliche Classe (in German). 57 (II). 1868; 672–677.
21. Ахмадеева Л.Р., Наприенко М.В., Валиев В.С. Нарушения сна и их комплексная реабилитация с использованием транскраниальной магнитной стимуляции в восстановительном периоде инсульта: дизайн исследования. Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2021; 23 (5): 59–63.
22. Morin C.M., Beaulieu-Bonneau S., Leblanc M., et al. Self-help treatment for insomnia: a randomized controlled trial. Sleep. 2005; 28 (10): 1319–1327.
23. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: МОРИОН, 2000.

Sleep and Autonomic Nervous System Reactions

Ye.V. Andrianova, PhD¹, A.N. Samaganova¹, L.R. Akhmadeeva, PhD, Prof.²

¹ Kyrgyz Russian Slavic University

² Bashkir State Medical University

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

Introduction. Sleep determines the quality of human life.

The aim is to study the reactivity of the autonomic nervous system during normal night sleep and after sleep deprivation in young students.

Material and methods. A pilot prospective clinical study was conducted with the participation of 38 students of the 4th and 5th years of the Faculty of Medicine. The quality of normal night sleep was assessed using the questionnaire of Ya. I. Levin (1995). The nature of vegetative-vascular reactions was determined using the Hering test and the Prevel orthostatic test before and after sleep deprivation.

Results. According to the questionnaire, 22 (57.8%) students were found to have mild or borderline sleep disorders. After sleep deprivation, students with borderline sleep disorders showed an increase in pathological reactions to the tests by $36.3 \pm 4.4\%$, and in students with mild sleep disorders and normal night sleep by 27.2 ± 4.1 and $25 \pm 5.1\%$, respectively, which is comparatively less ($p < 0.05$).

Against the background of normal night sleep (before deprivation), students with mild and borderline sleep disorders more often showed a hyporeaction of the parasympathetic and sympathetic parts of the autonomic nervous system, respectively. Students with normal night sleep – hyperreactions to both tests. Sleep deprivation in students with mild sleep disorders led to an increase in hyperreactions, perverted reactions appeared, in students with borderline sleep disorders and with normal night sleep, hyporeactions to the tests prevailed.

Conclusion. Thus, sleep deprivation, with insufficient sleep during intensive preparation for modules, tests, in students of the medical faculty, can be associated with subsequent vegetative dysfunction. Twice as many vegetative dysfunctions, after sleep deprivation, were recorded in students in the group with initially (before sleep deprivation) identified borderline disorders of night sleep. This should be taken into account in the methodical support of the student during his studies at the university.

Keywords: sleep deprivation, vegetative-vascular reactions, students



«Парадокс профилактики» у пациентов молодого возраста с низким и средним риском развития цереброваскулярных заболеваний

М.В. Путилина, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Путилина М.В. «Парадокс профилактики» у пациентов молодого возраста с низким и средним риском развития цереброваскулярных заболеваний. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (27): 22–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-27-22-26

Парадоксально, но большая часть сердечно-сосудистых событий, в том числе инсультов, отмечается у работающего населения, не находящегося под постоянным диспансерным наблюдением. Впервые на этот феномен обратил внимание профессор Д. Роуз, назвав его «парадоксом профилактики». Причины различны, патофизиологические механизмы в организме человека однотипны. На начальном этапе одно из ведущих мест занимает поражение гипоталамических структур мозга. Дисбаланс эмоционально-вегетативно-эндокринных связей, реализующихся через лимбико-ретикулярный комплекс, создает преморбидный (предболезненный) дефект, проявляющийся в так называемых вегетативных синдромах (эмоциональная лабильность, колебания артериального давления, гипергидроз, нарушение сна и т.д.). Постепенно нарушается функционирование нейроваскулярных единиц, что со временем благодаря накопительному эффекту дестабилизации приводит к клиническим проявлениям декомпенсации работы мозга, в частности когнитивным нарушениям. В целях преодоления «парадокса профилактики» пациентам с низким и средним риском развития цереброваскулярных заболеваний целесообразно назначать фармакологические антагонисты серотониновых 5-HT₂-рецепторов, локализованных в клетках гладкой мускулатуры мелких сосудов и тромбоцитах. К препаратам этой группы относится Дузофарм (нафтидрофурил), зарегистрированный в России.

Ключевые слова: «парадокс профилактики», цереброваскулярные заболевания, вазоспазм, нейровоспаление, вегетативные синдромы, микротромбоз, васкулопатии, нафтидрофурил

Введение

Последнее десятилетие характеризуется резким увеличением количества смертей от неинфекционных заболеваний (НИЗ). Прогнозируется, что к 2048 г. ежегодное число летальных исходов в мире достигнет почти 90 млн [1]. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения, при общем росте региональные показатели смертности будут варьировать. Например, в европейских странах увеличение составит 30%, в Африке – 210%.

Последствия новой коронавирусной инфекции внесли негативный вклад в имеющиеся статистические данные. Согласно концепции современной медицины, профилактика осложнений проводится после выявленного заболевания или при наличии факторов риска [2]. В то же время такая стратегия не учитывает пациентов с низким и средним риском развития самого заболева-

ния. Хронический стресс, частые простудные заболевания, курение, злоупотребление алкоголем и токсическими веществами, наличие болевых синдромов служат одновременно триггерами и преморбидным фоном ряда патологических состояний. Классически описана их косвенная связь с развитием цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Но именно среди работающего населения, не находящегося под постоянным диспансерным наблюдением, регистрируется большая часть сердечно-сосудистых событий, в том числе инсультов [3]. Впервые на этот феномен обратил внимание профессор Д. Роуз, назвав его «парадоксом профилактики» [4]. На первый взгляд «парадокс профилактики» ассоциируется с противоречивой ситуацией: заболевание в большинстве случаев имеет место у пациентов с низким или умеренным риском его развития, в меньшей степени – в группах высокого риска [4]. Устранение



этого парадокса основано на концепции разграничения между «причинами случаев заболевания» на индивидуальном уровне и «причинами заболеваемости» на популяционном уровне.

Механизм развития любого многофакторного заболевания сложен, устранить его с помощью разрозненных рекомендаций крайне трудно. Необходимо акцентировать внимание на основных патогенетических мишенях и возможностях медикаментозной коррекции [5].

Основные клиничко-патогенетические корреляции «парадокса профилактики» у пациентов с низким и средним риском развития неврологического заболевания

До недавнего времени в аспекте прогноза развития НИЗ, в том числе ЦВЗ, генетическим факторам не уделяли повышенного внимания. Между тем мутации генов связаны со всеми сосудистыми характеристиками организма, включая регуляцию артериального давления, сердечного ритма, тромбообразования. Клиническая картина при таких мутациях развивается медленно, в течение нескольких лет, что повышает риск возникновения сосудистой или кардиальной патологии. Показатель общей летальности у пациентов с мутациями генов составляет 5,83 на 1000 человек в год [6]. К сожалению, из-за сложности выполнения генетического теста точных данных о распространенности мутаций нет. Но ряд авторов описывают их наличие у 80% женщин репродуктивного возраста [7]. Еще один фактор риска развития неврологических патологий – COVID-19, который в той или иной степени затронул значительную часть населения планеты [8]. Причины различны, патофизиологические механизмы в организме человека однотипны. На начальном этапе одно из ведущих мест занимает поражение гипоталамических структур мозга, которые выполняют координирующую и интегральную функции. Дисбаланс эмоционально-вегетативно-эндокринных связей, реализующихся через лимбико-ретикулярный комплекс, создает преморбидный (предболезненный) дефект, проявляющийся в так называемых вегетативных синдромах (эмоциональная лабильность, колебания артериального давления, гипергидроз, нарушение сна и т.д.) [9]. Хроническая гипоксия, хроническое воспаление с цитокиновым штормом, тромбоз и связанные с ним гемодинамические изменения, а также нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводят к развитию васкулопатии. С позиций современной ангиологии васкулопатия – это дисфункция артериальной и/или венозной системы, которая при ряде заболеваний может быть вторичной [10, 11]. Любое нарушение сосудистой регуляции сопровождается локальным вазоспазмом и эндотелиальной дисфункцией [12]. На стадиях предболезни вазоспазм (вазоконстрикция) имеет прогрессивное течение, клинически манифестируя астеническими, тревожными расстройствами и другими неспецифическими синдромами, в том числе вегетативными [13]. Церебральный вазоспазм ассоциирован с эндотелиальным и перинейрональным повреждением на фоне прогрес-

сирования окислительного стресса и хронического воспаления. Избыток оксида азота и внутриклеточного эндотелина приводит к дегполяризации клеточных мембран и открытию кальциевых каналов. Деструкция нейронов с избыточным высвобождением глутамата провоцируют снижение ассоциативных связей в головном мозге. Формируется порочный круг: вазоконстрикция, нарушение микроциркуляции, микротромбоз. Как следствие – усиление гипоксии. На фоне экстравазации плазмы в головном мозге нарушается целостность гематоэнцефалического барьера, развивается нейровоспаление. Постепенно нарушается функционирование нейроваскулярных единиц, что со временем приводит к накопительному эффекту дестабилизации приводит к клиническим проявлениям декомпенсации работы мозга, в частности когнитивным нарушениям. Симптоматика может нарастать медленно, с чем связаны диагностические ошибки в раннем распознавании васкулопатии и превентивной терапии.

Одним из факторов повреждения микрососудов является тромбоцитарный серотонин. Благодаря таксису, скоплению и дегрануляции тромбоцитов в участках с повреждением эндотелиального слоя создаются высокие локальные концентрации серотонина в области ангиопатии. Здесь он связывается с активированными сосудистыми и тромбоцитарными рецепторами 2-го типа. В проблемных сосудистых зонах запускаются реакции вазоконстрикции, микротромбообразования и экссудации. Отдельная патогенная роль серотонина связана с его митогенным эффектом в процессе постоянного раздражения клеток сосудистой стенки в рамках деструкции эндотелия. Серотонин стимулирует выброс митогенных факторов, вызывает сужение просвета сосуда, снижает сосудистую реактивность, провоцирует развитие фармакорезистентности. Несколько исследований с помощью позитронно-эмиссионной томографии указывают на снижение связывания серотонинового рецептора 5-НТ_{1А}, что способно спровоцировать развитие соматических симптомов, обусловленных тревогой и синдромом хронической усталости [14]. Низкий уровень 5-НТ связан с увеличением выработки болевых или вазоактивных веществ в периваскулярном пространстве, что может приводить к ангиэктазии и цефалгическому синдрому [15]. Этот феномен, возможно, объясняет высокую распространенность мигрени у пациентов с депрессией. Агонисты 5-НТ_{1D}-рецепторов способствуют высвобождению 5-НТ и ингибированию повреждающей стимуляции. Таким образом, в целях преодоления «парадокса профилактики» у пациентов с низким и средним риском развития неврологических патологий необходимо устранить хронический вазоспазм, действующий, в частности, на тромбоцитарный серотонин. Превентивная терапия показана прежде всего пациентам:

- с вегетативными нарушениями;
- вторичной головной болью и головной болью напряжения;
- хроническими болевыми синдромами;
- астеническими и легкими когнитивными расстройствами любого генеза;



- гипергомоцистеинемией;
- тревожными расстройствами;
- постковидным синдромом.

Кроме того, превентивная терапия назначается курильщикам и пациентам диспластического фенотипа, особенно получающим заместительную гормональную терапию или оральные контрацептивы.

В отечественной и зарубежной практике особое значение придают фармакологическим антагонистам серотониновых 5-НТ₂-рецепторов, локализованных в клетках гладкой мускулатуры мелких сосудов и тромбоцитах. В России зарегистрирован препарат этой группы – блокатор 5-НТ₂ Дузофарм (нафтидрофурил).

Нафтидрофурил как препарат симптоматической, профилактической и патогенетической терапии

Дузофарм – антиишемический препарат и ангиопротектор с ноотропным и антиастеническим эффектами для терапии церебральной и периферической сосудистой недостаточности. Дузофарм хотя и относится к вазодилататорам, отличается от представителей этой фармакотерапевтической группы уникальной особенностью, связанной с «умным» механизмом действия. Связывая 5-НТ₂ в участках деструкции эндотелия и предотвращая разворачивание каскада тромбогенно-вазоспастических реакций с участием тромбоцитарного серотонина, нафтидрофурил вступает в локальные (ограниченные очагом сосудистой патологии) реакции, ограничивает диапазон своего фармакологического эффекта именно зонами ангиопатии, не распространяя вазоактивное и антитромботическое действие на участки сосудов с интактным эндотелием. Это позволяет рассматривать его как препарат фармакологического действия с включенным смарт-компонентом. Дузофарм практически сканирует сосудистый эндотелий на предмет повреждения, восстанавливая кровоток и функционирование микрососудов в зонах эндотелиопатии и ишемии в отсутствие влияния на системную гемодинамику и синдрома обкрадывания [16, 17].

При использовании вазодилататоров важно помнить о синдроме обкрадывания, поскольку он может представлять существенную проблему. Между тем в исследовании влияния вазоактивной стимуляции на кровоснабжение головного мозга показано, что при гиперкапнии, примененной в качестве эквивалента фармакологической стимуляции вазодилатации, у молодых лиц и пациентов среднего возраста без выраженной коморбидности в зонах перфорантных артерий появляется феномен обкрадывания, что коррелирует с возникновением в этих же участках лейкоареоза уже в пожилом возрасте. Перфорантные артерии как анатомически более уязвимые демонстрируют менее активный ответ на гиперкапнию, в результате чего ухудшается их кровенаполнение на фоне общей гиперемии. Участки мозга в локации этих артерий поражаются первыми, поскольку к моменту, когда сосудистый процесс в целом дебютирует, данные участки уже имеют большую протяженность накопительного эффекта эпизодов гипоксии в течение жизни. Описанная реакция перфорантных артерий

как сосудов с физиологически сниженной сосудистой реактивностью на вазоактивный стимул иллюстрирует, как в целом реагируют на неселективную вазоактивную терапию сосуды, реактивность которых снижена, в случае сосудистых заболеваний по причине эндотелио- и ангиопатии: пораженные сосуды таким же образом попадают в зону обкрадывания [18].

Ценность Дузофарма как препарата с вазоактивным действием на зоны ангиопатии и сниженной сосудистой реактивности дополняется ангиопротективным эффектом: нафтидрофурил активирует антиагрегантные и антиадгезивные маркеры функции эндотелия (плазминоген и антитромбин III) и снижает маркеры сосудистого воспаления и тромбообразования (фактор Виллебранда, Е-селектин), концентрация которых коррелирует не только со степенью эндотелиальной дисфункции, но и с уровнем системного сосудистого поражения и связанным с этим неблагоприятным прогнозом.

Таким образом, позитивное влияние Дузофарма на уровень указанных предикторов свидетельствует о его способности снижать риск прогрессирования микроангиопатии, предотвращая и отодвигая к более дальним горизонтам сосудистое старение. Это важный компонент профилактики НИЗ, о которых говорилось выше [19, 20].

Дополнительное усиливающее воздействие на концентрацию кислорода в митохондриях и внутриклеточного аденозинтрифосфата в условиях хронической гипоксии позволяет говорить о противоишемическом и прямом нейропротективном эффекте Дузофарма.

Действие на рецепторы 5-НТ₂, присутствующие помимо периферического гуморального звена и в центральной нервной системе, где они участвуют в нейротрансмиссии серотонина, направлено и на церебральные нейромедиаторные процессы. Это проявляется в активации синтеза и трансмиссии как самого серотонина, так и опосредованно дофамина и ацетилхолина.

Дузофарм, одновременно являясь эндотелиокорректором и церебропротектором, улучшает нарушенный метаболизм всей нейроваскулярной единицы. Его способность восстанавливать вегетативную регуляцию сосудистого тонуса, связанную с восстановлением функции эндотелия и регулирующего влияния нейромышечного аппарата сосудистой регуляции, приводит к уменьшению варибельности гемоперфузии, увеличение которой лежит в основе вегетативной симптоматики НИЗ и служит мощным предиктором сердечно-сосудистого риска.

Пациенты с неспецифическими синдромами часто принимают большое количество лекарственных препаратов разных групп. Кроме того, у больных развивается фармакорезистентность. Селективность сосудистого действия Дузофарма и отсутствие метаболизма в системе P450 позволяет говорить об отсутствии отрицательного взаимодействия с препаратами базисной терапии сердечно-сосудистого риска, практически всегда принимаемыми коморбидными пациентами с цереброваскулярной симптоматикой: антитромбоцитарными, антиаритмическими препаратами, бета-блокаторами.



Для пациентов с эмоционально-астеническим компонентом клинической картины имеет значение еще одно обстоятельство. Дузофарм рационально комбинируется с психоактивными препаратами, что с учетом его самостоятельного серотонинергического действия позволяет достигать необходимого уровня психостабилизирующего эффекта с помощью более низких доз психоактивных препаратов, профилактировать их дозозависимые побочные эффекты и в ряде случаев полностью отменять препараты. Исходя из данных о клинически значимом позитивном влиянии Дузофарма на психоэмоциональную сферу, был сделан вывод о его способности снижать потребность в антидепрессивной терапии.

Препарат хорошо переносится пациентами. Серьезные нежелательные явления на фоне его применения не регистрируются, необходимости в возрастной корректровке доз нет.

Благодаря системному эффекту в отношении поврежденных участков микрососудов независимо от их локализации Дузофарм является одновременно ангио- и органопротектором [21]. Он характеризуется ноотропным, противоастеническим и легким антидепрессивным эффектами. Подтверждены и другие лечебные свойства препарата: снижение эпизодов головокружения и головной боли, улучшение сна, противотревожное, регенеративно-трофическое и противовоспалительное действие в периферических очагах ангиопатии, а также протективное влияние на фоторецепторы сетчатки в условиях экспериментальной световой травмы [19], сосуды сетчатки и функцию зрения у пациентов с простой диабетической ретинопатией. Органопротекция нафтидрофурила проявляется и в виде позитивного терапевтического воздействия на главный орган-мишень сосудистой патологии – сердце. В отличие от многих вазоактивных препаратов, несущих риски для кардиологических пациентов в виде гипотонии и синдрома обкрадывания, нафтидрофурил как препарат, действие которого направлено на зоны ишемии, не только исключает риск обкрадывания, но и улучшает энергообеспечение ишемизированных зон миокарда. При индуцированной серотонином ишемии миокарда нафтидрофурил значительно корректирует депрессию сегмента ST и амплитуду зубца T, предотвращает коллапс уровня аденозинтрифосфата в кардиомиоцитах, а у пациентов со стенокардией напряжения повышает ишемический порог физической нагрузки и улучшает другие, в том числе субъективные, параметры состояния сердечной функции [21]. При заболеваниях, сопровождающихся ишемией, нафтидрофурил снижает

выраженность ишемической боли, в том числе ночной, увеличивает индекс терапевтического успеха терапии, включающий не только характеристики самой боли, но также тип и объем потребляемых анальгетиков [21]. Таким образом, Дузофарм (нафтидрофурил) – препарат симптоматической, профилактической и патогенетической терапии. Для разных клинических ситуаций, часто связанных со стадиями патологического процесса, существуют предпочтительные схемы его назначения. При преобладании такой симптоматики, как повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, нарушение сна, эмоциональная нестабильность, в частности на фоне симптомов вегетативной дисрегуляции сосудистого тонуса, а также субъективного или коррелирующего с повышенной утомляемостью объективного когнитивного снижения рекомендован прием Дузофарма по 100 мг три раза в день.

Если совокупность каких-либо элементов церебро-астенического симптомокомплекса протекает на фоне коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний или их осложнений, а также сахарного диабета, то есть присутствует у пациента высокого сердечно-сосудистого риска, то в силу распространенности и тяжести ангиодеструктивного процесса требуются более высокие дозы. В данной ситуации оптимален прием Дузофарма по одной таблетке 200 мг два раза в день в течение 1,5–3 месяцев. Помимо дозы, наиболее релевантной тяжелому сосудистому процессу, данная схема имеет преимущество: двукратный прием повышает приверженность, а следовательно, эффективность терапии.

У пациентов с изолированной астенией, синдромом переутомления или снижением умственной продуктивности (включая ситуации, связанные с периодами повышенных умственных нагрузок) возможно применение Дузофарма по 100 мг два раза в день в течение месяца.

Заключение

Профилактика НИЗ приобретает все большее значение. Для преодоления «парадокса профилактики» необходимо на ранних этапах обращения пациентов с отсутствием выраженных факторов риска или при наличии определенной симптоматики (астении, головной боли, тревожности, вегетативных стигм), не дожидаясь развития ЦВЗ, использовать как комплексные мероприятия в рамках популяционной стратегии (изменение образа жизни и контроль вредных привычек), так и назначение препаратов, являющихся одновременно средствами патогенетической и симптоматической терапии [22]. *

Литература

1. Nka A.D., Ka'e A.C., Bouba Y., et al. Global burden of SARS-CoV-2 infection, hospitalization and case fatality rate among COVID-19 vaccinated individuals and its associated factors: a systematic review and meta-analysis protocol. PLoS One. 2022; 17 (8): e0272839.
2. Dalton A.R., Soljak M., Samarasinghe E., et al. Prevalence of cardiovascular disease risk amongst the population eligible for the NHS Health Check Programme. Eur. J. Prev. Cardiol. 2013; 20 (1): 142–150.
3. Путилина М.В., Баранова О.А. Результаты многоцентровой клинико-эпидемиологической наблюдательной программы «ГЛОБУС» (определение распространенности головокружения и оценка схем терапии на амбулаторном уровне). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114 (5): 33–38.



- Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int. J. Epidemiol.* 1985; 14 (1): 32–38.
- Raza S.A., Salemi J.L., Zoorob R.J. Historical perspectives on prevention paradox: when the population moves as a whole. *J. Family Med Prim Care.* 2018; 7 (6): 1163–1165.
- Калаева Г.Ю., Хохлова О.И., Деев И.А., Михеенко Г.А. Факторы риска, ассоциированные с развитием недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 17 (2): 41–48.
- Бен Салха М., Репина Н.Б. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2016; 24 (4): 164–172.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Семенов В.А. и др. О прямых и косвенных неврологических проявлениях COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020; 120 (11): 11–21.
- Stonnington C.M., Driver-Dunckley E., Noe K.H., Locke D. Functional neurologic and somatic symptom disorders. *BMJ Best Practice.* 2024; <https://www.verywellmind.com/somatoform-disorder-8536179>.
- Путилина М.В. Современные представления о болезни мелких сосудов головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019; 119 (11): 65–73.
- Soun J.E., Song J.W., Romero J.M., Schaefer P.W. Central nervous system vasculopathies. *Radiol. Clin. North Am.* 2019; 57 (6): 1117–1131.
- Путилина М.В., Гришин Д.В. SARS-CoV-2 (COVID-19) как предиктор нейровоспаления и нейродегенерации. Потенциальные стратегии терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2020; 120 (8): 58–64.
- Федин А.И., Старых Е.П., Путилина М.В. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией головного мозга и возможности ее фармакологической коррекции. *Лечащий врач.* 2015; 5: 15–18.
- Путилина М.В. Особенности терапии астенических расстройств. *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2017; 1: 30–35.
- Tack J., Rotondo A., Meulemans A., et al. Randomized clinical trial: a controlled pilot trial of the 5-HT₄ receptor agonist revexepride in patients with symptoms suggestive of gastroparesis. *Neurogastroenterol. Motil.* 2016; 28 (4): 487–497.
- Парфенов В.А., Локшина А.Б., Гришина Д.А. и др. Применение нафтидрофурила при умеренных сосудистых когнитивных расстройствах. *Медицинский совет.* 2017; 15: 22–26.
- Золотовская И.А., Давыдкин И.Л. Возможности фармакологической коррекции структурно-функциональных изменений микроциркуляции в условиях эндотелиальной дисфункции у коморбидных пациентов, перенесших инсульт. *Клиницист.* 2016; 10 (2): 32–42.
- 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.
- Safars M., Jeanny J.C., Mosnier M., Courtois Y. Protection against light-induced retinal degeneration with naftidrofuryl (Praxilene) in the rat. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 1997; 13 (1): 89–94.
- Левин О.С., Чимагомедова А.Ш., Васенина Е.Е. Эффективность нафтидрофурила у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2018; 1.
- Hirsch J.L., Bensoussan J.J., Mosnier M., Lehert P. Evaluation of the efficacy and tolerance of naftidrofuryl in patients presenting with exertional angina. Multicenter double-blind versus placebo study. *Ann. Cardiol. Angiol. (Paris).* 1999; 48 (2): 137–145.
- Путилина М.В. Особенности комбинированной нейропротекторной терапии острых нарушений мозгового кровообращения. *РМЖ.* 2009; 17 (4): 261–226.

The Paradox of Prevention in Young Patients with Low and Average Risk of Developing Cerebrovascular Diseases

M.V. Putilina, PhD, Prof.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

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

Paradoxically, most cardiovascular events (including strokes) occur in the working population who are not under constant medical supervision. For the first time, Professor D. Rose drew attention to this feature, calling this phenomenon 'paradox of prevention'. Although the causes differ, the pathophysiological mechanisms in the human body are the same. At the initial stage, one of the leading places is occupied by damage to the hypothalamic structures of the brain. An imbalance of emotional-vegetative-endocrine connections, realized through the limbic-reticular complex, creates a premorbid (pre-morbid) defect, manifested in the so-called vegetative syndromes (emotional lability, blood pressure fluctuations, hyperhidrosis, sleep disorders, etc.) The functioning of the neuronal system is gradually disrupted. Vascular units, which, over time, due to the cumulative effect of destabilization, leads to certain clinical manifestations of decompensation of brain function, in particular cognitive impairment. To overcome the paradox of prevention in patients with low and average risk of developing cerebrovascular diseases, it is advisable to use pharmacological antagonists of serotonin 5-HT₂ receptors localized in smooth muscle cells of small vessels and platelets. The drug of this group Duzopharm (naftidrofuryl) is registered in the Russian Federation.

Keywords: 'paradox of prevention', cerebrovascular diseases, vasospasm, neuroinflammation, vegetative syndromes, microthrombosis, vasculopathy, naftidrofuryl

нафтидрофурил Дузофарм®

Блокатор 5HT₂-рецепторов

НЕЙРО- И АНГИОПРОТЕКТОР ДЛЯ ТЕРАПИИ
ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ
СОСУДИСТОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ПРЕДОТВРАЩАЕТ
ВАЗОКОНСТРИКЦИЮ
В ЗОНАХ АНГИОПАТИИ

- УЛУЧШАЕТ
КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ¹
- УСТРАНЯЕТ
ТРЕВОЖНОСТЬ, АСТЕНО-ДЕПРЕССИВНУЮ
СИМПТОМАТИКУ, НАРУШЕНИЕ СНА^{1, 2}
- УСКОРЯЕТ
ВОССТАНОВЛЕНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОСТИ
ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА³
- ОБЛАДАЕТ
АНТИИШЕМИЧЕСКИМ, РЕГЕНЕРАТИВНЫМ
И ПРОТИВООТЁЧНЫМ ЭФФЕКТОМ В ОЧАГАХ
НАРУШЕНИЯ АНГИОТРОФИКИ^{4,5}



Регистрационный номер:
ЛСР-002740/09

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Дузофарм 100 и 200 мг 2. Lu D, Song H, Hao Z, Wu T, McCleery J./Cochrane Database Syst Rev. 2011 Dec 7;(12):CD002955. doi:10.1002/14651858.CD002955.pub4. 3. А.Н. Боголепова, Д.Ю. Белоусов и др./Клиницист 4'2016/1'2017 том 10/11 4. J Mal Vasc 1984;9(2):133-6. [Assessment by transcutaneous PO₂ measurement of the treatment of venous ulcers with naftidrofuryl] PMID: 6747475. 5. Е. П. Кривошеков, И. А. Мигунов и др./Лечащий врач, март 2016, № 3, www.lvrach.ru Реклама

142717, Московская обл., Ленинский район, пос.Развилка,
квартал 1, владение 9; тел: +7(495) 980 95 15,
www.eskopharma.ru, info@eskopharma.ru

 **ESKO PHARMA**
excellence is in idea

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Астения и когнитивные расстройства у пациентов среднего возраста: этиология, патогенез, подходы к терапии

И.С. Преображенская, д.м.н., проф., В.Г. Зилов, д.м.н., проф., академик РАН

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

Для цитирования: Преображенская И.С., Зилов В.Г. Астения и когнитивные расстройства у пациентов среднего возраста: этиология, патогенез, подходы к терапии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (27): 28–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-27-28-36

В статье обсуждаются возможные причины развития когнитивных нарушений у пациентов молодого и среднего возраста. Когнитивные нарушения могут быть следствием соматического либо инфекционного заболевания, приема определенных групп лекарственных средств, развиваться на фоне тревожного и депрессивного расстройства. Подчеркивается общность субъективных когнитивных нарушений и синдрома хронической усталости.

Лечение когнитивных нарушений у пациентов молодого и среднего возраста представляет сложную задачу с учетом полиэтиологической природы данного состояния. Первоочередная задача терапии – выявление и устранение либо уменьшение выраженности причины, приведшей к развитию когнитивных нарушений. Широко используются нелекарственные методы. Терапия может быть дополнена препаратами неспецифического ноотропного и антиоксидантного действия.

Ключевые слова: субъективные когнитивные нарушения, умеренные когнитивные нарушения, астения, астенический синдром, синдром хронической усталости, терапия

Введение

Когнитивные нарушения – часто развивающийся синдром, который может быть как следствием непосредственного поражения головного мозга, так и проявлением многих соматических и дисметаболических расстройств, сопутствовать расстройствам настроения и поведения. Распространенность когнитивных нарушений достаточно высока. В 2022 г. в мире насчитывалось более 40 млн пациентов с деменцией. Ожидается, что к 2050 г. этот показатель превысит 115 млн [1].

К сожалению, точные данные о частоте встречаемости недементных когнитивных нарушений, или так называемых легких и умеренных когнитивных расстройств (УКР), получить сложнее, поскольку когнитивные нарушения, не достигающие степени деменции, еще более полиэтиологичны, чем состояния, приводящие пациента к деменции.

Как показывают результаты исследований, за год УКР развиваются в среднем у 21% пожилых пациентов [2]. Аналогичные результаты приводят К.М. Ishikawa и соавт. [3]: когнитивные нарушения манифестируют у 27% пожилых пациентов в год. Дополнительное увеличение частоты развития УКР

в популяции скорее всего обусловлено дополнительной социальной изоляцией, которая из-за пандемии COVID-19 оказалась типичной для пожилых людей в период проведения исследования [3]. Следует обратить внимание на тот факт, что исследования касаются исключительно пациентов в возрасте 65 лет и старше; представленность УКР у трудоспособных пациентов среднего возраста неизвестна.

Такие же сложности отмечаются и при оценке частоты встречаемости так называемых субъективных когнитивных расстройств (СКР) – состояний, когда пациент ощущает изменение скорости или качества когнитивного процесса, но при проведении количественного нейропсихологического тестирования специалист не выявляет отклонений от возрастной нормы [4].

Распространенность СКР у пациентов старше 60 лет оценивали в международных когортах. Общее количество участников исследований составило 39 387 [5]. СКР зафиксированы почти в четверти случаев – 23,8% (95%-ный доверительный интервал 23,3–24,4). Однако оценки распространенности в разных исследованиях сильно различались. Показано, что распространенность СКР выше у мужчин, у лиц с более низким уровнем образования, а также у лиц, проживающих



в странах с низким и средним уровнем дохода. Кроме того, достаточно высокие показатели распространенности СКР получены в исследованиях, проведенных в более поздние годы либо десятилетия. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют не только о высокой распространенности СКР среди пожилого населения планеты, но и о возрастании частоты развития СКР в мире в последние годы. О частоте представленности СКР у пациентов молодого и среднего возраста мы, к сожалению, по-прежнему не имеем каких-либо достоверных статистических данных.

В то же время астенический синдром, или астения (усталость, снижение работоспособности, внимания, скорости психических процессов, активности в течение дня) – одно из самых частых состояний как у пациентов, перенесших инфекцию, так и у пациентов с эмоциональными расстройствами и разнообразными соматическими заболеваниями. Астенический синдром – частое болезненное проявление у пациентов молодого и среднего возраста. Под астенией подразумевается патологическое состояние, проявляющееся повышенной утомляемостью, истощаемостью психических процессов, повышенной раздражительностью, нередко с нарушением сна, непереносимостью резких звуков, запахов, света [6]. Часто для обозначения астении в современной клинической практике используют термин «синдром хронической усталости» (chronic fatigue syndrome). Как видим, субъективные или умеренные когнитивные нарушения являются облигатной составляющей данного состояния. Частота встречаемости астенического синдрома среди людей молодого и среднего возраста достаточно высока – от 15 до 57% в зависимости от популяции [7]. Таким образом, жалобы на когнитивное снижение у пациентов молодого и среднего возраста – явление не редкое.

Клинические проявления астенического синдрома у пациентов среднего возраста

При диагностике когнитивных нарушений в рамках астенического синдрома следует учитывать ряд диагностических трудностей. Так, важно правильно определять и отличать физиологическую усталость и астению. Между указанными состояниями имеется существенное различие. Физиологическая усталость, вызванная активной, напряженной работой, недостаточным количеством сна, проходит после отдыха. Астения – болезненное состояние, приводящее к снижению повседневной активности пациента и не проходящее после отдыха. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра астения характеризуется как невращения, органическое эмоционально-лабильное расстройство, неспецифическая астения [8].

Развитие астенического синдрома – типичная реакция на тяжелый стресс и нарушение адаптации. Кроме того, астения часто сопутствует неврологическим заболеваниям. Например, хроническая усталость регулярно отмечается у пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, расстройствами аутистического спектра, энцефалопатиями раз-

личной этиологии, особенно при поражении так называемого первого блока организации психической деятельности согласно концепции А.Р. Лурии [9] – ствола головного мозга, базальных ганглиев, включая структуры гиппокампа круга, лимбическую систему, медиобазальную лобную кору. Астения – частое проявление в рамках сосудистых когнитивных расстройств, в одинаковой степени типична как для пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями, так и для пациентов с болезнью малых сосудов на любой стадии развития [10]. Высокая коморбидность указанных состояний объясняется прежде всего тем, что при болезни малых сосудов уже на начальных этапах поражаются так называемые зоны водораздела: конечные зоны кровообращения передней, средней и задней мозговых артерий и, как следствие, базальные ганглии, медиобазальная лобная кора, лимбическая система и связи лобных долей с другими отделами головного мозга. Астения – регулярное проявление экстрапирамидной патологии, в частности болезни Паркинсона [11].

Нередко астения вызывается соматическими причинами (таблица). По сути, чтобы установить диагноз синдрома хронической усталости, пациенту необходимо выполнить детальное обследование с целью исключения другого фактора, на фоне которого развиваются когнитивное снижение, утомляемость, слабость и нарушения сна.

Следует обращать внимание также и на то, какие лекарственные препараты получает пациент, поскольку в ряде случаев астения является их типичным побочным действием. Часто астению вызывают лучевая и химиотерапия, а также прием препаратов, таких как леводопа, дексаметазон, ингибиторы моноаминоксидазы, бета-блокаторы, дилтиазем, бензодиазепины, дигоксин.

Критерии субъективного снижения когнитивных функций [4]

1. Самопереживаемое стойкое снижение когнитивных способностей по сравнению с ранее нормальным состоянием, не связанное с острым событием.
2. Нормальные показатели с поправкой на возраст, пол и образование при выполнении стандартизированных когнитивных тестов, которые используются для классификации умеренных когнитивных нарушений или продромальной болезни Альцгеймера.

Критерии исключения:

- умеренные когнитивные нарушения, продромальная стадия болезни Альцгеймера или деменция;
- потенциальные причины – психическое* или неврологическое заболевание (кроме болезни Альцгеймера), медицинское вмешательство, прием лекарственных средств или психоактивных веществ.

* Отдельные симптомы депрессии или тревоги, не достигающие порога расстройства, не считаются критериями исключения.

Астения при соматических заболеваниях

Эндокринно-метаболические расстройства	Гипотиреоз Гипертиреоз Гиперпаратиреоз Болезнь Аддисона Сахарный диабет Ожирение Гипокортицизм Мальабсорбция Дефицит витаминов группы В Дефицит витамина D
Легочные и сердечные заболевания	Пневмония Саркоидоз Хроническая обструктивная болезнь легких Сердечно-сосудистая недостаточность Миокардит Эндокардит Ишемическая болезнь сердца Пороки сердца
Болезни крови	Анемия Лейкозы Порфирия
Онкологические заболевания	Практически во всех случаях
Иммунная патология	Системная красная волчанка Ревматоидный артрит Полимиозит Рассеянный склероз Васкулиты
Поражение печени и почек	Гепатит Острая и хроническая почечная недостаточность Печеночная недостаточность Цирроз печени

Особый интерес вызывает постинфекционная астения. Надо отметить, что астенический синдром наблюдается после перенесенной острой сезонной вирусной инфекции и проявляется слабостью, усталостью, снижением познавательных способностей, повышенной раздражительностью и нарушением сна примерно у 30% пациентов [12]. Развитие постинфекционной астении не зависит от тяжести перенесенного заболевания. Астенический синдром может развиваться при любой инфекции, в том числе при хронических инфекциях (вирус иммунодефицита человека, туберкулез, сифилис, боррелиоз и т.д.), а также после заболевания гриппом, острыми респираторными вирусными инфекциями, вирусным гастроэнтеритом. Вероятно, астения после инфекционного заболевания развивается по физиологическим причинам: организму необходимо время на восстановление после перенесенного заболевания. При этом снижение познавательных способностей, слабость, утомляемость могут быть обусловлены в том числе нейротропным действием ряда вирусов. Например, таким действием характеризуются вирусы гриппа, кори, лихорадки западного Нила, COVID-19 [13, 14]. В отношении последнего астения и симптомы когнитивного снижения описаны наиболее ярко. Частота распространения данного состояния даже привела к созданию отдельных терминов – пост-COVID, или long-COVID [15–17].

Интересно, что термин long-COVID был введен не медицинским сообществом. Впервые его предложила Элиза Перего, археолог из Ломбардии. В июне 2020 г. охват хештега #LongCovid вырос, поскольку пациенты по всему миру перевели его на французский (#apresJ20), испанский (#covid persiste), японский (#長期微熱組), финский (#koronaoire) и некоторые другие языки. В медицинской прессе термин long-COVID впервые появился в июне 2020 г., после того как врач интенсивной терапии доктор Джейк Суэтт присоединился к группе поддержки, созданной пациентами, в Facebook: «31-летний доктор Джейк Суэтт помогал Британии бороться с коронавирусом всего неделю, прежде чем 20 марта у него появились симптомы. У врача отделения интенсивной терапии, который работает в NHS в Норфолке, не было серьезных проблем со здоровьем, и он ходил в спортзал четыре или пять раз в неделю. Но то, что сначала казалось усталостью и болью в горле, вскоре превратилось в лихорадку, сухой кашель и одышку. Двенадцать недель спустя он все еще страдал от болей в груди, одышки, нечеткости зрения, потери памяти, высокой температуры, проблем с концентрацией внимания и не мог работать. Он сказал Sky News: „Я все еще задыхаюсь, когда мою посуду или хожу по дому. Я провел три дня, задыхаясь в постели, я действительно думал, что умру, это было очень мучительно. С тех пор ситуация улучшилась, но ненамного и очень, очень медленно. У меня также были желудочно-кишечные симптомы и стреляющие боли в руках и ногах“» [16]. Месяц спустя (июль 2020 г.) Британский медицинский журнал (BMJ) опубликовал запись в блоге, подписанную коллективом пострадавших врачей: «Опыт пациентов с „хроническим COVID-19“ отсутствует в отчетах национальной службы здравоохранения Великобритании» [18]. Структурированный анализ контента социальных сетей от пациентов, считающих себя больными long-COVID, показал, что до июня 2020 г. они были «невидимы» для здравоохранения: длительное течение COVID-19 не диагностировалось либо пациенты подвергались газлайтингу со стороны врачей, получали очень мало поддержки, информации и лечения». Разрыв между пациентами и медицинским учреждением начал сокращаться во втором семестре 2020 г., когда научные журналы и правительственная стали сообщать о возможном существовании long-COVID [19]. Как продемонстрировали результаты исследований, long-COVID развивается достаточно часто. Так, в когортном исследовании с участием 1733 пациентов с подтвержденным COVID-19 три четверти сообщили о наличии в анамнезе хотя бы одного из следующих симптомов: утомляемость или мышечная слабость (63%), нарушения обоняния (11%) или вкуса (7%), головная боль (2%), миалгии (2%). На тревогу/депрессию указали 23% пациентов [20]. В исследовании Н.Е. Davis (n = 2433) были получены аналогичные результаты. При этом повышенная утомляемость была ведущим симптомом – у 30% пациентов [21].

Большой онлайн-опрос Patient-Led Research Collaborative выявил гораздо более высокую распространенность неврологических симптомов, включая когнитивную дисфункцию (85%), головную боль (77%), расстройства настроения (88%) и ухудшение памяти (77%) [21].

Метаанализ данных почти 50 000 пациентов показал, что 80% из них сообщали по крайней мере об одном постоянном симптоме: головной боли (44%), утомляемости (58%) и нарушении внимания (27%) в качестве основных жалоб после перенесенного COVID-19 [22].

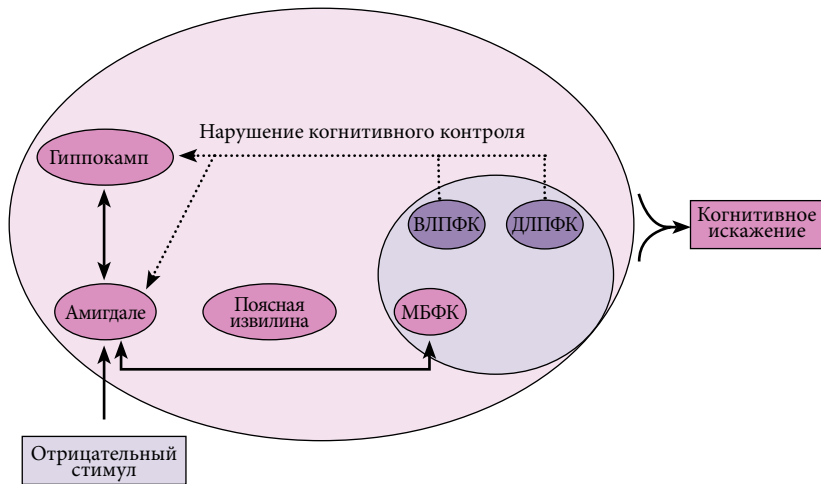
Астения на фоне long-COVID, как правило, не только проявляется слабостью, повышенной утомляемостью и снижением работоспособности, но и сочетается с эмоциональными расстройствами (внутреннее напряжение, тревога, перепады или снижение настроения, раздражительность и др.), когнитивными нарушениями (нарушение внимания, рассеянность, снижение памяти и др.), вегетативными расстройствами (головокружение, тахикардия, гипертермия, гипергидроз, гипервентиляция, диспепсия и др.), болевыми феноменами (миалгии, головные боли напряжения, кардиалгии, абдоминалгии, боли в спине и др.), мотивационными и обменно-эндокринными расстройствами (диссомния, снижение либидо, изменение аппетита, снижение массы тела, дисменорея и др.), гиперестезией (повышенная чувствительность к свету, звуку и другим раздражителям), то есть соответствует клиническим проявлениям астенического синдрома [23]. Проведенные обследования показали, что уровень тревожности у пациентов после перенесенного COVID-19 достаточно высок. Так, в исследовании R.F. Damiano и соавт. [24] участвовали 425 пациентов, которые были обследованы через 6–9 месяцев после выписки из больницы с лабораторно подтвержденным COVID-19 с помощью структурированного психиатрического интервью, психометрических тестов и когнитивной батареи. Диагнозы «депрессия», «генерализованное тревожное расстройство» и «посттравматическое стрессовое расстройство» были установлены у 8, 15,5 и 13,6% пациентов соответственно. После начала пандемии (то есть в течение предыдущего года) распространенность диагнозов депрессии и генерализованного тревожного расстройства у участников исследования составила 2,56 и 8,14% соответственно. О снижении памяти субъективно сообщили 51,1% пациентов. Психиатрические или когнитивные исходы не были обусловлены какими-либо клиническими переменными, связанными с тяжестью острой фазы заболевания, и психосоциальными стрессорами, касающимися заболевания.

Систематический обзор 1458 статей (18 исследований, 10 530 пациентов) показал, что примерно у 25% пациентов наблюдались расстройства внимания, тревожность, спутанность сознания и проблемы с памятью [25]. Субъективные симптомы чаще встречались в долгосрочной (шесть месяцев и более), чем в краткосрочной (3–6 месяцев после COVID) перспекти-

ве с совокупной распространенностью 25 и 40% для «мозгового тумана», 20 и 40% для тревоги соответственно. При этом для пациентов не была характерна когнитивная дисфункция, то есть их состояние соответствовало субъективным когнитивным расстройствам. Фактически подгруппа субъективных когнитивных жалоб и психических симптомов может появиться *de novo* после фазы выздоровления и, вероятно, не является прямым следствием острого COVID-19, но, возможно, связана с повышенной тревожностью.

Тревога и депрессия развиваются в популяции чрезвычайно часто. Депрессией в мире страдают не менее 300 млн пациентов, причем частота случаев депрессии ежегодно увеличивается: в среднем общемировой прирост депрессивных расстройств составляет 18% в течение десяти лет [26]. Таким образом, каждый десятый взрослый на планете переживает в течение жизни хотя бы один депрессивный эпизод. Пик распространенности депрессии приходится на молодую возрастную группу: к 19 годам каждый четвертый молодой человек в США и странах Евросоюза переживает хотя бы один депрессивный эпизод [27]. К пожилому возрасту распространенность депрессии снижается до 10–15% в популяции, однако при утрате пожилым человеком супруга/супруги, круга общения и/или при помещении в социальное учреждение возрастает до 20–25%.

Когнитивные нарушения – типичные проявления как депрессии, так и тревоги. Наиболее частыми когнитивными расстройствами являются: дефицит внимания (как зрительного, так и слухоречевого), снижение уровня кратковременной и оперативной памяти, трудности, возникающие при обработке информации любой модальности, снижение скорости обработки информации, а также трудности выстраивания программы деятельности и контроля за ее исполнением. Когнитивным симптомом, требующим дополнительного обсуждения, является так называемое когнитивное искажение – смещение фокуса от положительных стимулов к отрицательным, а также неадекватные реакции на отрицательную обратную связь и принятие решений. В исследовании S.G. Disner и соавт. показано, что когнитивное искажение при депрессии – симптом, связанный с функциональными и морфологическими изменениями мозга [28]. Сигналы от входящих отрицательных стимулов вызывают гиперактивность в таламусе, передаются от таламуса к миндалевидному телу и гиппокампу, которые в свою очередь демонстрируют при депрессии взаимное облегчение проведения импульсов во время обработки эмоциональной информации. Далее импульс направляется к поясной коре (ПК). Различные отделы ПК играют разные когнитивные роли. Так, вентральная ПК участвует в маркировке стимулов с эмоциональной валентностью, а ростральная ПК определяет стимулы с самореферентными значениями. ПК передает лимбическую активность в более высокие области коры, такие как префронтальная кора. В то же время гипоактивность



ВЛПФК – вентролатеральная префронтальная кора. ДЛПФК – дорсолатеральная префронтальная кора. МБФК – медиобазальная фронтальная кора.

Схема обработки эмоционально негативных импульсов при когнитивном искажении [28]

дорсолатеральной префронтальной коры обуславливает снижение когнитивного контроля и адаптивной регуляции. Конечным результатом этого процесса является повышение осведомленности, сознательный выбор и обработка преимущественно негативных раздражителей из окружающей среды (рисунок). Учитывая, что когнитивное искажение формируется в первом блоке организации психической деятельности согласно концепции А.Р. Лурии, оно предсказуемо будет связано не только с когнитивным снижением, но и с колебанием уровня активности, повышенной источаемости и, возможно, нарушением сна, то есть с симптомокомплексом астенического синдрома или синдрома хронической усталости.

Существует гипотеза, согласно которой когнитивные нарушения могут предшествовать депрессии и служат диагностическим маркером ее развития [29]. В одном из ранних исследований сравнивали когнитивные функции здоровых близнецов из монозиготных и dizиготных пар, где второй близнец страдал большим депрессивным расстройством [30]. Средний возраст исследуемых пар близнецов колебался от 38 до 48 лет. После контроля демографических и клинических переменных сравнительный анализ когнитивных функций показал, что здоровые, не страдавшие депрессией близнецы, также имели нарушение внимания, рабочей памяти, исполнительных функций, обработки речи и памяти. Аналогично в более позднем исследовании с участием взрослых (средний возраст – 45 лет) монозиготных близнецов, дискордантных по депрессии, после поправки на возраст и пол признаки нарушения внимания и интеллекта были обнаружены как у больных, так и у здоровых близнецов по сравнению с парами близнецов без истории депрессии [31].

Помимо описанных выше причин развития субъективных и легких когнитивных нарушений молодого и среднего возраста следует учитывать такие состояния, как реактивная, первичная и вторичная астения [32].

Реактивная астения развивается у здорового человека под воздействием неблагоприятных факторов (сменная работа, экзамены, соревнования и др.). Развитие данного состояния дополнительно провоцируют работа по сменному графику, необходимость поддерживать высокий уровень внимания длительное время (например, у авиадиспетчеров). Пациента начинают беспокоить повышенная слабость, утомляемость, трудности выполнения привычной повседневной активности, снижение уровня внимания, выносливости, памяти, мотивации. Важной особенностью реактивной астении является ее обратимость: при устранении фактора, приводящего к развитию данного состояния, симптомы полностью проходят в течение некоторого времени. Первичная, или функциональная, астения является самостоятельным заболеванием. Как правило, пациенты с функциональной астенией имеют низкую массу тела, большой рост, удлинённые конечности, плохо переносят физические и эмоциональные нагрузки. Вторичная астения – клинический симптом другого заболевания (причины вторичной астении подробно рассмотрены выше).

Подходы к терапии

Исходя из того, что легкие и субъективные когнитивные нарушения молодого и среднего возраста – полиэтиологическое состояние, основные задачи терапии сводятся к выявлению причины, приведшей к развитию когнитивных нарушений, и устранению либо уменьшению выраженности этой причины. Должно быть проведено подробное соматическое и неврологическое обследование пациента. При выявлении у пациента тревожного или депрессивного расстройства предпочтение следует отдавать антидепрессантам, улучшающим когнитивную функцию: дулоксетину, венлафаксину/десвенлафаксину, вортиоксетину, тianeптину и миртазапину [33]. Хотя антидепрессанты у пациентов с когнитивными нарушениями могут быть менее эффективны, чем у когнитивно здоровых пациентов, ни доза, ни продолжительность лечения не должны отличаться.

В лечении субъективных и умеренных когнитивных нарушений, в том числе у пациентов с синдромом хронической усталости, можно использовать немедикаментозные методы. Пациентам с синдромом хронической усталости рекомендуют проведение рефлексотерапии [12, 34, 35]. Широко используются методы релаксации и медитации [36], коррекция питания, гигиена сна, неспецифический когнитивный тренинг [37]. Пациентам важно объяснить необходимость оптимизации образа жизни (упорядочить режим труда, отдыха и сна), ежедневной физической активности.

Среди лекарственных препаратов преобладают средства неспецифического действия с ноотропным, антиоксидантным и нейрометаболическим эффектами. Одним из наиболее часто применяемых в таком случае лекарственных средств является Глицин производства ООО «МНПК «БИОТИКИ». Уникальная запатентованная технология микрокапсулирования обеспечивает стойкий терапевтический эффект и длительное высвобождение действующего вещества.

Следует отметить, что в разработке лекарств-метаболитов, регулирующих физиологические процессы естественным образом, компания «БИОТИКИ» использует стандарт GMP (Good Manufacturing Practice, Надлежащая производственная практика), принципы Международной организации по гармонизации (ICH Q8, ICH Q9 и ICH Q10). Система менеджмента качества основана на ISO 9001. Многие препараты, особенно такие, как Глицин и Биотредин, хорошо известны и широко используются неврологами, терапевтами и педиатрами.

Глицин представляет собой заменимую аминокислоту, поступающую в организм с пищей и синтезируемую *de novo*, принимает непосредственное участие в синтезе пуринов, порфиринов, креатина и фосфолипидов. Кроме того, он способствует поддержанию работы дыхательной цепи, усиливает энергообразующую и энергосберегающую функцию митохондрий, увеличивает образование аденозинтрифосфата и энергетическую функцию клетки в целом [38].

Глицин способен выступать в роли аллостерического коагониста глутаматных рецепторов. 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 таких когнитивных феноменов, как снижение уровня внимания и общей психической активности: пациент не в состоянии выделить из фонового шума значимый импульс и качественно запомнить и быть способным его воспроизвести [39]. Вероятно, умеренное влияние на глутаматный каскад и объясняет основное действие глицина – повышение умственной работоспособности на фоне снижения стресса. Кроме того, глицин действует непосредственно как постсинаптический тормозной медиатор [40].

Глицин, используемый в монотерапии, уменьшает психоэмоциональное напряжение и выраженность вегетативной дисфункции, снижает уровень стресса и мышечную утомляемость, повышает умственную работоспособность, улучшает сон [41]. Исследователями была выявлена значительная эффективность Глицина в отношении отдельных психопатологических синдромов, симптомов депрессии и риска развития психоза. Отмечалось также снижение тревоги у пациентов с симптомами посттравматического стрессового расстройства [42, 43].

Эффективность Глицина в терапии тревоги у пациентов с расстройством адаптации оценивали в отечественном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [44]. В исследование были включены 64 пациента, 34 из них составили основную группу, 30 – контрольную (плацебо).

Общее состояние пациентов оценивали по шкале общего клинического впечатления CGI-S (тяжесть состояния), выраженность симптомов тревоги – по шкале Гамильтона HAM-A. У всех пациентов была выявлена легкая выраженность тревожного аффекта. Результаты показали достоверное снижение уровня тревоги у пациентов основной группы по сравнению с паци-

ентами группы плацебо через четыре недели терапии. Наиболее чувствительными к терапии Глицином оказались такие симптомы, как тревожное настроение (52 против 29% редукции в группе плацебо), нарушение сна (45 против 19%), напряжение (42 против 12%). Сублингвальный прием глицина обуславливает его быстрое поступление в кровоток и повышение концентрации в плазме. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что длительное лечение глицином не вызывает каких-либо серьезных побочных эффектов у пациентов, находящихся под тщательным наблюдением лечащего врача [45].

Сходным влиянием на уровень внимания и общую активность психических процессов обладает Биотредин, содержащий треонин и пиридоксин [46]. Среди множества эффектов пиридоксина следует отметить его участие в процессах усвоения глюкозы нервными клетками, белковом обмене и трансаминировании аминокислот [47].

Треонин вместе с 19 другими протеиногенными аминокислотами участвует в образовании белков и является незаменимой аминокислотой. Основное действие треонина – влияние на обмен нервными импульсами между нейронами, что в свою очередь положительно влияет на процессы консолидации памяти, усвоения информации и развития нервной ткани. Е. Шешегова и соавт. оценивали влияние Биотредина на эмоциональное состояние, умственную работоспособность и уровень внимания у 64 подростков в возрасте 16–17 лет [48]. В исследовании анализировали показатели работоспособности с помощью таблицы Крепелина, определяли объем кратковременной памяти и внимания (тест Шульте), оценивали динамику эмоционального состояния (цветовой тест Люшера). Исследование показало повышение уровня внимания и умственной работоспособности на фоне применения Биотредина. У 35% обследованных препарат способствовал улучшению настроения и повышению уверенности в себе в отсутствие вегетативных реакций. В значительном числе случаев время переключения внимания сокращалось в 1,5 раза с одновременным уменьшением числа ошибок более чем на 50%. В то же время скорость счета цифр в таблице Крепелина увеличилась на 18%. Следует отметить, что наибольший эффект Биотредина достигается в сочетании с Глицином. Глицин принимает сублингвально за 10–15 минут до приема Биотредина. Длительный прием препаратов не вызывает побочных эффектов, не сопровождается формированием зависимости и синдромом отмены.

Заключение

Субъективные и умеренные когнитивные нарушения у пациентов молодого и среднего возраста – часто встречающийся полиэтиологический синдром, который может быть связан с соматической или неврологической патологией, реакцией на перенесенный стресс, инфекционным заболеванием, неправильным режимом дня, повышенной профессиональной нагрузкой. Когнитивные нарушения у пациентов молодого и среднего возраста практически облигатно сопутствуют тре-

вожним и депрессивным расстройствам, а по некоторым данным – превосходят их развитие. Лечение когнитивных расстройств в молодом и среднем возрасте – сложная задача, поскольку причин когнитивного снижения много. Основным направлением лечения является устранение или уменьшение выраженности причины сниже-

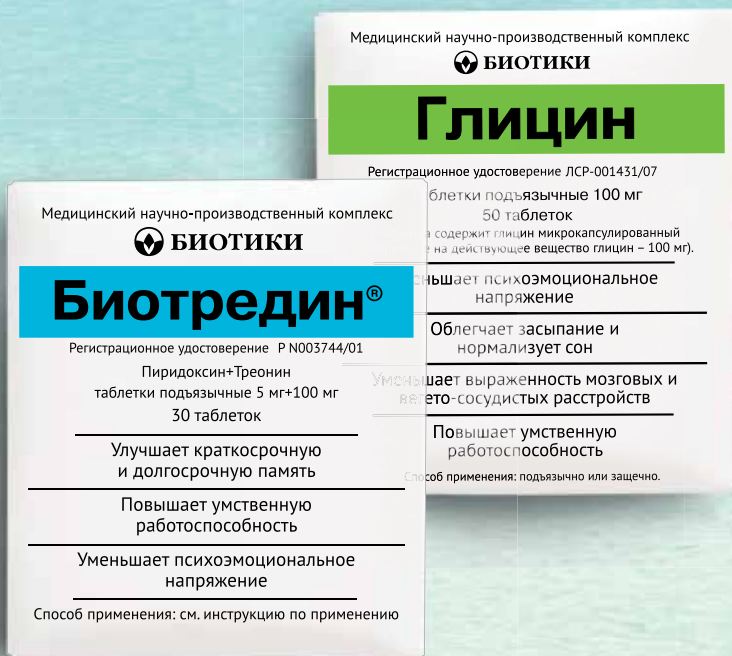
ния познавательных функций. Важно своевременно выявить и устранить симптомы тревоги и депрессии. Дополнительная терапия предполагает использование немедикаментозных методов в сочетании с лекарственными препаратами, оказывающими преимущественно неспецифическое антиоксидантное и ноотропное действие. *

Литература

1. Bahar-Fuchs A., Martyr A., Goh A., et al. Cognitive training for people with mild to moderate dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 3 (3): CD013069.
2. Manly J.J., Tang M.X., Schupf N., et al. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann. Neurol.* 2008; 63 (4): 494–506.
3. Ishikawa K.M., Davis J., Chen J.J., Lim E. The prevalence of mild cognitive impairment by aspects of social isolation. *The prevalence of mild cognitive impairment by aspects of social isolation. PloS One.* 2022; 17 (6): e0269795.
4. Jessen F., Amariglio R.E., van Boxtel M., et al. Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2014; 10 (6): 844–852.
5. Röhr S., Pabst A., Riedel-Heller S.G., et al. Estimating prevalence of subjective cognitive decline in and across international cohort studies of aging: a COSMIC study. *Alzheimer's Res Ther.* 2020; 12 (1):167.
6. Шабров А.В., Соловьева С.Л. Астенические расстройства в терапевтической практике. Руководство по диагностике и лечению. СПб., 2010.
7. Путилина М.В. Особенности терапии астенических расстройств. *Неврология и ревматология.* 2010; 1: 30–35.
8. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю. Астенические расстройства. История и современность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020; 120 (6): 131–136.
9. Преображенская И.С. Коморбидность когнитивных нарушений у пожилого пациента: анализ наиболее частых причин когнитивных нарушений в пожилом возрасте с разбором клинического случая. *Эффективная фармакотерапия.* 2018; 20: 10–19.
10. Krupenin P.M., Perepelov V.A., Perepelova E.M., et al. White matter integrity of watershed areas is potentially influenced by hypoperfusion in the presence permanent atrial fibrillation. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021; 20 (4): 52–57.
11. Zuo L.J., Yu S.Y., Wang F., et al. Parkinson's disease with fatigue: clinical characteristics and potential mechanisms relevant to α -synuclein oligomer. *J. Clin. Neurol.* 2016; 12 (2): 172–180.
12. Клаучек А.Е., Барулин А.Е. Комплексная немедикаментозная коррекция в реабилитации пациентов с постинфекционной астенией. *Эффективная фармакотерапия.* 2023; 19 (4): 18–24.
13. Amarasinghe G.K., Aréchiga Ceballos N.G., Barnyard A.C., et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2018. *Arch. Virol.* 2018; 163 (8): 2283–2294.
14. Basu A., Komazin-Meredith G., McCarthy C., et al. Molecular mechanism underlying the action of influenza A virus fusion inhibitor MBX2546. *ACS Infect. Dis.* 2017; 3 (5): 330–335.
15. Augustin M., Schommers P., Stecher M., et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalized patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg. Health Eur.* 2021; 6: 100122.
16. Baig A.M. Chronic COVID syndrome: need for an appropriate medical terminology for long-COVID and COVID long-haulers. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (5): 2555–2556.
17. Maestre-Muniz M.M., Arias A., Mata-Vazquez E., et al. Long-term outcomes of patients with coronavirus disease 2019 at one year after hospital discharge. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (13): 2945.
18. https://www.researchgate.net/publication/350102549_Patients_experiences_of_longcovid_are_missing_from_the_NHS_narrative.
19. https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1.
20. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021; 397 (10270): 220–232.
21. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021; 38: 101019.
22. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 16144.
23. Машковцева Е.В., Нарциссов Я.Р. Молекулярные механизмы возможного применения метаболитов для профилактики, лечения и реабилитации пациентов с COVID-19. *Молекулярная медицина.* 2021; 19 (6): 11–18.
24. Damiano R.F., Caruso M.J.G., Cincoto A.V., et al. Post-COVID-19 psychiatric and cognitive morbidity: preliminary findings from a Brazilian cohort study. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2022; 75: 38–45.
25. Premraj L., Kannapadi N.V., Briggs J., et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: a meta-analysis. *J. Neurol. Sci.* 2022; 434: 120162.
26. Halvorsen M., Høifødt R.S., Myrbakk I.N., et al. Cognitive function in unipolar major depression: a comparison of currently depressed, previously depressed, and never depressed individuals. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2012; 34 (7): 782–790.

Чтобы в мыслях

был порядок!



В результате сильного **стресса** или после перенесенного **вирусного заболевания** могут появляться различные когнитивные нарушения

Биотредин и Глицин помогают справляться со следующими расстройствами:

Снижение умственной работоспособности

Ухудшение памяти и внимания

Стрессовые нервные расстройства

Нарушения сна

Усиленное действие при совместном приеме!



Переходите по этому коду на наш сайт и читайте подробнее о препаратах. 18+

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.

27. Ferguson N., Rice S., Gleeson J., et al. The experience of young people receiving cognitive behavioral therapy for major depression: a qualitative study. *Early Interv. Psychiatry*. 2023; 17 (1): 47–56.
28. Disner S.G., Beevers C.G., Haigh E.A., Beck A.T. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat. Rev. Neurosci.* 2011; 12 (8): 467–477.
29. Allott K., Fisher C.A., Amminger G.P., et al. Characterizing neurocognitive impairment in young people with major depression: state, trait, or scar? *Brain Behav.* 2016; 6 (10): e00527.
30. Christensen M.V., Kyvik K.O., Kessing L.V. Cognitive function in unaffected twins discordant for affective disorder. *Psychol. Med.* 2006; 36 (8): 1119–1129.
31. Hsu K.J., Young-Wolff K.C., Kendler K.S., et al. Neuropsychological deficits in major depression reflect genetic/familial risk more than clinical history: a monozygotic discordant twin-pair study. *Psychiatry Res.* 2014; 215 (1): 87–94.
32. Шакирова И.Н., Дюкова Г.М. Астения – междисциплинарная проблема. *Трудный пациент*. 2012; 5: 14–16.
33. Olazarán Rodríguez F. Javier, Olivera Pueyo Javier, Pelegrin Valero Carmelo, Porta-Etessam Jesús. Depression in Alzheimer's Disease: A Delphi Consensus on Etiology, Risk Factors, and Clinical Management. *Front. Psychiatry*. 2021; 12: 638651.
34. Lin W., Chen X.L., Chen Q., et al. Jin's three-needle acupuncture technique for chronic fatigue syndrome: a study protocol for a multicentre, randomized, controlled trial. *Trials*. 2019; 20: 155.
35. Sun P., Zhou W.S. Acupuncture in the treatment of COVID-19: an exploratory study. *J. Chin. Med.* 2020; 123: 14–20.
36. Seo E., Kim S. Effect of autogenic training for stress response: a systemic review and meta-analysis. *J. Korean Acad. Nurs*: 2019; 49 (4): 361–374.
37. Киндарова А.А., Фанталис Д., Преображенская И.С. Нелекарственная терапия когнитивных нарушений: результаты собственного исследования. *Эффективная фармакотерапия*. 2022; 18 (5): 12–20.
38. Нарциссов Я.Р., Максимов М.Л., Максимова Л.Н. Метаболическая терапия как составная часть комплексного лечения хронических заболеваний. *РМЖ*. 2016; 14: 894–900.
39. 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.
40. Александровский Ю.А., Барденштейн Ю.М., Аведисова А.С. Психофармакотерапия пограничных психических расстройств. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000.
41. Шишкова В.Н., Нарциссов Я.Р., Титова В.Ю., Шешегова Е.В. Молекулярные механизмы, определяющие применение комбинации глицина и цинка в коррекции основных проявлений стресса и тревоги. *Фармация и фармакология*. 2022; 10 (5): 404–415.
42. Woods S.W., Walsh B.C., Hawkins K.A., et al. Glycine treatment of the risk syndrome for psychosis: report of two pilot studies. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013; 23 (8): 931–940.
43. Preskorn S., Macaluso M., Mehra D., et al. Randomized proof of concept trial of GLYX-13, an N-methyl-D-aspartate receptor glycine site partial agonist, in major depressive disorder nonresponsive to a previous antidepressant agent. *J. Psychiatric Pract.* 2015; 21 (2): 140–149.
44. 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. <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-terapii-trevogi-u-patsientov-stradayuschih-rastroystvom-adaptatsii-na-modeli-terapii-glitsinom-s-uchetom-platebo>.
45. Cleveland W.L., DeLaPaz R.L., Fawwaz R.A., Challop R.S. High-dose glycine treatment of refractory obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder in a 5-year period. *Neural Plast.* 2009; 2009: 768398.
46. Умарова Х.Я., Чугунов А.В., Казаков А.Ю. Применение Биотредина в практике невролога. *Доктор.ру*. 2014; 6 (94): 49–52.
47. Загубная О.А., Нарциссов Я.Р. Молекулярные механизмы, лежащие в основе терапевтического действия витамина В6. *Фармация и фармакология*. 2022; 10 (6): 500–514.
48. Шешегова Е., Тюкина Е., Нарциссов Я. И др. Биотредин® в педиатрической практике. *Врач*. 2016; 12. <https://cyberleninka.ru/article/n/biotredin-v-pediatricheskoj-praktike> (дата обращения – 16.10.2022).

Asthenia and Cognitive Disorders in Middle-Aged Patients: Etiology, Pathogenesis, Approaches to Therapy

I.S. Preobrazhenskaya, PhD, Prof., V.G. Zilov, PhD, Prof., Academician of RASCI

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina S. Preobrazhenskaya, preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru

The article discusses the possible causes of cognitive impairment in young and middle-aged patients. Cognitive impairment may be the result of a somatic or infectious disease, taking certain groups of medications, and developing against the background of anxiety and depressive disorder. The commonality of subjective cognitive impairment and chronic fatigue syndrome is emphasized. The treatment of cognitive impairment in young and middle-aged patients is a difficult task, taking into account the polyetiological nature of this condition. The primary task of therapy is to identify and eliminate or reduce the severity of the cause that led to the development of cognitive impairment. Non-medicinal methods are widely used. Therapy can be supplemented with drugs of non-specific nootropic and antioxidant action.

Keywords: *subjective cognitive impairment, moderate cognitive impairment, asthenia, asthenic syndrome, chronic fatigue syndrome, therapy*

КЛИНИЧЕСКАЯ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ И НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

Всероссийская научно-практическая конференция
с международным участием

Санкт-Петербург | «Петроконгресс»

СЕКЦИИ

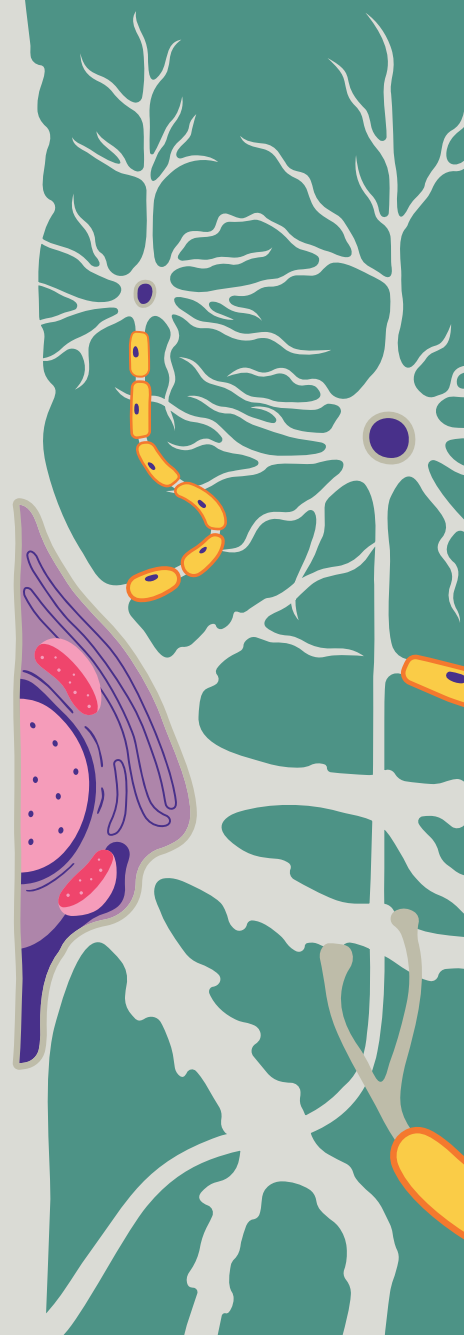
- Интеграция нейронаук и клинической практики
- Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг в клинической практике
- Нейрофизиология нормы, патологии и нейропсихиатрия
- Аудиология
- Электроэнцефалография в клинической практике
- Клиническая и инструментальная диагностика эпилепсии
- Количественная электроэнцефалография, вызванные потенциалы и все-все-все
- Электронейромиография
- Болезнь двигательного нейрона и нейродегенерация
- Срединный нерв
- Ультразвуковые исследования в диагностике церебральных заболеваний
- Нейрореабилитация
- УЗИ мышц
- Лицевой нерв
- Нейрогеронтология и нейрогериятрия



Зарегистрироваться как участник или подать заявку на выступление с докладом можно на сайте <https://книн.рф>

КНИН'24

18-19 ОКТЯБРЯ



Реклама

ТРЕБУЕТСЯ ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ • ПЛАНИРУЕТСЯ ПОДАЧА ДОКУМЕНТОВ
НА ПОЛУЧЕНИЕ БАЛЛОВ СИСТЕМЫ НМО • ВХОД СВОБОДНЫЙ



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

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

Трихогепатоэнтеральный синдром

К.А. Казакова, к.м.н.¹, М.А. Варичкина¹, Г.С. Голосная, д.м.н., проф.²,
Г.В. Галстян¹, Л.Г. Хачатрян, д.м.н., проф.¹, Е.К. Куликова¹

Адрес для переписки: Клавдия Александровна Казакова, kazakova_k_a@staff.sechenov.ru

Для цитирования: Казакова К.А., Варичкина М.А., Голосная Г.С. и др. Трихогепатоэнтеральный синдром. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (27): 38–41.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-27-38-41

Трихогепатоэнтеральный синдром – редкое генетическое заболевание с ведущим кишечным синдромом, вызванным нарушением дифференцировки и поляризации энтероцитов кишечника. Заболевание, развивающееся вследствие мутации в генах TTC37 (5q15) или SKIV2L (6p21.3), характеризуется внутриутробной задержкой роста плода, тяжелой хронической диареей с дебютом в младенческом возрасте, специфическими чертами лица, особенностями роста волос и вторичным иммунодефицитом. Представлен клинический случай трихогепатоэнтерального синдрома, диагностированного у ребенка в раннем возрасте. В отечественной медицинской литературе этот синдром описан у сиблинга.

Ключевые слова: трихогепатоэнтеральный синдром, внутриутробная задержка развития плода, хроническая диарея с дебютом в младенческом возрасте, измененные черты лица, особенности роста волос, вторичный иммунодефицит

Распространенность трихогепатоэнтерального синдрома

Трихогепатоэнтеральный синдром (синдромная, или фенотипическая, диарея) был впервые описан в 1982 г. L. Stankler и соавт. у двух сиблингов с низким весом при рождении, дисморфичными чертами лица, плоским широким носом, выступающим лбом, тяжелой диареей [1]. Значительная часть опубликованных в мировой литературе клинических случаев собрана и описана французскими врачами в 2007 и 2013 гг. [2, 3]. В настоящее время представлено всего около 80 случаев данного заболевания. Его распространенность составляет около 1:1 000 000 новорожденных [4, 5]. В 2015 г. были приведены первые два описания трихогепатоэнтерального синдрома в России [6].

Генетическое консультирование

Трихогепатоэнтеральный синдром – орфанное, наследуемое по аутосомно-рецессивному

типу генетическое заболевание, связанное с мутациями в двух генах: TTC37 (5q15) или SKIV2L (6p21.3) – компонентах гипотетического ответственного за экзосомопосредованный контроль РНК Ski-комплекса человека [7–10]. Синдром может проявляться широким спектром клинических симптомов в неонатальном периоде. С учетом этого секвенирование полного экзона считается единственным достоверным диагностическим инструментом в его определении [8, 10].

При зачатии между гетерозиготными носителями данной мутации каждый сибс имеет 25%-ную вероятность родиться с данным синдромом, 50%-ную вероятность – быть бессимптомным носителем и 25%-ную – быть незатронутым и не быть носителем. После того как патогенные варианты идентифицированы у пострадавшего члена семьи, возможны тестирование родственников, находящихся в группе риска, пренатальное те-



стирование на беременность с повышенным риском и генетическое тестирование на предрасположенность [5].

Клинические характеристики

Трихогепатоэнтеральный синдром характеризуется следующими основными симптомами [6]:

- задержка внутриутробного развития плода;
- хроническая диарея, приводящая к значительным кишечным потерям и тяжелой гипотрофии;
- аномалия роста волос (сухие и ломкие, склонны к быстрому выпадению);
- лицевой дисморфизм (выступающие лоб и щеки, широкое основание носа, широкая переносица);
- вторичный иммунодефицит (снижение продукции иммуноглобулинов всех классов);
- задержка психомоторного развития как следствие тяжелой гипотрофии;
- кожные аномалии (гипо- и гиперпигментация) [7];
- тромбоцитоз (редко) [6, 8].

При эндоскопическом исследовании верхних отделов желудочно-кишечного тракта обнаруживаются изменения, характерные для синдрома мальабсорбции [3, 6]. Редки случаи, когда заболевание имеет кроноподобное течение [6].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику следует проводить с другими синдромами врожденной хронической диареи, прежде всего врожденной тафтинговой энтеропатией, ГРЕХ-синдромом (I – иммунная дисрегуляция, P – полиэндокринопатия, E – энтеропатия, X – сцепленная с X-хромосомой), первичными иммунодефицитами с кишечным синдромом [5].

Особое внимание уделяют синдрому мальабсорбции, вызванному непереносимостью глютена и лактозы [8].

Лечение

Лечение включает в себя парентеральное питание и в ряде случаев внутривенное введение человеческого иммуноглобулина [4].

Дети, не получающие парентерального питания, должны находиться под постоянным наблюдением педиатра-диетолога и гастроэнтеролога для обеспечения парентерального питания в случае, когда дефицит питательных веществ станет выраженным [4]. Кроме того, необходимо ежегодно проводить [5]:

- ✓ ультразвуковое исследование брюшной полости и почек;
- ✓ измерение ферментов печени (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза), общего билирубина;
- ✓ определение уровней иммуноглобулинов классов G, M, A в сыворотке крови;

✓ оценку когнитивного развития, речи, а также психосоциальных навыков в возрасте 2, 4, 8, 12 и 15 лет. Поскольку эволюция дерматологических особенностей (в основном гипо- и гиперпигментных пятен и аномалий роста волос) неизвестна, целесообразна также ежегодная консультация дерматолога [5].

Клинический случай

Мальчик от третьей беременности, протекавшей на фоне заболеваний матери (хроническая артериальная гипертензия, миома матки). На 30-й неделе гестации выявлены врожденный порок сердца (ВПС) (коарктация аорты) и врожденный порок развития почек (гидронефроз). У ребенка отягощенный анамнез: старший сибс в семье – девочка страдает трихогепатоэнтеральным синдромом, имеет нуклеотидный вариант с.2164C>T в гомозиготном состоянии в гене SKIV2L, родители пробанда – гетерозиготные носители варианта с.2164C>T.

Роды на 36-й неделе с помощью операции экстренного кесарева сечения (преэклампсия у матери). Масса тела при рождении – 2140 г, длина тела – 47 см, окружность головы – 32 см, окружность грудной клетки – 26 см. Оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Состояние ребенка с рождения оценивалось как тяжелое, обусловленное основным заболеванием, морфофункциональной незрелостью, ВПС. Через пять дней после стабилизации состояния ребенка перевели из областной больницы в Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии им. С.Г. Суханова (Пермь) для оперативного лечения – резекции коарктации аорты с расширенным анастомозом «конец в конец».

Через четыре дня после операции мальчик транспортирован в больницу по месту жительства для дальнейшего наблюдения.

При госпитализации состояние тяжелое из-за сердечной недостаточности 2-й степени, дыхательной недостаточности 2-й степени и стридора, кислородной зависимости, энтеропатии, выраженной неврологической симптоматики на фоне возбудимости. Ребенок на зондовом кормлении, срыгивает.

В анализах крови – тромбоцитопения, анемия, выраженное повышение уровня щелочной фосфатазы, умеренный цитолиз.

Данные кардиографии: состояние после коррекции ВПС.

Проведены инфузионная терапия, постепенное расширение энтерального питания под контролем переносимости.

В Сеченовский центр материнства и детства ребенок поступил на втором месяце жизни для проведения обследования, постановки диагноза и расширения объема энтерального питания.

В объективном статусе – тяжесть состояния, низкая масса тела (2750 г), обильные срыгивания (до 15–20 мл) после каждого кормления, выра-



женный кишечный синдром (жидкий стул до 7–9 раз в сутки), живот при пальпации вздут, чувствителен по ходу кишечника. Фенотипически отмечались тонкие волосы на голове с участ-



Внешний вид ребенка

ками гипертрихоза, гипоплазия надбровных дуг, длинный уплощенный фильтр.

При госпитализации состояние ребенка расценивалось как тяжелое: в анализе крови – умеренный метаболический ацидоз, гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, тромбоцитопения до $165 \times 10^9/\text{л}$, анемия средней степени.

С учетом тяжести основного заболевания, выраженности гипопропротеинемии и гипоальбуминемии, раннего возраста, недоношенности установлен периферический венозный катетер, затем введен человеческий иммуноглобулин. С целью коррекции волемического объема выполнена инфузионная терапия. В силу отягощенного анамнеза, раннего возраста, умеренного нарастания маркеров воспаления, вероятности врожденной энтеропатии в целях деконтаминации показано назначение антибактериальной (ванкомицин, амикацин), а также противогрибковой терапии (флуконазол).

На фоне сохранения кишечных потерь, нарастания анемии и интоксикации объем энтерального питания уменьшен до трофического, установлен центральный венозный катетер для налаживания частичного парентерального питания. Консультирован трансфузиологом (выполнена гемотрансфузия).

После проведенной терапии отмечалась стойкая положительная динамика: ребенок гемодинамически стабилен, купирована интоксикация, достигнута нормализация показателей анализа крови, уменьшились объемы кишечных потерь (стул до четырех-пяти раз в сутки, кашицеобразный). За шестинедельный период госпитализации вес увеличился на 1130 г.

Консультация генетика: с учетом отягощенного клиничко-генеалогического анамнеза (старший сибс в семье – девочка страдает данным заболеванием, имеет нуклеотидный вариант с.2164C>T в гомозиготном состоянии в гене SKIV2L), клинической картины (особенности лицевого фенотипа, поперечные ладонные борозды, ВПС, коарктация аорты, гидронефроз, кислородзависимость в анамнезе, энтеропатия) и результатов проведенного молекулярно-генетического исследования (выявлен нуклеотидный вариант chr63 1933752C>T (с.2164C>T, NM_000006.11) в гомозиготном состоянии в гене SKIV2L) у ребенка диагностирован трихогепатоэнтеральный синдром, тип 2 (OMIM 614602). Диагноз подтвержден результатами молекулярно-генетических исследований. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Риск повторного рождения у родителей ребенка с данным заболеванием – 25%. Рекомендовано проведение пренатального генетического тестирования.

В силу особенности течения трихогепатоэнтерального синдрома и потребности ребенка в частичном парентеральном питании в отделении стационара проводится обучение родителей



по уходу и выхаживанию ребенка в домашних условиях. Состояние ребенка остается стабильным: мальчик гемодинамически стабилен, прибавляет в весе, объем энтерального питания увеличен до 40–45 мл каждые три часа, усваивает, находится на частичном парентеральном питании (фото).

Заключение

Прогноз при трихогепатоэнтеральном синдроме в целом неблагоприятный. Обычно смерть наступает в раннем возрасте в результате печеночной недостаточности, рецидивирующей инфекции или осложнений, связанных с длительным парентеральным питанием [2, 8]. Парентеральное питание и лечение рецидивирующей ин-

фекции могут положительно повлиять на выживаемость детей с трихогепатоэнтеральным синдромом. Именно поэтому осведомленность врачей-педиатров, неонатологов, гастроэнтерологов об этом синдроме позволяет обеспечить его раннюю диагностику, выбор адекватной тактики ведения пациентов и надлежащее лечение на ранних стадиях. *

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители ребенка не возражают против публикации данных из истории болезни и фото ребенка.

Литература

1. Stankler L., Lloyd D., Pollitt R.J., et al. Unexplained diarrhoea and failure to thrive in 2 siblings with unusual facies and abnormal scalp hair shafts: a new syndrome. Arch. Dis. Child. 1982; 57 (3): 212–216.
2. Egritas O., Dalgic B., Onder M. Tricho-hepato-enteric syndrome presenting with mild colitis. Eur. J. Pediatr. 2009; 168 (8): 933–935.
3. Fabre A., Martinez-Vinson C., Goulet O., Badens C. Syndromic diarrhea/tricho-hepato-enteric syndrome. Orphanet J. Rare Dis. 2013; 8: 5.
4. Fabre A., Bourgeois P., Coste M.E., et al. Management of syndromic diarrhea/tricho-hepato-enteric syndrome: a review of the literature. Intractable Rare Dis. Res. 2017; 6 (3): 152–157.
5. Fabre A., Bourgeois P., Chaix C., et al. Tricho-hepato-enteric syndrome. In: M.P. Adam, J. Feldman, G.M. Mirzaa, et al. (eds.) GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2018.
6. Рославцева Е.А., Боровик Т.Э., Цимбалова Е.Г. и др. Случаи трихогепатоэнтерального синдрома (синдромной диареи), осложненного кроноподобным заболеванием. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (3): 416–421.
7. Al Qoaer K., Al Mehadib A., Shabib S., Banemai M. Chronic diarrhea and skin hyperpigmentation: a new association. Saudi J. Gastroenterol 2008; 14 (4): 187–191.
8. Fabre A., André N., Breton A., et al. Intractable diarrhea with 'phenotypic anomalies' and tricho-hepato-enteric syndrome: two names for the same disorder. Am. J. Med. Genet A. 2007; 143A (6): 584–588.
9. Girault D., Goulet O., Le Deist F., et al. Intractable infant diarrhea associated with phenotypic abnormalities and immunodeficiency. J. Pediatr. 1994; 125 (1): 36–42.
10. Vardi I., Barel O., Sperber M., et al. Genetic and structural analysis of a SKIV2L mutation causing tricho-hepato-enteric syndrome. Dig. Dis. Sci. 2018; 63 (5): 1192–1199.

Tricho-Hepato-Enteric Syndrome

K.A. Kazakova, PhD¹, M.A. Varichkina¹, G.S. Golosnaya, PhD, Prof.², G.V. Galstyan², L.G. Khachatryan, PhD, Prof.¹, Ye.K. Kulikova¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² N.N. Burdenko Voronezh State Medical University

Contact person: Klavdiya A. Kazakova, kazakova_k_a@staff.sechenov.ru

Tricho-hepato-enteric syndrome is a rare genetic disease with a leading intestinal syndrome caused by impaired differentiation and polarization of intestinal enterocytes. A disease that develops due to mutations in the genes TTC37 (5q15) or SKIV2L (6p21.3), characterized by intrauterine fetal growth retardation, severe chronic diarrhea with onset in infancy, specific facial features, hair growth features and secondary immunodeficiency. A clinical case of trichohhepatoenteral syndrome diagnosed in a child at an early age is presented. In the Russian medical literature, this syndrome is described in sibling.

Keywords: tricho-hepato-enteric syndrome, intrauterine fetal development delay, chronic diarrhea with onset in infancy, altered facial features, hair growth features, secondary immunodeficiency



¹ Областная
клиническая
больница № 1,
Тюмень

² Тюменский
государственный
медицинский
университет

Трудности диагностики бокового амиотрофического склероза

Е.С. Остапчук, к.м.н.^{1, 2}, В.В. Кузнецов¹, А.А. Воробьев¹, С.С. Чиквиладзе¹

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

Для цитирования: Остапчук Е.С., Кузнецов В.В., Воробьев А.А., Чиквиладзе С.С. Трудности диагностики бокового амиотрофического склероза. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (27): 42–47.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-27-42-47

Представлен случай бокового амиотрофического склероза (БАС) у 52-летнего мужчины. Заболевание дебютировало после перенесенной коронавирусной инфекции и скрывалось под маской остеохондроза, хронической воспалительной полиневропатии, полимиозита. Проводились стационарное лечение, лабораторные и инструментальные исследования. Тем не менее установить диагноз удалось спустя год и три месяца от дебюта заболевания. Неуклонно прогрессирующее течение БАС привело к летальному исходу через полтора года от начала развития клинической картины. При наличии четко сформулированных диагностических критериев постановка диагноза БАС существенно затруднена.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, нейродегенеративное заболевание, двигательные нейроны

Актуальность

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое характеризуется преимущественно сочетанным поражением нейронов моторной коры, кортикоспинальных и кортиконуклеарных трактов, а также двигательных нейронов ствола и передних рогов спинного мозга, вызывающим их гибель, и проявляется, как правило, нарастанием смешанных (спастико-атрофических) парезов мышц конечностей, туловища, дыхательной мускулатуры, развитием бульбарного и псевдобульбарного синдромов, что приводит к смерти больного в течение 3–5 лет от дебюта заболевания [1–3].

Точные механизмы патогенеза БАС и его особенности при различных клинических вариантах заболевания до конца не изучены. В последнее десятилетие активно исследуются молекулярно-генетические аспекты, лежащие в основе развития патологического процесса. Большинство пациентов страдают спорадической формой БАС. На долю семейных вариантов приходится около 5–20% случаев. Однако имеются данные, что у родственников больного риск возникновения заболевания повышен, а у пациентов со спорадическими формами нередко обнаруживаются мутации в генах SOD1 и C9orf72, выявляемые при семейных формах БАС [4–6].

В подавляющем большинстве случаев причина возникновения спорадических форм остается невыясненной. Обсуждается роль экзогенных факторов, таких как курение, воздействие тяжелых металлов (ртуть, свинец, селен), пестицидов, вирусов, особенности питания, травмы, профессиональное занятие спортом [7].

Таким образом, БАС является многофакторным заболеванием, в развитии которого значимую роль играет сочетание молекулярно-генетических, эпигенетических, а также факторов окружающей среды [1, 8, 9].

Клинический случай

Больной В., 52 года, русский, поступил на стационарное лечение в неврологическое отделение Тюменской областной клинической больницы № 1 10 октября 2023 г. с жалобами на слабость и боль в конечностях, невозможность самостоятельно передвигаться.

В августе 2022 г. перенес коронавирусную инфекцию, которая протекала с высокой температурой, выраженной болью в поясничной области, жгучей болью в бедрах, слабостью проксимальной группы мышц нижних конечностей и мышц тазового пояса. В сентябре 2022 г. пациент стал отмечать слабость в стопах при длительной ходьбе, которая проходила после отдыха, слабость в мышцах тазового пояса, бедер, из-за чего обратился к неврологу.



Электронеуромиография (ЭНМГ) от 30 сентября 2022 г. показала признаки начальной вегетативно-сенсорной полиневропатии нижних конечностей, косвенные признаки дисфункции корешков на уровне L₄-L₅ с двух сторон с признаками моторной невропатии малоберцовых нервов. С учетом клинических данных и результатов нейрофизиологического исследования был выставлен диагноз: полиневропатия сложного генеза, моторно-сенсорная форма.

С 2 по 21 ноября 2022 г. пациент по поводу слабости и тяжести в проксимальной группе мышц нижних конечностей и поясничной области проходил стационарное лечение с диагнозом: дегенеративно-дистрофическая болезнь позвоночника, стеноз позвоночного канала на уровне L₃-L₄. Во время госпитализации впервые отмечалось повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) до 383 ЕД/л. Пациент отметил появление подергиваний мышц в различных частях тела. В феврале 2023 г. обратился к неврологу амбулаторно. Неврологический статус: мышечная сила верхних конечностей – 5 баллов, нижних снижена дистально до 2–3 баллов, сухожильные рефлексы с нижних конечностей снижены, нарушения чувствительности отсутствуют.

Стимуляционная ЭНМГ от 1 февраля 2023 г.: признаки аксональной полиневропатии, вторичной демиелинизации, что могло соответствовать критериям моторной формы хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ХВДП) (необходимо дифференцировать от прогрессирующей мышечной амиотрофии). Игольчатая ЭНМГ от 2 февраля 2023 г.: признаки перестройки мышц по вторичному нейрогенному типу на поясничном и в меньшей степени на шейном уровне, признаки текущей бурной денервации в передней большеберцовой и параспинальной мышцах. Полученные данные могли указывать на прогрессирующую мышечную атрофию или аксональную моторную полиневропатию.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) поясничных сплетений без контраста от 3 февраля 2023 г.: корешки и стволы сплетения не гипертрофированы. Уровень КФК (по состоянию на 3 февраля 2023 г.) – 550 ЕД/л (повышен), показатель С-реактивного белка (СРБ) (от 22 марта 2023 г.) – 1,8 мг/дл (повышен).

Неврологом установлен диагноз: болезнь двигательного нейрона (?). Прогрессирующая мышечная атрофия (?).

Пациент 25 марта 2023 г. консультирован ревматологом амбулаторно, выставлен диагноз: полимиозит (?). Рекомендован прием метилпреднизолона 24 мг/сут. Пациент принимал препарат в течение шести дней – без эффекта.

С 2 по 12 апреля 2023 г. проходил стационарное лечение в условиях неврологического отделения с диагнозом: ХВДП, вялый нижний парапарез, нейродистрофический синдром, вторичный миопатический синдром.

Неврологический статус при госпитализации: общемозговые симптомы и менингеальные симпто-

мы отрицательные. Черепные нервы без патологии. Сила мышц верхних конечностей – 5 баллов. Сила мышц нижних конечностей снижена до 3 баллов. Сухожильные рефлексы с верхних конечностей умеренной живости, симметричные; с нижних конечностей – снижены, симметричны. Патологических рефлексов нет.

Стимуляционная ЭНМГ от 10 апреля 2023 г.: результаты указывали на невральное поражение нижних конечностей с вторичной мышечной гипотрофией. Пациент получал лечение преднизолоном 90 мг/сут внутривенно в течение десяти дней, нейрометаболическую терапию.

Уровень КФК в период госпитализации варьировался: 175, 214 и 164 ЕД/л (норма – 24,0–195,0 ЕД/л). Уровень СРБ – 0,03 мг/дл (норма < 1,0 мг/дл).

Неврологический статус при выписке из неврологического отделения: сила мышц верхних конечностей – 5 баллов, нижних конечностей снижена до 3 баллов.

Таким образом, на фоне лечения положительной динамики не наблюдалось. После выписки рекомендованы метилпреднизолон 40 мг/сут через день, тиоктовая кислота, дипиридамол, ипидакрин.

С 27 апреля по 19 мая 2023 г. пациент проходил стационарное лечение в ревматологическом отделении Тюменской областной клинической больницы № 1 с диагнозом: миозит, ассоциированный с ХВДП, ФК 3.

МРТ мышц бедер от 2 мая 2023 г.: выраженные симметричные атрофические изменения мышц бедер всех групп с расширением межмышечных жировых прослоек, умеренно выраженный остаточный отек мышц приводящих групп бедер с обеих сторон.

Во время госпитализации в ревматологическом отделении заочно консультирован специалистами НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой: данных об идиопатическом полимиозите нет.

Неврологический статус при выписке: сила мышц верхних конечностей – 5 баллов, нижних снижена проксимально до 3,5 балла, дистально до 2 баллов. Пациент получал метилпреднизолон 20 мг/сут в течение 21 дня, L-карнитин, Мексидол, пентоксифиллин, тиоктовую кислоту, омега-3. Пациенту рекомендовано продолжение лечения у невролога, прием метилпреднизолона 20 мг/сут с постепенным снижением дозы до полной отмены препарата. На фоне длительной кортикостероидной терапии увеличения силы мышц не отмечалось, наблюдалось прогрессирование двигательных нарушений, увеличилась атрофия мышц конечностей, преимущественно в проксимальной группе мышц.

Анамнез жизни. Со слов пациента, в 2021 г. (май – июнь) вакцинировался от дифтерии, клещевого энцефалита, COVID-19 (Спутник-V). В январе 2022 г. методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлен вирусный гепатит С (ВГС). Получал противовирусное лечение (софосбувир + даклатасвир). ПЦР РНК ВГС от 17 февраля 2023 г. – отрицательно. Антитела к вирусному гепатиту С выявлялись с 2001 г., что па-



циент связывал с прямым переливанием крови в детстве. Дважды перенес коронавирусную инфекцию (июнь и август 2022 г.).

Инфекционистом 28 ноября 2022 г. установлен диагноз: приобретенный вирус Эпштейна – Барр (ПЦР+ от 23 ноября 2022 г.), активный. Токсоплазмоз первично-хронический, приобретенный, вне обострения. Хронический ВГС, устойчивый вирусологический ответ. Получал противовирусную терапию (валацикловир 1000 мг/сут 14 дней). После лечения ПЦР крови к ДНК вируса Эпштейна – Барр от 3 февраля 2023 г. – отрицательно.

Неврологический статус при госпитализации. Пациент в сознании, адекватен, критика сохранена. Общемозговая и менингеальная симптоматика отсутствует. Глазодвигательные нервы без патологии. Лицо симметричное. Язык по средней линии, легкие фасцикуляции языка. Рефлексы орального автоматизма: хоботковый, ладонно-подбородочный (Маринеску – Радович). Легкая дисфония. Глотание не нарушено. Рефлекс с мягкого неба и глоточный рефлекс снижены. Патологические рефлексы орального автоматизма. Мышечная сила верхних конечностей – 4–5–5 баллов слева, 3–3–5 баллов справа. При выполнении верхней пробы Барре – постепенное снижение силы в правой руке (рука опускается через 10–15 секунд), затем пациенту не удается поднять руку в заданное положение (сила в руке возрастает после отдыха в течение 5–7 минут). Мышечная сила нижних конечностей – 0–0–1 балл справа, 0–0–0 баллов слева. Мышечный тонус в конечностях снижен. Атрофия преимущественно проксимальных групп мышц конечностей, спины. Псевдогипертрофия мышц плеча с двух сторон. Рефлексы с верхних конечностей снижены симметрично. Рефлексы с нижних конечностей отсутствуют. Брюшные рефлексы S = D, снижены, гипотония мышц передней брюшной стенки. Слабость дыхательной мускулатуры. Патологические стопные рефлексы отсутствуют. Пальценосовая проба слева и справа не изменена. Поверхностная чувствительность – мозаичное снижение чувствительности в нижних конечностях. Глубокая чувствительность сохранена. Контроль функции тазовых органов сохранен.

Предварительный диагноз. ХВДП (?). Миопатия неуточненная (?).

Результаты лабораторных и инструментальных исследований:

- от 11 октября 2023 г.: общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, биохимический анализ, ионограмма, реакция микропреципитации на сифилис – без патологии. Уровни СРБ – 0,07 мг/дл (< 1,0 Мг/Дл), КФК – 197 ЕД/л. Антитела к ВИЧ не выявлены. Антитела к ВГС (суммарный) – положительно;
- от 12 октября 2023 г.: антитела класса G к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов – 1:1600 PE/мл (положительно); антитела класса M к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов – от-

рицательно; антитела класса G к цитомегаловирусу – 1,9 1:1000 PE/мл (положительно); антитела класса M к цитомегаловирусу – отрицательно;

- от 13 октября 2023 г.: антитела класса G к вирусу клещевого энцефалита – титр > 1/40 PE/мл; антитела класса M к вирусу клещевого энцефалита – отрицательно; антитела класса M к возбудителю клещевого боррелиоза (болезнь Лайма) – отрицательно;
- от 16 октября 2023 г.: антитела класса G к токсоплазме – 177,7 ME/мл (положительно); антитела класса M к токсоплазме – отрицательно.

Общий анализ спинномозговой жидкости от 13 октября 2023 г.: цитоз – 3 клетки в 1 мкл; общий белок – 0,1 г/л; цвет – бесцветная; прозрачность – полная; реакция – 10, резко щелочная.

Иммунограмма общая от 17 октября 2023 г.: лейкоциты – $4,3 \times 10^9$ /л; CD16+56 – NK-клетки (абсолютное значение) – $0,2 \times 10^9$ /л; CD3/CD4 Т-хелперы – 25,9%; CD19 – В-лимфоциты – 9,1%; CD3/CD4 – Т-хелперы (абсолютное значение) – $0,42 \times 10^9$ /л; CD3/CD8 – Т-сyt – 40,7%; CD3/CD16+56 – TNK – 8%; CD16+56 – NK-клетки – 11,4%; лимфоциты – 38%; CD3 – Т-лимфоциты – $1,29 \times 10^9$ /л; CD3 – Т-лимфоциты (абсолютное значение) – $1,63 \times 10^9$ /л; CD3/CD8 – Т-сyt (абсолютное значение) – $0,67 \times 10^9$ /л; T_{акт} – 7,3; CD19 – В-лимфоциты – $0,15 \times 10^9$ /л; CD4/CD8 – Т-хелперы/Т-сyt (иммунорегуляторный индекс) – 0,6.

Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов: G (27 октября 2023 г.) – 4,1 г/л (норма – 7,0–16,0 г/л), A (27 октября 2023 г.) – 0,42 г/л (норма – 0,7–4,0 г/л), M (27 октября 2023 г.) – 0,31 г/л (норма – 0,6–2,5 г/л), E (17 октября 2023 г.) – 25,7 ME/мл (0,0–100,0 г/л).

Спирография от 12 октября 2023 г.: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 2,35 л – 50,0%, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) – 2,09 л – 55,0%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 89,25%. Заключение: значительное снижение ЖЕЛ, бронхиальная обструкция средней степени тяжести.

МРТ головного мозга от 12 октября 2023 г.: в лобных долях с двух сторон субкортикально определяются единичные мелкие очаги 2–3 мм, гиперинтенсивные на T2 и Flair; МР-картина может соответствовать дисциркуляторным изменениям головного мозга.

МРТ мышц бедер от 2 ноября 2023 г.: симметричная атрофия мышц бедер всех групп равномерно с расширением межмышечных жировых прослоек, в динамике от 2 мая 2023 г. – с ухудшением в виде прогрессирования атрофии со степени 2а до 3 по Mercuri, умеренно выраженный остаточный отек мышц приводящих групп бедер с обеих сторон (в динамике с нарастанием).

Ультразвуковое исследование мышц нижних конечностей от 15 ноября 2023 г.: мышцы нижних конечностей неоднородной эхоструктуры, повышенной эхогенности, с потерей мышечной архитектоники, больше изменения выражены в мышцах голени с обеих сторон.



Игольчатая ЭНМГ верхних и нижних конечностей от 12 октября 2023 г.: незначительное количество потенциалов фибрилляции (ПФ) и положительных острых волн (ПОВ) во всех исследованных мышцах указывает на вялотекущий процесс денервации. Параметры потенциалов действия двигательных единиц (ПДЕ) бицепса изменены по миогенному типу, но миопатического паттерна не выявлено, что может трактоваться как вторичный процесс, обусловленный метаболическими нарушениями. Признаков мотонейронального поражения нет.

Морфологическое исследование мышц от 17 октября 2023 г.: морфологическая картина дистрофической миопатии с некрозом и атрофией поперечнополосатых мышц. Достоверные признаки воспалительной миопатии (согласно данным иммуногистохимического исследования) отсутствуют. Причины процесса на основании морфологической картины установить невозможно.

Динамика и исходы

В неврологическом отделении в период госпитализации по решению общебольничного консилиума был выставлен предварительный диагноз: хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия. Принято решение о проведении пяти сеансов плазмафереза: 17 октября 2023 г. – 600 мл, 19 октября – 800 мл, 23 октября – 600 мл, 26 октября – 800 мл, 27 октября – 600 мл. Кроме того, впоследствии было выполнено внутривенное введение иммуноглобулина человека нормального в режиме ежедневных инфузий в дозе 0,4 г/кг/сут в течение пяти дней. На фоне проводимого лечения положительной динамики не отмечалось.

14 ноября 2023 г. проведена очная телемедицинская консультация со специалистами НМИЦ им. В.А. Алмазова. С учетом грубого поражения мышц конечностей, наличия псевдобульбарного и бульбарного синдрома рекомендовано выполнить электромиографию (ЭМГ) мышц, иннервируемых выше клинически пораженного уровня, для верификации поражения двигательного нейрона на стволовом уровне и генетическое исследование на мутации SOD1, C9orf72.

Игольчатая ЭМГ мышц краниальной группы от 16 ноября 2023 г.: правая *m. masseter*: средняя длительность ПДЕ увеличена, средняя амплитуда ПДЕ увеличена, выявляется спонтанная активность – 1 ПФЦ и 2 ПОВ. Левые *m. mentalis*, *m. facialis*: средняя длительность ПДЕ увеличена, средняя амплитуда ПДЕ увеличена, спонтанная активность – 5 ПФ, 3 ПФЦ и 4 ПОВ. Заключение: полученные данные указывают на наличие у больного текущего нейронального процесса. В исследованных мышцах выявлены признаки денервационно-реиннервационного процесса с увеличенными ПДЕ, значительно превышающими норму, и ПФЦ.

Генетическое исследование от 27 ноября 2023 г.: патогенных вариантов в экзонах 1, 2, 3, 4, 5 гена SOD1 не обнаружено.

Количество G4C2-повторов на первой аллели гена C9orf72 (24 ноября 2023 г.) – 2 (референсное значение ≤ 30 G4C2-повторов – норма); количество G4C2-повторов на второй аллели гена C9orf72 (24 ноября 2023 г.) – 8 (референсное значение ≤ 30 G4C2-повторов – норма).

Пациент 22 ноября 2023 г. выписан домой с депрессивным фоном настроения. При выписке были рекомендованы антидепрессанты. Пациент отказался их принимать. В течение трех недель отказывался от приема пищи. С января 2024 г. наблюдалось быстрое прогрессирование дыхательных нарушений. 17 января 2024 г. наступил летальный исход. От патологоанатомического исследования жена отказалась.

Обсуждение

Боковой амиотрофический склероз является клинически гетерогенным заболеванием. Разнообразие клинических форм патологического процесса обусловлено возрастом дебюта заболевания, первоначальной локализацией уровня поражения двигательной системы, темпом прогрессирования, вариативностью степени проявлений поражения центрального и периферического мотонейронов, а также множеством немоторных клинических проявлений [1, 10, 11].

В зависимости от первичной локализации поражения выделяют две основные формы БАС – бульбарную и спинальную. Последняя в свою очередь подразделяется на шейно-грудную, пояснично-крестцовую, шейную, высокую и первично-генерализованную формы [12, 13]. При классическом течении заболевания наблюдается сочетание признаков поражения центрального (верхнего) и периферического (нижнего) мотонейронов.

Средний возраст дебюта заболевания приходится на 40–60 лет. Однако ювенильные формы БАС дебютируют в возрасте 25 лет и являются генетически обусловленными (мутации в генах: ALS2 – ген алсин, ALS 4 – ген SETX, кодирующий белок сенатаксин, ALS5 – ген спатаксин). Течение патологического процесса при данных формах имеет свои особенности [11, 14, 15]. В клинической практике нередко встречаются случаи, характеризующиеся изолированным поражением только верхнего или только нижнего мотонейрона [4, 14]. Например, патологический ген FUS с аутосомнодоминантным и аутосомно-рецессивным типом наследования, обнаруженный при заболевании с преобладанием признаков поражения нижнего мотонейрона, нередко становится причиной ювенильного быстро прогрессирующего БАС с дебютом в возрасте 17–22 лет. Другой пример – мутация гена TARDBP, которая ассоциируется с развитием БАС с преимущественным поражением верхнего мотонейрона, а также может быть причиной развития лобно-височной деменции [4, 14, 15]. В отдельных случаях течение заболевания крайне разнообразно и трудно прогнозируемо,



что в значительной мере осложняет проведение клинических исследований [4].

Представление о БАС как о заболевании с изолированным поражением двигательной системы меняется. В зарубежной и отечественной литературе появляется все больше информации о наличии при БАС так называемых немоторных симптомов. Например, у 10–15% пациентов с БАС наблюдаются когнитивные нарушения, соответствующие диагностическим критериям лобно-височной деменции. Нередко у больных регистрируются симптомы паркинсонизма, нечувствительного к леводопе, или сочетание БАС с болезнью Паркинсона. При этом пациенты отвечают на лечение препаратами леводопы [4, 16]. Иногда БАС наблюдается на поздних стадиях аутосомно-доминантных спиноцереbellарных атаксий, а также сочетается с генетически подтвержденной болезнью Гентингтона. Более чем у половины больных отмечаются признаки дисфункции лобных долей, такие как апатия и депрессия. Субъективные сенсорные нарушения в 10% случаев обнаруживаются при выполнении ЭНМГ [4, 17].

Несмотря на наличие четко сформулированных диагностических критериев, на сегодняшний день проблема постановки диагноза БАС остается актуальной во всем мире. Согласно результатам крупных исследований, время от появления первых симптомов до постановки диагноза при БАС составляет около 9–15 месяцев. В то же время частота диагностических ошибок достигает 31–52% [18, 19]. В 2000 г. были опубликованы диагностические критерии El Escoria, которые не утрачивают актуальности сегодня и считаются золотым стандартом при постановке диагноза. Речь идет о клинических, электрофизиологических и патоморфологических признаках поражения периферического мотонейрона, клинических признаках поражения центрального мотонейрона, неуклонно прогрессирующем распространении симптомов в пределах одной или нескольких осей иннервации [14]. В 2015 г. диагностические критерии El Escoria были пересмотрены: диагноз БАС может быть установлен и в отсутствие клинических симптомов поражения верхнего мотонейрона, если наблюдается прогрессирование патологического процесса на различных уровнях цереброспинальной оси [20]. Разнообразие клинических форм БАС, несовершенство диагностических критериев заболевания, а также низкая чувствительность клинических признаков поражения центрального мотонейрона существенно затрудняют своевременную постановку диагноза [1].

В представленном клиническом случае пациенту проводился дифференциальный диагноз с различными заболеваниями, при которых может наблюдаться похожая клиническая картина. Для воспалительной миопатии характерно выборочное поражение отдельных групп мышц. У пациента

наблюдалась генерализованная атрофия мышц конечностей и туловища. Кроме того, для миопатии воспалительного генеза не характерны низкий уровень маркеров воспаления и мышечной дегенерации (СРБ, КФК), отсутствие положительного ответа на терапию кортикостероидами. МРТ мышц нижних конечностей и гистологическое исследование мышц убедительных данных о воспалительной миопатии не дали.

Диагноз ХВДП также ставился под сомнение ввиду того, что клинические и инструментальные данные не свойственны ХВДП: отсутствовали чувствительные нарушения, при старте заболевания, по результатам ЭМГ, определялась аксонопатия в отдельных нервах, не было положительного ответа на проведение плазмафереза, внутривенное введение кортикостероидов и иммуноглобулина.

Пациенту несколько раз выполнялась ЭНМГ верхних и нижних конечностей в различных центрах, разными специалистами, на разных аппаратах. Результаты были противоречивы: от признаков мононевропатий и ХВДП до денервационного процесса и миопатического паттерна, что также затрудняло постановку диагноза БАС.

С учетом быстрых темпов развития заболевания, сочетанного поражения периферического и центрального мотонейронов на основных уровнях двигательной оси (бульбарном, шейном, грудном и поясничном) пациенту установлен диагноз БАС.

Заключение

За всю историю заболевания пациенту предварительно выставлялись следующие диагнозы: воспалительная миопатия, некротизирующая миопатия, хроническая воспалительная миопатия. Выполнялись МРТ мышц нижних конечностей, гистологическое исследование, по результатам которых однозначно судить о воспалительной миопатии не представлялось возможным. Кроме того, несколько раз выполнялась ЭНМГ верхних и нижних конечностей в различных центрах разными специалистами, на разных аппаратах. Результаты были противоречивы: от признаков мононевропатий и ХВДП до денервационного процесса и миопатического паттерна.

Установление диагноза БАС в настоящее время сопряжено со сложным диагностическим поиском и проведением дифференциальной диагностики с другими нейромышечными заболеваниями. *

Информированное согласие.

От законного представителя (жены) получено письменное информированное согласие на публикацию описания клинического случая.

Информация о финансовой поддержке.

Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов.

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



Литература

1. Бакулин И.С., Закройщикова И.В., Супонева Н.А., Захарова М.Н. Боковой амиотрофический склероз: клиническая гетерогенность и подходы к классификации. Нервно-мышечные болезни. 2017; 7 (3): 10–20.
2. Иномов А.А., Иванов Е.Л., Дыдымов Н.А. Клинический случай ведения пациента с диагнозом «боковой амиотрофический склероз». Научный медицинский вестник Югры. 2019; 2: 290–292.
3. Захарова М.Н., Брылев Л.В., Авдюнина И.А. и др. Боковой амиотрофический склероз. Неврология: национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 644–661.
4. Petrov D.C., Mansfield A., Moussy A., Hermine O. ALS clinical trials review: 20 years of failure: are we any closer to registering a new treatment? Front. Aging Neurosci. 2017; 9: 68.
5. Van Es M.A., Hardiman O., Chio A., et al. Amyotrophic lateral sclerosis. Lancet. 2017; 390 (10107): 2084–2098.
6. Шпилюкова Ю.А., Рослякова А.А., Захарова М.Н., Иллариошкин С.Н. Доклиническое медико-генетическое консультирование при боковом амиотрофическом склерозе. Нервно-мышечные болезни. 2017; 7 (4): 50–55.
7. Yu B., Pamphlett R. Environmental insults: critical triggers for amyotrophic lateral sclerosis. Transl. Neurodegener. 2017; 6: 15.
8. Al-Chalabi A., Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. Nat. Rev. Neurol. 2013; 9 (11): 617–628.
9. Zufria M., Gil-Bea F.J., Fernandez-Torron R., et al. ALS: a bucket of genes, environment, metabolism and unknown ingredients. Prog. Neurobiol. 2016; 142: 104–129.
10. Grad L.I., Rouleau G.A., Ravits J., et al. Clinical spectrum of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2017; 7 (8): a024117.
11. Sabatelli M., Conte A., Zollino M. Clinical and genetic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis. Clin. Genet. 2013; 83 (5): 408–416.
12. Swinnen B., Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. Nat. Rev. Neurol. 2014; 10 (11): 661–700.
13. Хонджариан О.А., Бунина Т.Л., Завалишин И.А. Боковой амиотрофический склероз. М.: Медицина, 1978.
14. Brooks B.R., Miller R.G., Swash M., et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord. 2000; 1 (5): 293–299.
15. Al-Chalabi A., van den Berg L.H., Veldink J. Gene discovery in amyotrophic lateral sclerosis: implications for clinical management. Nat. Rev. Neurol. 2017; 13 (2): 96–104.
16. Manno C., Lipari A., Bono V., et al. Sporadic Parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis complex (Brait – Fahr – Schwartz disease). J. Neurol. Sci. 2013; 326 (1): 104–106.
17. Isaacs J.D., Dean A.F., Shaw C.E., et al. Amyotrophic lateral sclerosis with sensory neuropathy: part of a multisystem disorder? J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2007; 78 (7): 750–753.
18. Paganoni S., Macklin E.A., Lee A., et al. Diagnostic timelines and delays in diagnosing amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener. 2014; 15 (5–6): 453–456.
19. Williams J.R., Fitzhenry D., Grant L., et al. Diagnosis pathway for patients with amyotrophic lateral sclerosis: retrospective analysis of the US Medicare longitudinal claims database. BMC Neurol. 2013; 13: 160.
20. Ludolph A., Drory V., Hardiman O., et al. A revision of the El Escorial criteria. Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener. 2015; 16 (5–6): 291–292.

Difficulties in Diagnosing Amyotrophic Lateral Sclerosis

Ye.S. Ostapchuk^{1,2}, V.V. Kuznetsov¹, A.A. Vorobyov¹, S.S. Chikviladze¹

¹ The Regional Clinical Hospital № 1, Tyumen

² Tyumen State Medical University

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

A case of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in a 52-year-old man is presented. The disease debuted after a coronavirus infection and was hidden under the mask of osteochondrosis, chronic inflammatory polyneuropathy, and polymyositis. Inpatient treatment, laboratory and instrumental studies were carried out. Nevertheless, it was possible to establish a diagnosis a year and three months after the onset of the disease. The steadily progressive course of ALS led to a fatal outcome one and a half years after the onset of the clinical picture. In the presence of clearly defined diagnostic criteria, the diagnosis of ALS is significantly difficult.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, neurodegenerative disease, motor neurons



Новые возможности профилактики и терапии цереброваскулярных заболеваний

Сосудистые заболевания головного мозга остаются важнейшей медико-социальной проблемой из-за высокой распространенности и тяжелых последствий. Новым возможностям профилактики и терапии цереброваскулярных заболеваний был посвящен симпозиум, организованный в рамках Нейрофорума-2024 (Москва, 27 июня 2024 г.). Как отметила во вступительном слове модератор симпозиума, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель первого неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии» Маринэ Мовсесовна ТАНАШЯН, «предотвращение прогрессирования цереброваскулярных заболеваний и их профилактика являются одними из ключевых задач неврологии. В связи с этим важны поиск новых направлений воздействия на различные звенья патогенеза ишемических повреждений мозга и расширение представлений о механизмах действия известных лекарственных препаратов, например препарата Мексидол». Симпозиум был приурочен к 25-летию юбилею клинического использования этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол), который был синтезирован в НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН в середине 1980-х гг. Были выявлены и определены его специфические фармакологические эффекты и механизм действия. Мексидол прошел клиническую апробацию в Научном центре неврологии РАМН. В настоящее время российский препарат Мексидол, характеризующийся широким спектром фармакологических эффектов, с успехом применяется при различных неврологических, психических, сердечно-сосудистых и других заболеваниях. Профессор М.М. Танашиян презентовала книгу «Антиоксиданты. От молекулы до лечебной практики», в подготовке и редактировании которой принимала непосредственное участие как исследователь и клиницист, занимающийся проблемами цереброваскулярных заболеваний не одно десятилетие.



Д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН М.М. Танашиян



Д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН Ж.Д. Кобалава

Когнитивные нарушения при сердечной недостаточности: факторы риска, последствия и стратегии лечения

Заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева Медицинского института Российского университета дружбы народов Жанна Давидовна КОБАЛОВА акцентировала

внимание участников симпозиума на ключевых моментах, связанных с развитием когнитивных нарушений при сердечной недостаточности (СН) независимо от фенотипа. Речь прежде всего идет о высокой частоте развития когнитивных нарушений (КН) у больных СН в 25–80%. Нарушение многих когнитивных доменов негативно



отражается на приверженности лечению большинства пациентов с СН. К счастью, подобные нарушения частично обратимы. В целом данная проблема клинически недостаточно изучена: наблюдается смещение акцентов с церебральной гипоперфузии на воспаление и окислительный стресс как наиболее важный механизм развития КН. Когнитивные нарушения служат предикторами тяжелой физической дисфункции и низкого качества жизни, существенно затрудняют внедрение современного стандарта квадротерапии, поскольку ассоциированы с высоким риском нежелательных исходов на фоне фармакотерапии. В связи с этим не вызывает сомнений необходимость скрининга и мониторинга когнитивных функций, а также потребность в специфических эффективных препаратах. Особый интерес представляют результаты пилотного исследования, продемонстрировавшие способность Мексидола при добавлении к стандартной терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) достоверно улучшать когнитивный статус, качество жизни, а также благоприятно влиять на параметры окислительного стресса и воспаления. Согласно рекомендациям Американского общества по сердечной недостаточности (Heart Failure Society of America, HFSA) 2024 г.¹, для легких КН характерны минимальные проявления нарушений когнитивных функций, связанные с трудностями в повседневной де-

ятельности (в отсутствие признаков деменции). Интерес к изучению частоты КН у больных СН неуклонно растет. Так, А.М. Pastva и соавт. (2021) оценивали частоту КН, физической дисфункции и качества жизни у 198 пациентов старше 60 лет, госпитализированных с острой декомпенсацией ХСН. С помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) у 78% участников были выявлены КН. В 72% случаев имели место легкие КН (19–25 баллов по MoCA), в 28% – деменция (< 18 баллов). При этом в диагностическом заключении указывалось наличие КН лишь у 2% пациентов². Важно, что каждый эпизод декомпенсации КН существенно влияет на краткосрочные когнитивные способности пациентов. В исследовании China-PEACE 5p-HF (n = 2307) у 31,4% больных, перенесших эпизод декомпенсации СН, были обнаружены КН, в частности у 23,6% – преходящие и впервые выявленные в динамике, в 14,5% – стойкие. Показано, что КН (Mini-Cog) у пациентов с эпизодом декомпенсации СН связаны с повышенным риском смерти при повторной госпитализации³. Анализу выраженности КН у 134 пациентов старше 70 лет с декомпенсацией СН была посвящена работа Э.Р. Казахмедова (2022). По оценкам, у 43% пациентов имели место легкие КН (23–25 баллов по MoCA), у 57% – умеренные когнитивные расстройства (17–22 баллов). Установлено, что тяжесть КН напрямую корре-

лирует со сниженной фракцией выброса (ФВ) (< 50%): 17–22 баллов по MoCA имели 62% пациентов с ФВ < 50% и только 40% с ФВ ≥ 50%.

Факторами риска развития КН, обусловленных СН, считаются хроническая церебральная гипоперфузия и нарушение кровотока. При СН особое внимание следует уделять артериальной гипотензии, усугубляющей церебральную гипоперфузию. В исследовании R.F. Gottesman и соавт. (2010) продемонстрировано, что гипотония является фактором риска когнитивной дисфункции у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СНнФВ)⁴.

R. Wurm и соавт. (2024) изучали связь сывороточных маркеров нейродегенерации с тяжестью и исходом СНнФВ. Авторы сделали вывод, что нейродегенерация напрямую связана с прогрессированием СН⁵.

Особый интерес вызывают предполагаемые механизмы взаимодействия сердца и мозга при СН и точки приложения медикаментозной терапии. Многочисленные механизмы СН и КН включают гиперактивность симпатической нервной системы, снижение сердечного выброса, фибрилляцию предсердий и сердечный застой, микроэмболы, ишемию, нарушение в нейрональных белках и нейровоспаление, повышенную проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), нарушенную цереброваскулярную ауторегуля-

¹ Goyal P, Didomenico R.J., Pressler S.J., et al. Cognitive impairment in heart failure: A Heart Failure Society of America Scientific Statement. *J. Card. Fail.* 2024; 30 (3): 488–504.

² Pastva A.M., Hugenschmidt C.E., Kitzman D.W., et al. Cognition, physical function, and quality of life in older patients with acute decompensated heart failure. *J. Card. Fail.* 2021; 27 (3): 286–294.

³ Miao F, Wang B, Zhang L., et al. Distinct associations between postdischarge cognitive change patterns and 1-year outcomes in patients hospitalized for heart failure. 2023; <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2023.01.006>.

⁴ Gottesman R.F., Grega M.A., Bailey M.M., et al. Association between hypotension, low ejection fraction and cognitive performance in cardiac patients. *Behav. Neurol.* 2010; 22 (1–2): 63–71.

⁵ Wurm R., Prausmüller S., Ponleitner M., et al. Serum markers of neurodegeneration are strongly linked to heart failure severity and outcome. *JACC Heart Fail.* 2024; 12 (6): 1073–1085.

⁶ Ye S., Huynh Q., Potter E.L. Cognitive dysfunction in heart failure: pathophysiology and implications for patient management. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2022; 19 (5): 303–315.



цию и церебральную гипоперфузию. Значительную роль играют системное воспаление и окислительный стресс, в связи с чем исследователи активно изучают потенциал антиоксидантов и антигипоксантов⁶.

При выборе лекарственных средств для лечения пациентов с СН предпочтение следует отдавать препаратам с благоприятным профилем влияния на КН. В ряде исследований показано, что бета-блокаторы повышают риск развития сосудистой деменции. Что касается ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2, данные весьма противоречивы^{7,8}.

Серьезной проблемой считается полипрагмазия, особенно у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). Согласно результатам исследования DELIVER, свыше 90% пациентов с СНсФВ получают пять и более препаратов, около 30% – десять и более лекарственных средств (гиперполипрагмазия). Причем большинство препаратов при полипрагмазии и гиперполипрагмазии не являются сердечно-сосудистыми⁹.

Между полипрагмазией и сохранностью когнитивных и физических возможностей существует взаимосвязь. Полипрагмазия у лиц старше 60 лет связана с более низкими когнитивными и физическими способностями¹⁰.

Сегодня не вызывает сомнений роль окислительного стресса в патогенезе сердечно-сосудистой патологии и инсульта. Воздействие окислительного стресса на головной мозг и миокард при СН во многом схоже. Активные формы кислорода ассоциируются с выраженной электрофизиологической дисфункцией, системной митохондриальной дисфункцией, повышенным отложением бета-амилоида в стенках сосудов, цереброваскулярной дисфункцией, перегрузкой клеток кальцием, сократительной дисфункцией и разрушением ДНК.

Последние годы ученые активно изучают влияние окислительного стресса на прогрессирование СН. Подтверждена взаимосвязь между маркерами окислительного стресса и тяжестью СН, а также неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами преимущественно у лиц с СНсФВ. Это обуславливает необходимость применения нейропротекторов с антиоксидантным действием. Кроме того, назначение препаратов с мультимодальным механизмом действия исключает полипрагмазию.

Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) – препарат, характеризующийся мультимодальным антиоксидантным, антигипоксантным и нейромедиаторным действием¹¹.

В международном многоцентровом исследовании МЕМО отмечались улучшение и нормализация

когнитивных функций у пациентов ($n = 318$; возраст – 40–90 лет) с хронической ишемией головного мозга на фоне парентерального приема Мексидола 500 мг внутривенно капельно в течение 14 дней с переходом на пероральный прием Мексидола ФОРТЕ 250 по одной таблетке три раза в день в течение двух месяцев¹².

Профессор Ж.Д. Кобалава представила результаты собственного рандомизированного исследования в параллельных группах по оценке влияния Мексидола на уровень NT-proBNP, выраженность окислительного стресса, воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и ХСН II–III функционального класса (ФК) по NYHA (New York Heart Association, Нью-Йоркская ассоциация сердца) при последовательном внутривенном и пероральном введении препарата в течение 13 недель на фоне базисной терапии¹³. Показано, что длительная последовательная терапия препаратом Мексидол при добавлении к базисной терапии достоверно снижает концентрацию NT-proBNP, выраженность окислительного стресса у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и ХСН независимо от фенотипа. Препарат продемонстрировал противовоспалительный эффект, существенно снизив уровень С-реактивного

⁷ Yang M., Sun D., Wang Y., et al. Cognitive impairment in heart failure: landscape, challenges, and future directions. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 8: 831734.

⁸ Mone P., Lombardi A., Gambardella J., et al. Empagliflozin improves cognitive impairment in frail older adults with type 2 diabetes and heart failure with preserved ejection fraction. *Diabetes Care.* 2022; 45 (5): 1247–1251.

⁹ Peikert A., Goyal P., Vaduganathan M., et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction according to polypharmacy status. *JACC Heart Fail.* 2023; 11 (10): 1380–1393.

¹⁰ Rawle M.J., Cooper R., Kuh D., Richards M. Associations between polypharmacy and cognitive and physical capability: a British birth cohort study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2018; 66 (5): 916–923.

¹¹ Шулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах Мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018; 118 (12–2): 87–93.

¹² Федин А.И., Захаров В.В., Танащян М.М. и др. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование МЕМО). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021; 121 (11): 7–16.

¹³ Шулькин А.В., Казахмедов Э.Р., Галочкин С.А. и др. Эффекты Мексидола у пациентов с ХИМ и ХСН II–III функционального класса. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2020; 13 (5): 427–434.



белка и фактора некроза опухоли альфа у пациентов, получавших базисную терапию в сочетании с Мексидолом¹³.

В открытом рандомизированном исследовании оценивали влияние препарата Мексидол в составе комплексной терапии пациентов

с ХСН II–III ФК по NYHA в течение десяти недель на когнитивный статус. Согласно результатам исследования, у пациентов, получавших Мексидол в дополнение к стандартной терапии, достоверно улучшились когнитивные функции – на 21%¹⁴.

Таким образом, Мексидол при добавлении к стандартной терапии больных ХСН уменьшает проявления окислительного стресса и воспаления, достоверно улучшает когнитивный статус и показатели качества жизни.

Цереброваскулярная патология: актуальные вопросы профилактики и терапии

По словам заслуженного деятеля науки РФ, д.м.н., профессора, заведующей вторым неврологическим отделением ФГБНУ «Научный центр неврологии» Марины Юрьевны МАКСИМОВОЙ, цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) считаются важнейшей медико-социальной проблемой как в нашей стране, так и во многих экономически развитых странах мира, что обусловлено высокой долей этой патологии в структуре заболеваемости и смертности населения, а также значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности. В Российской Федерации эта доля оценивается как 350–400 новых случаев инсульта на 100 тыс. населения в год. Наиболее известными клиническими формами нарушения мозгового кровообращения на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза являются остро развившийся инсульт, часто с двигательными и речевыми нарушениями, и хроническое прогрессирующее течение, нередко с переходом в деменцию. Согласно данным международного проекта по изучению Глобального бремени инсульта (GBD), ежегодно в мире инсульт переносят 15 млн человек, из них 5 млн умирают и 5 млн остаются инвалидами. На долю ишемического инсульта (ИИ) приходится 90% всех случаев инсульта.

Исходя из современных представлений, инсульт следует рассматривать не как событие, а как процесс,

развивающийся во времени и пространстве, с эволюцией очаговой церебральной ишемии от незначительных функциональных до необратимых структурных изменений в ткани мозга. Одним из важнейших феноменов является так называемая ишемическая полутень, или пенумбра. С помощью радиоизотопных методов исследования установлено, что в области тени нейроны гибнут в течение нескольких минут, в области полутени гибель нейронов отсрочена. Концепция ишемической полутени и терапевтического окна по сути стала важнейшим вкладом фундаментальных исследований в клиническую неврологию.

Наиболее показательной в данном аспекте является работа J.L. Saver (2006), в которой с математической точностью определены изменения в ткани мозга в течение первых минут и часов с момента возникновения ишемии. Показано, что в течение часа погибает 120 млн нейронов, 830 млрд синапсов и утрачивается 714 км миелинизированных нервных волокон, мозг стареет на 3,6 года. Это позволило автору сформулировать тезис «time is brain!» («время – мозг!»), который стал своеобразным лозунгом специалистов, в том числе в области системного тромболиза. Процесс церебральной ишемии инициирует образование активных форм кислорода, что приводит к неуправляемой реакции свободно-радикального окисления липидов, истощению механизмов антиради-



Д.м.н., профессор
М.Ю. Максимова

кальной защиты и в конечном итоге к нарушению целостности клеточных мембран и гибели нейронов. Опасность окислительного стресса объясняется высокой чувствительностью и высокой интенсивностью окислительных процессов в головном мозге. В целом мозг человека, составляющий около 2% общей массы тела, утилизирует более 20% потребляемого кислорода. В реальной клинической практике возможности лечения ИИ нередко рассматриваются под углом терапевтического нигилизма, когда инсульт определяется как неизбежный финал предшествующего общего сосудистого заболевания, а порой и жизни. Существует и противоположная позиция, касающаяся полипрагмазии: больному с инсультом назначаются все доступные лекарственные препараты без учета особенностей течения заболевания. Основные принципы лечения инсульта включают догоспитальный, госпитальный и амбулаторный этапы, предусматривающие быстрое распознавание признаков

¹⁴ Толкачева В.В., Карапетян Л.В., Хуцишвили Н.И. и др. Влияние Мексидола на улучшение когнитивного статуса и параметров качества жизни в составе комплексной терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2023; 16 (4): 362–373.



начала инсульта, его симптомов и предельно раннюю госпитализацию пациента в специализированное неврологическое отделение с блоком интенсивной терапии, где возможно проведение комплекса диагностических мероприятий и патогенетически обоснованного лечения, в том числе хирургического, реабилитации и вторичной профилактики инсульта.

К первостепенным принципам лечения ИИ относятся неотложная госпитализация, назначение ацетилсалициловой кислоты в первые 48 часов с момента ИИ, проведение системного тромболитика в первые 4,5 часа, механической тромбэктомии в течение первых 6–16 часов ИИ при окклюзии внутренней сонной артерии или проксимального отдела средней мозговой артерии, декомпрессивной гемикраниэктомии для лечения отека мозга при окклюзии средней мозговой артерии в течение первых 48 часов ИИ.

Двумя стратегическими направлениями специфической терапии ИИ являются реперфузия – улучшение кровоснабжения в области ишемии за счет восстановления мозгового кровотока и нейропротекция – предотвращение распространения некроза нейронов и других элементов ткани мозга. В условиях реальной практики решение задач реперфузии и нейропротекции осуществляется параллельно. Однако если реперфузия имеет определенные временные ограничения и зависит от конкретного временного интервала, то нейропротекция подобных ограничений не имеет.

Одним из важных для клинической практики нейропротективных препаратов является Мексидол с мультимодальным механизмом действия. Мексидол повышает содержание и активность ключевых ферментов эндогенной и антиоксидантной системы, прерывает патологическую цепную реакцию образования свободных радикалов, улучшает энергетический обмен, ингибирует перекисное окисление липидов, уменьшает вязкость мембран клеток и повышает их эластичность.

Специалисты Научного центра неврологии оценивали клиническую эффективность длительной непрерывной терапии Мексидолом. В начале лечения пациенты с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения получали Мексидол 500 мг/сут внутривенно капельно в течение десяти дней с последующим переходом на таблетированную форму в дозе 125 мг три раза в сутки в течение восьми недель. Показано, что терапия Мексидолом улучшает самочувствие пациентов, снижает утомляемость, уровни депрессии, эмоциональной лабильности, кохлеовестибулярных расстройств.

При исследовании динамики когнитивных потенциалов P300 на фоне применения Мексидола выявлены уменьшение латентного периода P300 и улучшение параметров амплитуды пика P300. Данные нейропсихологического и нейрофизиологического исследований свидетельствовали о положительном влиянии Мексидола на когнитивные функции больных ИИ.

Биохимической основой действия Мексидола служит его антиоксидантная активность. При исследовании маркеров перекисного окисления липидов в крови у пациентов с ИИ установлено, что на фоне лечения Мексидолом достоверно снижается уровень гидроперексидов и повышается устойчивость липопротеиновых структур к окислению.

Мексидол 500 мг/сут, вводимый внутривенно капельно в течение 21 дня в остром периоде ИИ, положительно влияет на восстановление перфузии, прежде всего в средне-лобном сегменте головного мозга. Кроме того, на 21-й день терапии Мексидолом у части пациентов отмечаются стабилизация области ишемии и уменьшение объема инфаркта мозга.

Результаты исследований позволили сделать следующие выводы:

- Мексидол положительно влияет на клинические проявления при

ИИ, способствуя улучшению общего состояния, уменьшению выраженности астено-невротического синдрома и кохлеовестибулярных нарушений, а также улучшению когнитивных функций;

- одной из важнейших основ терапевтического действия Мексидола является его антиоксидантная активность: препарат существенно уменьшает окислительное повреждение липопротеиновых структур, восстанавливает активность эндогенной антиоксидантной системы;
- применение Мексидола у пациентов с ИИ способствует повышению мозговой перфузии в областях ее снижения;
- в остром периоде ИИ Мексидол способен предупреждать увеличение области ишемии мозга, а в ряде случаев – уменьшать ее.

В настоящее время Мексидол входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2024 г. (распоряжение Правительства РФ от 16 апреля 2024 г. № 2406-р), стандарт скорой медицинской помощи при остром нарушении мозгового кровообращения, стандарт специализированной медицинской помощи больным с инфарктом мозга (ишемическим инсультом). Кроме того, в 2021 г. Мексидол был включен в клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками с самым высоким уровнем убедительности рекомендаций среди нейропротекторов (А) и уровнем достоверности доказательства 2.

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах ЭПИКА изучали эффективность и безопасность длительной последовательной терапии Мексидолом у пациентов в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ИИ¹⁵. Пациенты первой группы на фоне



базовой терапии получали терапию Мексидолом 500 мг/сут внутривенно капельно в течение десяти дней с последующим приемом по одной таблетке (125 мг) три раза в сутки в течение восьми недель, пациенты второй группы – плацебо.

На момент окончания лечения в группе Мексидола по сравнению с группой плацебо был выше уровень жизнедеятельности по модифицированной шкале Рэнкина, лучше неврологический статус при тестировании по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), ниже уровень депрессии (по шкале Бека), выше качество жизни (по опроснику EQ-5D).

В ряде исследований продемонстрирована эффективность Мексидола в восстановительном периоде после инсульта.

Так, включение Мексидола в схему лечения инсульта способствовало повышению уровня бытовой адаптации у подавляющего большинства пациентов и обеспечению самостоятельности у 95% пациентов при проведении гигиенических мероприятий, у 91% – при приеме пищи, у 86% – при одевании. Продemonстрирована эффективность Мексидола в устранении синдромов неглекта и «отталкивания» у пациентов после инсульта¹⁵. Как известно, синдромы неглекта и «отталкивания» в значительной степени снижают эффективность реабилитации и ухудшают реабилитационный прогноз больных. В данном исследовании Мексидол в 1,7 раза снизил частоту синдрома неглекта ($p < 0,001$), особенно такие его проявления, как геминевнимание, угасание и анозогно-

зия, и в 1,3 раза – частоту синдрома «отталкивания» ($p < 0,05$), улучшив состояние устойчивости¹⁶.

В 2024 г. были опубликованы результаты когортного одноцентрового рандомизированного исследования модулирующего эффекта препарата Мексидол в реабилитации пациентов, перенесших острую церебральную недостаточность (ОЦН) вследствие острого нарушения мозгового кровообращения или черепно-мозговой травмы¹⁷. Больные получали Мексидол 500 мг/сут внутривенно капельно в течение десяти дней с последующим переходом на пероральный прием в дозе 250 мг три раза в сутки в течение восьми недель.

Применение Мексидола ассоциировалось со стабилизацией психоэмоционального фона у пациентов в раннем восстановительном периоде ОЦН, что повышало их мотивационную вовлеченность в реабилитационный процесс. При использовании Мексидола также отмечалось более значимое повышение уровня мобильности пациентов к моменту окончания терапии.

Пациентам проводилось исследование перфузионно-метаболического статуса в момент выполнения пробы Шульте, отражающего состояние толерантности к когнитивным нагрузкам. С помощью транскраниальной доплерографии оценивали адаптационные возможности сосудистой системы головного мозга, позволяющие получить информацию о состоянии ауторегуляции мозгового кровотока. Увеличение линейной скорости кровотока при введении Мексидола доказывает его позитивное влияние на усиление

и нормализацию мозгового кровообращения.

Результаты исследования подтвердили благоприятный профиль безопасности Мексидола: в ходе исследования не зарегистрировано нежелательных явлений.

Таким образом, включение Мексидола в базовую реабилитационную программу пациентов, перенесших ОЦН, способствует снижению симптомов тревоги и депрессии, улучшает показатели активности и мобильности пациента. Мексидол оказывает модулирующий эффект в отношении ускорения восстановления толерантности к когнитивным нагрузкам, улучшает результаты двигательной реабилитации в раннем восстановительном периоде у пациентов, перенесших ОЦН¹⁷.

Клиническая эффективность, безопасность и хорошая переносимость Мексидола обуславливают его назначение пациентам с ИИ в остром и восстановительном периодах.

Поскольку лучший клинический эффект Мексидол продемонстрировал при длительном непрерывном использовании, рекомендуется последовательная схема его применения: 10 мл/сут (500 мг/сут) внутривенно в течение 10–14 дней с переходом на таблетированную форму 250 мг три раза в сутки в течение двух месяцев.

В заключение профессор М.Ю. Максимова отметила, что ранняя диагностика нарушений мозгового кровообращения, их профилактика и лечение направлены на предотвращение профессиональной, бытовой и социальной дезадаптации пациентов с ИИ.

¹⁵ Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности Мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117 (3–2): 55–65.

¹⁶ Ковальчук В.В. Влияние Мексидола на неврологический дефицит, социально-бытовую адаптацию и синдромы неглекта и «отталкивания» у пациентов после инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 12 (2): 52–57.

¹⁷ Белкин А.А., Белкин В.А., Васильченко И.Е., Пинчук Е.А. Результаты когортного одноцентрового рандомизированного исследования модулирующего эффекта препарата Мексидол в реабилитации пациентов, перенесших острую церебральную недостаточность. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024; 124 (4): 108–117.



Д.м.н. К.В. Антонова

По данным, представленным Ксенией Валентиновной АНТОНОВОЙ, д.м.н., врачом-эндокринологом, ведущим научным сотрудником научно-консультативного отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», среди десяти лидирующих факторов риска инсульта в мире высокий индекс массы тела (ИМТ) занимает третье место (24%) после высокого систолического артериального давления (56%) и неправильного питания (31%). По оценкам, именно высокий ИМТ – самый быстро растущий фактор риска инсульта в период с 1990 по 2019 г.¹⁸ Избыточный вес и ожирение связаны с высокой частотой инсульта как у мужчин, так у женщин¹⁹. Безусловно, артериальная гипертензия остается основным модифицируемым фактором риска инсульта. Существенный вклад в его развитие

Цереброметаболические расстройства

вносят также гиперальдостеронизм, повышающий риск инсульта в 2,5 раза, и гиперкортицизм. С высоким риском ИИ и транзиторной ишемической атаки связан предиабет. В исследовании Y. Pan и соавт. (2019) риск ИИ и его неблагоприятного функционального исхода у лиц с предиабетом был выше, чем у лиц с нормогликемией²⁰. Несомненным фактором риска инсульта является сахарный диабет (СД)²¹. По оценкам, повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1% ассоциируется с увеличением риска ишемического инсульта на 24%. Клинические исследования показали, что стойкая или транзиторная гипергликемия имеет место у 40–66% пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. Повышение уровня глюкозы в первые часы тромболитической терапии на каждые 0,55 ммоль/л увеличивает вероятность геморрагической трансформации ишемии. Даже у лиц без СД в анамнезе гипергликемия повышает риск смерти^{22–25}. Между тем интенсификация гликемического контроля в целях улучшения исходов инсульта у пациентов в отделениях интенсивной терапии чревата повышением риска развития гипогликемии. Гипогликемия и СД усугубляют проявления церебральной ишемии с вовлечением многих механизмов, включая окислительный стресс, нару-

шение функции лейкоцитов, аномальный ангиогенез, повышение проницаемости ГЭБ, воспалительные реакции. Нейровоспалительные процессы утяжеляют повреждение головного мозга после церебральной ишемии в условиях гипер- и гипогликемии²⁶.

Установлена нелинейная связь между уровнем глюкозы плазмы натощак (ГПН) и риском развития когнитивных расстройств. При уровне ГПН выше 7,75 ммоль/л риск когнитивных нарушений увеличивается более чем на 20%²⁷.

Гипергликемия сопровождается повышением интерстициальной концентрации глюкозы, инсулинорезистентностью, окислительным стрессом, воспалением, митохондриальной дисфункцией, повышением содержания конечных продуктов гликирования. Повышенная воспалительная активность микроглии и астроцитов усиливает местное воспаление. Диабетическая микроангиопатия (разрушение ГЭБ) способствует поступлению периферических молекул в паренхиму гиппокампа, включая некоторые провоспалительные цитокины и конечные продукты гликирования. В нейронах подобные изменения приводят к снижению экспрессии ГЛЮТ4 и ГЛЮТ3, уменьшению транслокации ГЛЮТ4. Это сопровождается снижением клеточной

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

¹⁹ Yamamoto R., Tomi R., Shinzawa M., et al. Associations of skipping breakfast, lunch, and dinner with weight gain and overweight/obesity in university students: a retrospective cohort study. *Nutrients*. 2021; 13 (1): 271.

²⁰ Pan Y., Chen W., Wang Y. Prediabetes and outcome of ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2019; 28 (3): 683–692.

²¹ Mosenson O., Cheng A.Y., Rabinstein A.A., Sacco S. Diabetes and stroke: what are the connections? *J. Stroke*. 2023; 25 (1): 26–38.

²² Allport L.E., Baird T.A., Davis S.M. Hyperglycaemia and the ischaemic brain: continuous glucose monitoring and implications for therapy. *Curr. Diabetes Rev.* 2008; 4 (3): 245–257.

²³ Lau L.H., Lew J., Borschmann K., et al. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: a meta-analysis and literature review. *J. Diabetes Investig.* 2019; 10 (3): 780–792.

²⁴ Southerland A.M., Mayer S.A., Chiota-McCollum N.A., et al. Glucose control and risk of symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolysis for acute ischemic stroke: a SHINE trial analysis. *Neurology*. 2024; 102 (9): e209323.

²⁵ Hyvärinen M., Qiao Q., Tuomilehto J., et al. Hyperglycemia and stroke mortality: comparison between fasting and 2-h glucose criteria. *Diabetes Care*. 2009; 32 (2): 348–354.

²⁶ Shukla V., Shakya A.K., Perez-Pinzon M.A., Dave K.R. Cerebral ischemic damage in diabetes: an inflammatory perspective. *J. Neuroinflammation*. 2017; 14 (1): 21.

²⁷ Xue M., Xu W., Ou Y.N., et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res. Rev.* 2019; 55: 100944.

МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат



МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250 БЕРЕЖНАЯ РЕСТАВРАЦИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

Оригинальный (референтный) препарат¹

Мультимодальность клинических эффектов²⁻³:

- Ноотропное, антиамнестическое действие (улучшение памяти и внимания)
- Противотревожное действие
- Вегетостабилизирующее действие

Препарат выбора среди неврологов и терапевтов⁴

Высокая эффективность у пациентов с ЦВЗ*, доказанная в РКИ⁶⁻⁷**

Высокий профиль безопасности, доказанный в РКИ⁶⁻⁷**

Присутствие в Клинических рекомендациях и Стандартах оказания медицинской помощи пациентам с ЦВЗ*⁸

Мексидол®. Опыт клинического применения более 25 лет*⁵

*ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания **РКИ – рандомизированные клинические исследования

¹Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010, письмо №7375 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 08.05.2018, письмо №8795 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 30.05.2018, письмо №7358 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 07.04.2020. ²Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг ЛП №(000066)-(PI-RU)-030620; Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол® раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл ЛП №(000107)-(PI-RU)-291220; Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг ЛП №(000086)-(PI-RU)-301020. ³Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии. 2012;12:86-90. ⁴Ipsos, PIndex «Мониторинг назначений ЛП», 2 кв. 2020, назначения неврологов и терапевтов/ВОПов препаратов группы нейрорепротекторов. ⁵Приказ МЗ РФ «О разрешении медицинского применения» N432 от 31.12.1996. ⁶Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительных периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии. 2017;3(2):55-65. ⁷Федин А.И., Захаров В.В., Танащян М.М., Чуканова Е.И., Маджидова Е.Н., Щепанкевич Л.А., Остроумова О.Д. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование MEMO). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(11):7-16. ⁸Министерство здравоохранения Российской Федерации: <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121117>. <https://cr.minzdrav.gov.ru/> и <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/stranitsa-983/2-standarty-spetsializirovannoy-meditsinskoj-pomoschi> на дату обращения 24.04.2024.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.
ООО «ВекторФарм», 109544, Москва, Бульвар Энтузиастов, д. 2, этаж 16, комната 31, тел: +7 (495) 626-47-50.
Реклама

ООО «ВЕКТОРФАРМ»
дистрибьютор лекарственных препаратов
ООО «НПК «ФАРМАСОФТ»
ФАРМАСОФТ



продукции и метаболизма глюкозы. Нейрональная цитогликопения запускает клеточные изменения, которые приводят к нейродегенерации и КН²⁸. Инсулиновый рецептор является ключевым белком, отвечающим за долготелетие стволовых клеток головного мозга. Эффекты инсулина включают активацию сигнальных путей и регуляцию связывания ацетилхолина с его рецепторами, модуляцию гнозиса, нейротрансмиссии и нейрогенеза²⁹.

Связь ИМТ с риском КН и деменции в популяции лиц среднего и пожилого возраста различна. Показано, что в группе пациентов в возрасте 45–65 лет как недостаточная, так и избыточная масса тела повышает риск КН и деменции. В то же время в группе пациентов старше 65 лет негативное влияние оказывает только недостаточная масса тела³⁰.

Согласно метаанализу 11 рандомизированных клинических исследований, у больных СД 2-го типа интенсификация мер гликемического контроля связана со снижением риска нефатального инфаркта миокарда и некоторых микрососудистых исходов³¹. Но интенсификация антигипергликемической терапии в остром периоде инсульта не приводит к значимому улучшению прогноза.

Безусловно, метаболический синдром неблагоприятно влияет на развитие ЦВЗ. На фоне метаболических расстройств увеличивается риск нарушений мозгового кровообращения, в том числе клинической манифестации асимптомного стеноза, происходят ускорение атеросклеротического поражения церебральных сосудов, нарастание протромбогенного состо-

яния крови и сосудистой стенки. Плохой гликемический контроль связан с менее благоприятным исходом инсульта. Традиционная терапия не позволяет решить проблему инсульта, поэтому профилактика инсульта и КН требует инновационного подхода³².

Особый интерес в данном аспекте представляют результаты исследования ЭПИКА по оценке эффективности Мексидола в остром и раннем восстановительном периодах полусферного ИИ в субпопуляции пациентов с СД. Применение Мексидола способствовало более выраженной положительной динамике разрешения неврологической симптоматики: на момент окончания терапии неврологический дефицит был достоверно ниже ($p = 0,083$) у пациентов с СД в группе Мексидола по сравнению с группой плацебо при тестировании по шкале NIHSS. В группе Мексидола по сравнению с группой плацебо отмечалось статистически более выраженное уменьшение средних значений при оценке по модифицированной шкале Рэнкина и когнитивно-аффективной субшкалы шкалы депрессии Бека¹⁷. Полученные результаты обусловлены антиоксидантным и антигипоксикантным эффектами Мексидола. Докладчик подчеркнула, что длительное применение Мексидола благоприятно воздействует на показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и липидного спектра у пациентов, перенесших ИИ на фоне СД 2-го типа, что важно в плане вторичной профилактики³³.

Терапия препаратом Мексидол у пациентов с ЦВЗ на фоне метаболического синдрома и СД 2-го типа

способствует регрессу вестибулярно-мозжечковых и астено-эмоциональных проявлений, утомляемости, нарушений сна и памяти. Кроме того, такое лечение ассоциируется с четким положительным эффектом в отношении основных биохимических проявлений метаболического синдрома: инсулинорезистентности, нарушений углеводного и липидного обмена. Отмечается тенденция к улучшению углеводного обмена у 66% пациентов. Таким образом, использование препарата Мексидол у больных ЦВЗ на фоне метаболического синдрома и СД 2-го типа не только приводит к улучшению их клинического состояния, но и способствует нормализации углеводного обмена без увеличения дозы сахароснижающих препаратов³⁴.

Мультимодальный механизм действия Мексидола обусловлен его антиоксидантным, антигипоксикантным и мембраностабилизирующим эффектами, благодаря которым осуществляются коррекция эндотелиальной дисфункции, повышение чувствительности к инсулину, положительное влияние на показатели тромбоцитарного гемостаза, а также на проапоптотические маркеры в отсутствие негативного влияния на функцию почек. Не случайно среди мер первичной и вторичной профилактики, связанных с метаболическими рисками, наряду с модификацией образа жизни, поддержанием целевых значений гликемического контроля, артериального давления и липидов, инновационной терапией СД предусмотрена мультимодальная терапия сосудистых церебральных расстройств. *

²⁸ Yonamine C.Y., Michalani M.L.E., Moreira R.J., Machado U.F. Glucose transport and utilization in the hippocampus: from neurophysiology to diabetes-related development of dementia. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (22): 16480.

²⁹ Chidambaram S., Velloso F.J., Rothbard D.E., et al. Subventricular zone adult mouse neural stem cells require insulin receptor for self-renewal. *Stem. Cell Reports.* 2022; 17 (6): 1411–1427.

³⁰ Qu Y., Hu H.Y., Ou Y.N., et al. Association of body mass index with risk of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020; 115: 189–198.

³¹ Kunutsor S.K., Balasubramanian V.G., Zaccardi F., et al. Glycaemic control and macrovascular and microvascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of trials investigating intensive glucose-lowering strategies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2024; 26 (6): 2069–2081.

³² Танащян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В., Шабалина А.А. Решенные и нерешенные вопросы цереброваскулярной патологии при сахарном диабете. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021; 15 (8): 5–14.

³³ Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А., Чипова Д.Т. Оптимизация липидснижающей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016; 2: 42–45.

³⁴ Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012; 112 (11): 21–26.



Министерство здравоохранения РФ
Федеральное медико-биологическое агентство
Союз реабилитологов России



Российский конгресс с международным участием

ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

16–17 декабря 2024 г.

Место проведения:

г. Москва, пл. Европы, д. 2, гостиница «Славянская»

Подробная информация на сайте:
frmcongress.ru

Информационная поддержка:



Технический организатор:
ООО «МЦРК»



РУДН



24 СЕНТЯБРЯ 2024

III ВСЕРОССИЙСКАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«ПЕРЕКРЕСТОК: НЕЙРОПСИХИАТРИЯ И ВНУТРЕННЯЯ МЕДИЦИНА»

Подано в НМО
Очно с онлайн-трансляцией



г. Москва, Русаковская улица, 24,
ОТЕЛЬ HOLIDAY INN MOSCOW SOKOLNIKI, ЗАЛ НЕГЛИНКА-ПОКРОВКА

www.mediamedpuzzle.ru





Глубокоуважаемые коллеги!
Приглашаем вас принять участие в работе
Всероссийского конгресса с международным участием
«ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЙ МОЗГ.
МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ПРОБЛЕМЕ»,

который состоится **28–29 ноября 2024 года в Санкт-Петербурге.**

*Конгресс посвящен памяти заслуженного деятеля науки РФ,
профессора Сергея Александровича Громова — к 95-летию со дня рождения.*

Место проведения: отель «Введенский» (Санкт-Петербург, Большой проспект П.С., д. 37).

На мероприятии планируется обсуждение актуальных проблем диагностики, лечения и профилактики заболеваний и повреждений нервной системы с эпилептическим синдромом различных аспектов фокальной и генерализованной эпилепсии, с междисциплинарным подходом. Будут обсуждены медико-генетические аспекты эпилепсии, нейропсихиатрии, нейрореабилитации, а также нейрохирургические и нейрофизиологические аспекты проблемы пароксизмального мозга. На конгрессе будут представлены доклады из Белоруссии, Узбекистана, Киргизии, других стран СНГ и дальнего зарубежья. Программа конгресса включает пленарные заседания, симпозиумы и постерные сессии.

Организаторы

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
- Российская академия наук
- ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им В. М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург
- ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Целевая аудитория В работе конгресса примут участие специалисты в области психиатрии, психологии, неврологии, нейрохирургии, анестезиологии и реаниматологии, философии сознания, нейролингвистики, нейрофизиологии, физической и реабилитационной медицины.

Ожидаемое количество участников и слушателей — 300–400 человек.

Тематика конгресса

В программе конгресса планируется проведение пленарных заседаний и постерной сессии (электронный), а также симпозиумов по следующим направлениям:

- эпилепсия и другие пароксизмальные состояния
- нейрогенетика в эпилепсии
- цереброваскулярная патология (с эпилептическим синдромом)
- нейроонкология (опухоль-ассоциированная эпилепсия, эпилептический синдром в дебюте заболевания)
- аутоиммунные и демиелинизирующие заболевания нервной системы (с эпилептическим синдромом)
- нейротравма и эпилепсия травматической этиологии
- актуальные вопросы диагностики и лечения эпилепсии у детей
- функциональная и реконструктивная нейрохирургия в эпилепсии
- нейроанестезиология и нейрореанимация при хирургическом и консервативном лечении эпилепсии
- нейрореабилитация после хирургического и консервативного лечения эпилепсии
- нейрофизиологические аспекты эпилепсии и других пароксизмальных состояний
- нейровизуализация при эпилепсии и других пароксизмальных состояниях
- психические заболевания и психосоматические расстройства
- профилактика и реабилитация в сфере психического здоровья
- вопросы нейропсихиатрии при эпилепсии и других пароксизмальных состояниях.

Планируется участие ведущих отечественных и зарубежных специалистов и экспертов в области нейронаук, руководителей системы здравоохранения России, Санкт-Петербурга, Москвы, регионов России, а также дальнего зарубежья.

Подробная информация о формах и условиях участия в работе конгресса на сайте www.scaf-spb.ru.

Технический комитет конгресса ООО «Семинары, Конференции и Форумы»

телефоны: +7-812-943-36-62; +7-812-339-89-70;

e-mail: conference@scaf-spb.ru; сайт: www.scaf-spb.ru

VIII Всероссийская научно-практическая конференция



АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ И УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ

РАСФД
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

25-26 октября 2024 г.
Иваново



Реклама



**СМЕШАННЫЙ
ФОРМАТ**

fdiagnostic.confreg.org





XVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

МЕДИЦИНА И КАЧЕСТВО

5–6 декабря 2024

Гибридный формат

«Рэдиссон Славянская», гостиница и деловой центр (г. Москва, Площадь Европы, д. 2)



Подробная информация и регистрация на сайте mk.mediexpo.ru

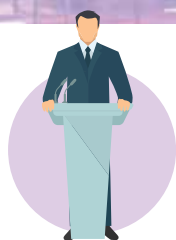
XVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием – «Медицина и качество – 2024» – главное итоговое мероприятие в системе здравоохранения России. Принять участие в конференции можно в двух форматах: очно или онлайн



Пленарное заседание с участием первых лиц системы здравоохранения



Секционные заседания, стратегические сессии, круглые столы, мастер-классы



Подведение итогов премии «За качество и безопасность медицинской деятельности»



Специализированная выставка медицинских изделий, оборудования, информационных продуктов



Заявка по XVII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицина и качество – 2024» будет представлена в Комиссию по оценке соответствия учебных мероприятий и материалов для непрерывного медицинского образования

По вопросам участия в программе конференции: ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора: +7 (495) 980-29-35, info@nqi-russia.ru, nqi-russia.ru





Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



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

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

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



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

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>