

# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

# ТЕРАПИЯ

№ **22** ТОМ 17  
**2021**



## НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ № 3

Особенности патогенетической терапии и реабилитации пациентов с COVID-19 и неврологическими заболеваниями

10

Возможности препарата Акатинол Мемантин при когнитивных нарушениях различной степени тяжести

26

Женские хронические болевые синдромы: психосоматический подход

46



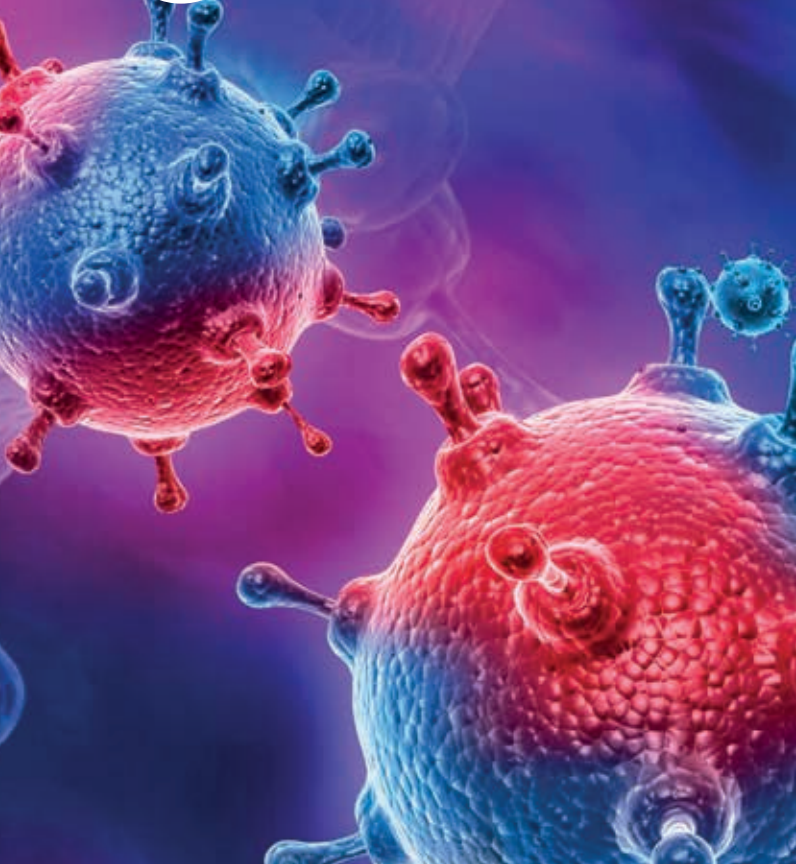
[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски  
и архив журнала



**АССОЦИАЦИЯ  
ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ**

119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1



## Контакты

Руководитель научной программы

**Ольга Васильевна Шамшева**

+7 (916) 516-22-57,  
+7 (495) 959-88-01 (доб. 2118)  
[ch-infection@mail.ru](mailto:ch-infection@mail.ru)

Регистрация участников и подача тезисов

**Николай Скибин**

+7 (495) 721-88-66 (доб. 111)  
+7 (929) 646-51-66  
[reg@mediexpo.ru](mailto:reg@mediexpo.ru)

Спонсорское участие

**Светлана Ранская**

+7 (495) 721-88-66 (доб. 108)  
+7 (926) 610-23-74  
[svetlana@mediexpo.ru](mailto:svetlana@mediexpo.ru)

Бронирование гостиниц, заказ авиа и ж/д  
билетов, экскурсии

**Елена Лазарева**

+7 (495) 721-88-66 (доб. 119)  
+7 (926) 095-29-02  
[hotel@mediexpo.ru](mailto:hotel@mediexpo.ru)

Аккредитация СМИ

**Ольга Еремеева**

+7 (495) 721-88-66 (доб. 125)  
+7 (926) 611-23-59  
[pr@mediexpo.ru](mailto:pr@mediexpo.ru)

# XX

## Юбилейный конгресс детских инфекционистов России

«Актуальные вопросы  
инфекционной патологии  
и вакцинопрофилактики»

### 16–17 декабря 2021

#### МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Рэдиссон Славянская гостиница и деловой центр  
(Москва, площадь Европы, 2)

#### ОРГАНИЗАТОРЫ

- › Министерство здравоохранения Российской Федерации
- › Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- › Департамент здравоохранения города Москвы
- › НП «Национальная медицинская палата»
- › ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
- › ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург
- › ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
- › ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
- › ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
- › Медицинский факультет ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
- › ФБУН «МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора
- › ГУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Российской академии медицинских наук
- › ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России
- › ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России
- › Союз педиатров России
- › Ассоциация педиатров-инфекционистов

#### ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Председатель конгресса

**Василий Федорович Учайкин,**  
президент Ассоциации педиатров-инфекционистов,  
академик РАН

Ответственный секретарь конгресса

**Ольга Васильевна Шамшева,**  
заведующая кафедрой инфекционных болезней  
у детей ПФ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России, д.м.н., профессор, генеральный  
директор Ассоциации педиатров-инфекционистов

 **МЕДИ Экспо**

Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»  
[mediexpo.ru](http://mediexpo.ru) | +7 (495) 721-88-66 | [expo@mediexpo.ru](mailto:expo@mediexpo.ru)



Эффективная фармакотерапия. 2021.  
Том 17. № 22.  
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 направления**  
**«Неврология и психиатрия»**  
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н.

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

Effective Pharmacotherapy. 2021.  
Volume 17. Issue 22.  
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**  
**‘Neurology and Psychiatry’**  
V.V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD

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

Редакционная коллегия

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

Editorial Board

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

## Редакционная коллегия

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

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

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

### Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,  
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,  
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,  
Д.С. ФОМИНА

### Гастроэнтерология

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

### Дерматовенерология и дерматокосметология

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

### Кардиология и ангиология

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

### Неврология и психиатрия

#### Неврология

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

#### Психиатрия

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

## Editorial Board

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

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

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

### Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,  
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,  
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,  
D.S. FOMINA

### Gastroenterology

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

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

### Cardiology and Angiology

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

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

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

#### Psychiatry

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

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

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

### **Офтальмология**

О.А. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

### **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, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,  
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,  
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

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

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

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

**Фотосъемка** Е. ДЕЙКУН

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

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

### **Ophthalmology**

O.A. KISELYOVA, M.A. FROLOV

### **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, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,  
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,  
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

## Editorial Staff

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

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

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

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, N. NIKASHIN

**Photography** Ye. DEYKUN

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

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

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

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

# Содержание

## Клинические исследования

- Л.В. САНТИКОВА, Д.Т. ЧИПОВА, А.Ч. ЖЕМУХОВ,  
Л.Б. ТЛАПШОКОВА  
Ранние и отдаленные исходы ишемического инсульта  
у пациентов с инсульт-ассоциированной пневмонией 6

## Клиническая практика

- В.В. КОВАЛЬЧУК, М.С. ДРОЗДОВА  
Взгляд специалистов из красной зоны на особенности  
патогенетической терапии и реабилитации пациентов  
с COVID-19 и неврологическими заболеваниями 10

## Медицинский форум

- Диабетическая полиневропатия и деменция в практике  
врача-невролога 18
- Аcatiнол Мемантин в современных схемах терапии  
деменции и когнитивного дефицита 26
- Интердисциплинарный подход к коморбидности  
психических расстройств на пути  
к интегративному лечению 34
- Современные технологии в психиатрии:  
первые результаты, проблемы и перспективы 42
- Как понять женщину?  
Взаимовлияние психологических, соматических  
и сексуальных аспектов на здоровье  
и эмоциональное благополучие 46

# Contents

## Clinical Studies

- L.V. SANTIKOVA, D.T. CHIPOVA, A.Ch. ZHEMUKHOV,  
L.B. TLAPSHOKOVA  
Early and Long-Term Outcomes of Ischemic Stroke  
in Patients with Stroke-Associated Pneumonia

## Clinical Practice

- V.V. KOVALCHUK, M.S. DROZDOVA  
The Red Zone Specialists' Viewpoint on the Features  
of Pathogenetic Therapy and Rehabilitation of Patients  
with COVID-19 and Neurological Diseases

## Medical Forum

- Diabetic Polyneuropathy and Dementia in the Practice  
of a Neurologist
- Acatinol Memantine in Modern Treatment Regimens  
for Dementia and Cognitive Deficits
- The Interdisciplinary Approach to the Comorbidity  
of Mental Disorders on the Way  
to Integrative Treatment
- Modern Technologies in Psychiatry:  
First Results, Problems and Prospects
- How to Understand a Woman?  
The Mutual Influence of Psychological,  
Somatic and Sexual Aspects on Health  
and Emotional Well-Being

# DISCOVERYMED

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2021 ГОД

## Второе полугодие

7 сентября

II Научно-практическая конференция  
**«Междисциплинарные аспекты инфекционных  
болезней у детей: острые кишечные инфекции»**

21 сентября

XV Научно-практическая конференция  
**«Грипп и другие воздушно-капельные инфекции»**

7–8 октября

XIX Научно-практическая конференция  
**«Современные проблемы педиатрии»**

19 октября

XIII Научно-практическая конференция  
**«Актуальные вопросы внутренних болезней  
(кардиология, пульмонология, гастроэнтерология,  
эндокринология и др.) по материалам  
международных конгрессов 2021 года»**

10 ноября

IV Международная научно-практическая конференция  
в рамках съезда Евразийской ассоциации неврологов  
**«Хронические патологические состояния в неврологии:  
реалии, перспективы и юридические аспекты»**

19 ноября

V Научно-практическая конференция  
**«Современная гериатрия: проблемы и решения»**

1 декабря

XVI Междисциплинарная научно-практическая конференция  
**«Актуальные вопросы урологии и гинекологии»  
с симпозиумом «Проблемные вопросы бесплодного брака»**

Реклама

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИЙ ПРОХОДЯТ ТЕМАТИЧЕСКИЕ ВЫСТАВКИ

+7(952) 219-72-75

EXPO@DISCOVERYMED.RU

WWW.DISCOVERYMED.RU



<sup>1</sup> Кабардино-Балкарский  
государственный  
университет  
им. Х.М. Бербекова

<sup>2</sup> Городская  
клиническая  
больница № 1,  
Нальчик

# Ранние и отдаленные исходы ишемического инсульта у пациентов с инсульт-ассоциированной пневмонией

Л.В. Сантикова<sup>1</sup>, Д.Т. Чипова, к.м.н.<sup>2</sup>, А.Ч. Жемухов<sup>1</sup>,  
Л.Б. Тлапшокова, д.м.н., проф.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Динара Туземовна Чипова, dinara.chipova@mail.ru

Для цитирования: Сантикова Л.В., Чипова Д.Т., Жемухов А.Ч., Тлапшокова Л.Б. Ранние и отдаленные исходы ишемического инсульта у пациентов с инсульт-ассоциированной пневмонией // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 22. С. 6–9.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-22-6-9

**Цель исследования** – изучить влияние инсульт-ассоциированной пневмонии на ранние и отдаленные исходы ишемического инсульта.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 95 пациентов с ишемическим инсультом. Их разделили на две группы: первая ( $n = 41$ ) – с развившейся инсульт-ассоциированной пневмонией, вторая ( $n = 54$ ) – без инфекционных осложнений.

В данной когорте больных выраженность неврологического дефицита (по NIHSS, индексу Бартела), состояние когнитивных функций (по MMSE и MoCA), клеточный состав периферической крови оценивали в 1-е и 9–11-е сутки ишемического инсульта, далее через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара.

**Результаты.** С риском развития инсульт-ассоциированной пневмонии связано увеличение соотношения «нейтрофилы/моноциты».

На момент выписки из стационара в группе инсульт-ассоциированной пневмонии отмечались более высокий уровень госпитальной летальности, более тяжелый неврологический дефицит и когнитивные нарушения. По прошествии шести месяцев в отношении выраженности неврологических и когнитивных нарушений достоверных различий между группами не выявлено.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, атеротромботический инсульт, кардиоэмболический инсульт, инсульт-ассоциированная пневмония, прогноз

**И**нсульт – одна из наиболее частых причин летального исхода и стойкой нетрудоспособности. Острые нарушения мозгового кровообращения занимают пятое место по показателю «суммарное бремя болезней» (Disability-Adjusted Life Year – DALY) [1].

Ишемический инсульт (ИИ) встречается в четыре – семь раз чаще, чем геморрагический [2].

Основными причинами летального исхода при ИИ являются отек и дислокация головного мозга при обширном очаге поражения, тромбоемболия легочной артерии, острый коронарный синдром и инфекционные осложнения [3].

При остром ИИ чаще инфицируются нижние отделы дыхательных и мочевыводящих путей [4, 5].

Тяжелым осложнением ИИ признана инсульт-ассоциированная пневмония (ИАП). Развитие данной патологии связывают не только с аспирацией пищи и содержимого ротовой полости или нарушением ле-

гочной вентиляции, но и с нарушением иммунитета. Последнее обусловлено поражением вещества головного мозга, системной и локальной воспалительной реакцией организма, процессами нейровоспаления [6, 7].

Несмотря на длительную историю изучения ИАП, сохраняется актуальность оценки ее влияния на ранние и отдаленные исходы ИИ и поиска ранних методов диагностики.

Целью настоящего исследования стала оценка влияния ИАП на исходы ИИ.

## Материал и методы

Под наблюдением находилось 95 пациентов с ИИ, у 41 из которых развилась ИАП (первая группа), у 54 – инфекционные осложнения отсутствовали (вторая группа).

Всем больным проводилось лабораторно-инструментальное обследование и унифицированное





лечение в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи при остром нарушении мозгового кровообращения (клинические рекомендации, приказы Минздрава России от 15.11.2012 № 928Н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» и от 29.12.2012 № 1740Н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга»).

По окончании курса терапии в отделении для лечения пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения участники исследования получали препараты для вторичной профилактики ИИ, прошли амбулаторный курс восстановительного лечения, объем и направленность которого определялись характером и выраженностью неврологического дефицита.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом медицинского факультета Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова.

Критерии включения в исследование:

- ✓ острый первичный или повторный ИИ, подтвержденный результатами компьютерной томографии (КТ) головного мозга;
  - ✓ ИИ в каротидной или вертебрально-базиллярной системе;
  - ✓ нелакунарный ИИ.
- Критерии исключения:
- ✓ геморрагический инсульт;
  - ✓ лакунарный ИИ;
  - ✓ тромбозэкстракция или тромболитическая терапия;
  - ✓ острые или перенесенные ранее травматические, воспалительные, опухолевые заболевания головного мозга с очаговым неврологическим дефицитом;
  - ✓ острое инфекционное заболевание, предшествующее ИИ;
  - ✓ необходимость проведения искусственной вентиляции легких в первые сутки госпитализации.

Диагноз ИИ устанавливали на основании клинической картины, результатов КТ головного мозга, ультразвуковой доплерографии экстра- и интракраниальных артерий.

Для установления когнитивных нарушений использовали Краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE) и Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA).

Выраженность неврологического дефицита оценивали по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS), уровень бодрствования – по Шкале комы Глазго (Glasgow Coma Scale – GCS), степень инвадизации – по индексу Бартела (Barthel Index – BI). Для диагностики ИАП было необходимо наличие не менее одного из нижеперечисленных критериев [8, 9]:

- 1) лихорадка более 38 °С без иной установленной причины;
- 2) лейкоцитоз более 12 000 в мм<sup>3</sup>;
- 3) для пациентов старше 70 лет:
  - угнетение сознания без других установленных причин;
  - не менее двух из нижеперечисленных критериев:
    - впервые появившаяся гнойная мокрота или изменение характера мокроты на протяжении 24 часов/увеличение объема секрета из дыхательных путей/потребность в более частой санации бронхального дерева;
    - впервые возникшие или нарастающие по интенсивности кашель/диспноэ/тахипноэ (более 25 в минуту);
    - крепитация или хрипы при аускультации;
    - нарушение показателей газообмена (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 240 мм рт. ст.);
    - потребность в ингаляции кислородом, а также наличие изменений на рентгенограмме легких (впервые возникший или нарастающий инфильтрат, уплотнение или область консолидации) не менее чем при одном из не менее чем двух исследований.

Лабораторное исследование включало клинический анализ крови (формула крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), соотношение «нейтрофилы/моноциты»), биохимический анализ крови с определением концентрации общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина, С-реактивного белка (СРБ).

Обследование проводилось в 1-е и 9–11-е (на момент выписки из стационара) сутки ИИ, а также через 6 и 12 месяцев после выписки.

Исходная характеристика больных представлена в табл. 1.

Группы оказались сопоставимы по количеству мужчин и женщин, уровню бодрствования по GCS, локализации очага инфаркта, значениям систоли-

Таблица 1. Исходная характеристика больных

Показатель	Первая группа (n = 41)	Вторая группа (n = 54)	p
Возраст, лет	67,7 ± 11,4	56,8 ± 9,3	0,041
Мужчин, абс. (%)	27 (65,9)	32 (59,3)	> 0,05
Летальность, абс. (%)	8 (19,5)	7 (13,0)	0,032
ИИ в каротидной/вертебрально-базиллярной системе, абс. (%)	31 (75,6)/10 (24,4)	38 (70,4)/16 (29,6)	> 0,05
NIHSS, балл	14,7 ± 2,3	8,6 ± 3,1	0,034
GCS, балл	13,4 ± 1,4	14,9 ± 0,7	> 0,05
Концентрация глюкозы, ммоль/л	7,8 ± 1,0	7,5 ± 0,9	> 0,05
САД, мм рт. ст.	153,6 ± 10,5	149,3 ± 11,8	> 0,05
ДАД, мм рт. ст.	93,4 ± 7,8	91,3 ± 8,2	> 0,05



ческого артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), уровню глюкозы в капиллярной крови. В первые сутки инсульта наблюдалась тенденция к умеренной гипергликемии, не требовавшей медикаментозной коррекции и расцененной как стрессовая. Вместе с тем в первой группе больные оказались достоверно старше и с более выраженным неврологическим дефицитом. Кроме того, за время пребывания в стационаре они чаще умирали.

Результаты исследования обработаны статистически с помощью пакета программ SPSS 20.

Для оценки связи между независимыми переменными использовали коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ) и точный критерий Фишера с поправкой Йейтса для малых выборок.

Статистически значимыми признавались различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

На фоне проводимой терапии у пациентов обеих групп уменьшилась выраженность неврологического дефицита по NIHSS. Относительно исходных данных улучшение было достоверным во второй группе уже на момент выписки из стационара, в первой – только через шесть месяцев (табл. 2).

Через шесть месяцев неврологический дефицит сильнее был выражен у пациентов первой группы, однако различия между группами не носили достоверного характера.

Не установлено существенной разницы между группами в выраженности неврологического дефицита и его динамике у больных с очагом ИИ в каротидной или вертебрально-базиллярной

системе. Однако у пациентов первой группы чаще наблюдалась дизартрия и дисфагия в рамках бульбарного или псевдобульбарного синдрома, обусловленного ИИ.

Оценка когнитивных функций по MMSE и MoCA показала, что в первой группе на момент выписки из стационара имело место более выраженное нарушение. Через 6 и 12 месяцев в обеих группах значения по MMSE и MoCA достоверно увеличились по сравнению с исходными. Однако на шестом месяце в отсутствие статистически значимых различий между группами показатели были несколько ниже у пациентов первой группы.

Согласно результатам лабораторных исследований, на момент госпитализации между группами отсутствовали статистически значимые различия по количеству лейкоцитов, нейтрофилов, СОЭ и СРБ. Вместе с тем соотношение «нейтрофилы/моноциты» было достоверно выше как в 1-е, так и в 9–11-е сутки ИИ. Через 6 и 12 месяцев указанные показатели приблизились к нормальным и не отличались у больных двух групп.

При анализе потенциальных факторов риска развития ИАП установлена связь между поражением нижних отделов дыхательных путей и возрастом больных ( $r = 0,572$ ;  $p < 0,05$ ), исходной тяжестью неврологического дефицита ( $r = 0,488$ ;  $p < 0,05$ ), сахарным диабетом ( $r = 0,522$ ;  $p < 0,05$ ), дисфагией ( $r = 0,672$ ;  $p < 0,05$ ). С развитием ИАП коррелировали высокие значения соотношения «нейтрофилы/моноциты» в первые сутки ИИ ( $r = 0,768$ ;  $p < 0,05$ ). Такого рода связь отсутствовала для абсолютного количества лейкоцитов, относительного содержания нейтрофилов и СОЭ.

Таблица 2. Результаты наблюдения

Показатель	1-е сутки	9–11-е сутки	6 месяцев	12 месяцев
NIHSS, балл:				
■ первая группа	14,70 ± 2,30 (n = 41)	12,60 ± 2,30 (n = 35)	7,30 ± 0,90 (n = 33)	4,50 ± 0,80 (n = 33)
■ вторая группа	8,60 ± 3,10 (n = 54)	6,00 ± 1,10 (n = 47)	5,30 ± 1,10 (n = 47)	4,10 ± 0,70 (n = 47)
VI, балл:				
■ первая группа	–	–	62,50 ± 7,10 (n = 33)	72,40 ± 6,40 (n = 33)
■ вторая группа	–	–	72,30 ± 6,80 (n = 47)	76,50 ± 5,20 (n = 47)
MMSE, балл:				
■ первая группа	–	24,70 ± 1,40 (n = 17)	25,40 ± 0,70 (n = 17)	27,90 ± 1,10 (n = 17)
■ вторая группа	–	27,90 ± 0,90 (n = 19)	28,50 ± 0,80 (n = 19)	27,10 ± 0,90 (n = 19)
MoCA, балл:				
■ первая группа	–	23,50 ± 1,60 (n = 17)	25,70 ± 0,90 (n = 17)	26,70 ± 1,40 (n = 17)
■ вторая группа	–	27,80 ± 0,80 (n = 19)	29,40 ± 1,10 (n = 19)	28,30 ± 0,70 (n = 19)
Уровень лейкоцитов, 10 <sup>9</sup> /л:				
■ первая группа	8,02 ± 1,22 (n = 41)	10,76 ± 1,04 (n = 35)	7,17 ± 0,79 (n = 33)	7,02 ± 0,91 (n = 33)
■ вторая группа	7,33 ± 1,19 (n = 54)	6,87 ± 0,46 (n = 47)	6,54 ± 0,81 (n = 47)	6,36 ± 0,78 (n = 47)
Соотношение «нейтрофилы/моноциты»:				
■ первая группа	5,43 ± 0,93 (n = 41)	6,54 ± 0,88 (n = 35)	3,12 ± 0,59 (n = 33)	3,09 ± 0,82 (n = 33)
■ вторая группа	3,45 ± 0,72 (n = 54)	2,99 ± 0,67 (n = 47)	3,05 ± 0,88 (n = 47)	2,45 ± 0,92 (n = 47)



## Заключение

Развитие ИАП повышает риск летального исхода. Полученные данные свидетельствуют, что риск развития ИАП выше у пациентов старшего возраста, с исходно более тяжелым неврологическим дефицитом, страдающих сахарным диабетом. Чувствительным маркером в отношении развития ИАП является соотношение «нейтрофилы/моноциты». У пациентов с ИАП неврологический дефицит восстанавливается медленнее. Так, через полгода его вы-

раженность достоверно выше у пациентов с ИАП, чем у больных без ИАП. На фоне реабилитационного лечения степень неврологического дефицита и независимости в повседневной жизни между группами с и без ИАП практически не различается. Через год с момента развития ИИ разница между группами нивелируется. Своевременная клиничко-лабораторная диагностика ИАП и прогнозирование этого тяжелого и опасного осложнения позволяют улучшить ранние и отдаленные исходы ИИ. \*

## Литература

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet*. 2020. Vol. 396. № 10258. P. 1204–1222.
2. Ключихина О.А., Стаховская Л.В., Полунина Е.А. и др. Эпидемиология и прогноз уровня заболеваемости и смертности от инсульта в разных возрастных группах по данным территориально-популяционного регистра // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019. Т. 119. № 8-2. С. 5–12.
3. Yafasova A., Fosbøl E.L., Christianse M.N. et al. Time trends in incidence, comorbidity, and mortality of ischemic stroke in Denmark (1996–2016) // *Neurology*. 2020. Vol. 95. № 17. P. e2343–e2353.
4. Chatorro A., Meisel A., Planas A. et al. The immunology of acute stroke // *Nat. Rev. Neurol.* 2012. Vol. 8. № 7. P. 401–410.
5. Евзельман М.А., Митяева Е.В., Лашихия Я.Б., Камчатнов П.П. Острая церебральная ишемия и воспаление // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019. Т. 119. № 12. С. 73–80.
6. Hoffmann S., Harms H., Ulm L. et al. Stroke-induced immunodepression and dysphagia independently predict stroke-associated pneumonia – the PREDICT study // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017. Vol. 37. № 12. P. 3671–3682.
7. Титов В.Ю., Иванова А.В., Камчатнов П.П. и др. Возможность диагностики воспалительной реакции при ишемическом инсульте // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018. Т. 118. № 9-2. С. 41–45.
8. Smith C.J., Kishore A.K., Vail A. et al. Diagnosis of stroke-associated pneumonia: recommendations from the Pneumonia in Stroke Consensus Group // *Stroke*. 2015. Vol. 46. № 8. P. 2335–2340.
9. Suda S., Aoki J., Shimoyama T. et al. Stroke-associated infection independently predicts 3-month poor functional outcome and mortality // *J. Neurol.* 2018. Vol. 265. № 2. P. 370–375.

## Early and Long-Term Outcomes of Ischemic Stroke in Patients with Stroke-Associated Pneumonia

L.V. Santikova<sup>1</sup>, D.T. Chipova, PhD<sup>2</sup>, A.Ch. Zhemukhov<sup>1</sup>, L.B. Tlapshokova, PhD, prof.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov

<sup>2</sup> City clinical hospital No. 1, Nalchik

Contact person: Dinara T. Chipova, dinara.chipova@mail.ru

**Objective** – to study the effect of stroke-associated pneumonia on early and long-term outcomes of ischemic stroke.

**Material and methods.** 95 patients with ischemic stroke were under observation. They were divided into two groups: the first (n = 41) – with stroke-associated pneumonia, the second (n = 54) – without infectious complications.

In this cohort, the severity of neurological deficits (NIHSS, Bartel index), the state of cognitive functions (MMSE and MoCA), and the cellular composition of peripheral blood were evaluated on the 1<sup>st</sup> and 9<sup>th</sup>–11<sup>th</sup> days of ischemic stroke, then 6 and 12 months after discharge from the hospital.

**Results.** The increase in the neutrophil/monocyte ratio is associated with the risk of stroke-associated pneumonia. At the time of discharge from the hospital, the stroke-associated pneumonia group had the higher level of hospital mortality, more severe neurological deficits and cognitive impairments.

After six months, there were no significant differences between the groups in terms of the severity of neurological and cognitive disorders.

**Key words:** ischemic stroke, atherothrombotic stroke, cardioembolic stroke, stroke-associated pneumonia, prognosis



# Взгляд специалистов из красной зоны на особенности патогенетической терапии и реабилитации пациентов с COVID-19 и неврологическими заболеваниями

В.В. Ковальчук, д.м.н., проф., М.С. Дроздова

Адрес для переписки: Виталий Владимирович Ковальчук, vikoval67@mail.ru

Для цитирования: Ковальчук В.В., Дроздова М.С. Взгляд специалистов из красной зоны на особенности патогенетической терапии и реабилитации пациентов с COVID-19 и неврологическими заболеваниями // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 22. С. 10–17.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-22-10-17

*Представлены особенности этиопатогенеза, течения, терапии и профилактики неврологических осложнений и проявлений COVID-19, а также общность патогенетических механизмов сосудистых заболеваний головного мозга и ангионеврологических нарушений вследствие COVID-19. Рассмотрены принципы ведения и реабилитации пациентов с COVID-19, такие как постуральная коррекция, ранняя мобилизация, дыхательная реабилитация, лечебная физкультура, физиотерапевтическое лечение. Разобраны ошибки, допускаемые специалистами при проведении реабилитационных мероприятий, и пути их устранения.*

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, патогенетическая терапия, реабилитация, постуральная коррекция, дыхательная гимнастика

В начале 20-х гг. XXI в. мир столкнулся с серьезными проблемами, связанными с CoronaVirus Disease 2019 (COVID-19). Несмотря на огромные усилия, многие из проблем остаются нерешенными, многие вопросы – без ответа.

На сегодняшний день одной из основных задач медицинского сообщества является поиск своевременной и эффективной терапии, а также способов реабилитации пациентов с COVID-19.

COVID-19 вызывается вирусом Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (SARS-CoV-2). Данный вирус включает 43 вида РНК-содержащих вирусов, объединенных в два подсемейства [1].

У людей коронавирусы могут вызывать ряд заболеваний – от легких форм острой респираторной вирусной инфекции до тяжелого респираторного синдрома.

В настоящий момент времени известно семь коронавирусов, поражающих человека [1], первый из которых (HCoV-229E) был выделен в 1965 г. из носоглотки пациентов с острой респираторной вирусной инфекцией при остром рините.

В 1975 г. коронавирус был выделен из экскрементов детей с энтероколитом. В 2002 г. зафиксирован первый случай тяжелого острого респираторного синдрома (атипичной пневмонии), вызванного SARS-CoV. В 2015 г. в Южной Корее отмечена вспышка ближневосточного респираторного синдрома, возбудителем которого стал MERS-CoV. В конце 2019 г. зарегистрированы первые случаи COVID-19 и выявлен ее возбудитель SARS-CoV-2, который представляет собой оболочечный одноцепочечный РНК-вирус, способный передаваться от человека к человеку. Природным резервуаром SARS-CoV-2 признаны летучие мыши, промежуточными хозяевами – верблюды и гималайские циветты, которые относятся к семейству виверровых. Так, в 2003 г. китайские ученые установили практически полную идентичность вируса, обнаруженного в крови гималайских циветт, и коронавируса, вызывающего атипичную пневмонию (генетическое сходство – 99,8%) [2].

Генетически SARS-CoV-2 на 50% идентичен MERS-CoV, на 79% – SARS-CoV. С последним



SARS-CoV-2 имеет сходную структуру рецептор-связывающего домена [3].

Одной из существенных проблем новой коронавирусной инфекции являются неврологические проявления, а также осложнения со стороны нервной системы.

С COVID-19 ассоциируется:

- острая некротическая геморрагическая энцефалопатия;
- менингит и энцефалит;
- лейкоэнцефалопатия;
- сосудистые заболевания головного мозга;
- острые заболевания периферической нервной системы, такие как синдром Гийена – Барре и синдром Миллера – Фишера.

Первый случай острой некротической геморрагической энцефалопатии, развившейся на фоне COVID-19, был описан в марте 2020 г. [4]. Для данной патологии в рамках COVID-19 характерно симметричное многоочаговое поражение тканей головного мозга с вовлечением в патологический процесс таламуса. Кроме того, наблюдается поражение ствола головного мозга и мозжечка [4]. Безусловно, стволовая локализация может способствовать развитию или усугублению тяжелой дыхательной недостаточности.

Ассоциированный с COVID-19 менингит впервые описан в Японии в мае 2020 г. у 24-летнего мужчины. РНК вируса SARS-CoV-2 был обнаружен не в назофарингеальном содержимом, а в ликворе [5].

В ряде случаев при новой коронавирусной инфекции отмечают метаболитические изменения в тканях головного мозга, идентичные изменениям при лейкоэнцефалопатии, возникающей на фоне гипоксии головного мозга. Речь, в частности, идет о снижении уровня N-ацетиласпартата, повышении концентрации холина и миоинозита, а также лактата, в последнем случае выраженном [6].

Ряд авторов описывают острую диссеминированную лейкоэнцефалопатию у пациентов с COVID-19, которая в течение короткого периода времени развивается в кистозную дегенерацию белого вещества с атрофией головного мозга. Данное состояние получило название «вирус-ассоциированная некротизирующая диссеминированная острая лейкоэнцефалопатия» (Virus-Associated Necrotizing Disseminated Acute Leukoencephalopathy – VANDAL) [7].

Наряду с центральной нервной системой в патологический процесс может вовлекаться периферическая нервная система. Так, описаны случаи синдрома Миллера – Фишера (острая демиелинизирующая воспалительная полиневропатия) [8], проявляющегося классической клинической триадой: офтальмоплегией, мозжечковой атаксией, арефлексией. Однако встречаются случаи неполного синдрома Миллера – Фишера. У пациентов может иметь место острая атаксическая невропатия без офтальмоплегии или острый офтальмопарез без атаксии [8]. К неполному синдрому Миллера – Фишера относят изолированный краниальный полиневрит, что следует

рассматривать как переходную форму от синдрома Миллера – Фишера к синдрому Гийена – Барре, развитие которого также может быть ассоциировано с COVID-19 [9]. В данном случае синдром Гийена – Барре проявляется нарастающим тетрапарезом, дыхательными и бульбарными нарушениями.

Под наблюдением авторов статьи находился пациент с коронавирусной инфекцией, на фоне которой наблюдалось острое развитие неврологической симптоматики в виде угнетения сознания (сомноленция), атаксии, наружной офтальмоплегии, пареза мимических мышц и повышения высоты глубоких рефлексов, что позволило заподозрить стволовую энцефалит Бикерстаффа, диагностика которого крайне затруднительна и основывается прежде всего на клинических проявлениях и исключении заболеваний, имеющих сходную клиническую картину. Большие надежды при верификации редких форм энцефалитов возлагали на позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). Однако наиболее часто используемые при проведении данного исследования радиофармпрепараты (например, меченная радиоактивным 18-фтором фтордезоксиглюкоза) оказались неспецифичными. ПЭТ-симптомы, проявляющиеся при различных энцефалитах, в том числе при энцефалите Бикерстаффа, – неспецифическими и неубедительными для верификации диагноза. Надо отметить, что энцефалит Бикерстаффа относится к крайне редким заболеваниям. Так, за 70-летнюю историю изучения данной патологии описано не более 100 случаев, большинство из которых выявлены в Японии. В России зафиксировано два случая: один в 2011 г. в Областной клинической больнице Томска [10], второй в 2015 г. в Клинической больнице № 122 им. Л.Г. Соколова Санкт-Петербурга [11], причем во втором случае специалисты не пришли к единому мнению относительно точного диагноза.

Присоединение к клинической картине энцефалита Бикерстаффа признаков периферического пареза конечностей свидетельствует о переходе данного заболевания в синдром Гийена – Барре – Штроля.

Чаще на фоне COVID-19 развиваются и прогрессируют сосудистые заболевания головного мозга как острые, так и хронические, которым и уделено наибольшее внимание в рамках данной статьи.

Среди основных причин развития и прогрессирования сосудистых заболеваний головного мозга у перенесших новую коронавирусную инфекцию указывают нарушение реологических свойств крови, а также коагулопатии, которые способствуют тромбоцитарным нарушениям и нарушениям факторов свертывания крови.

К изменению свертывающей системы крови может приводить не только инфекционный процесс, но и цитокиновый шторм, наблюдающийся при COVID-19.

Коронавирус также способствует развитию гипоксии – одной из патоморфологических причин сосудистых заболеваний головного мозга. Наряду



с гипоксией в развитии и прогрессировании хронических и острых сосудистых заболеваний головного мозга при коронавирусной инфекции участвуют макро- и микроангиопатии, такие как эндотелиит, эндотелиальный тромбо-воспалительный синдром [12]. Известно, что действие SARS-CoV-2 реализуется через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2, которые представлены в различных органах (легких, сердце, почках, кишечнике), а также в эндотелиальных клетках сосудов, что и приводит к формированию эндотелиита и в конечном итоге к эндотелиальному тромбо-воспалительному синдрому. В связи с этим новая коронавирусная инфекция нередко именуется как микрососудистый COVID-19 легочно-сосудистый обструктивный тромбо-воспалительный синдром (Microvascular COVID-19 Lung vessels Obstructive Thromboinflammatory syndrome – MicroCLOTs) [13]. При данном синдроме тромбообразование возможно не только в сосудах легких, но и в сосудах других органов, в том числе головного мозга. В настоящее время также известен трансэндотелиальный путь проникновения SARS-CoV-2, что сопровождается выраженной системной воспалительной реакцией, которая оказывает вторичное поражающее воздействие на структуры нервной системы.

Существенным механизмом в развитии сосудистых нарушений при COVID-19 считается эндотелиальная дисфункция. Влияя на стенки сосудов, SARS-CoV-2 способствует развитию сопровождающейся апоптозом и пироптозом распространенной эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь приводит к нарушению микроциркуляции, что вызывает выраженные изменения кровоснабжения в тканях жизненно важных органов [14].

Одной из значимых патоморфологических причин повреждения структур головного мозга и нарушения мозговой деятельности на фоне COVID-19, причин, требующих пристального внимания и адекватной коррекции, является свободно-радикальное окисление, окислительный стресс.

Окислительный стресс – это дисбаланс между продукцией свободных радикалов и возможностями антиоксидантной защиты [15].

Свободные радикалы представляют собой молекулы и/или молекулярные фрагменты, содержащие один или несколько неспаренных электронов, присутствие которых делает данные молекулярные фрагменты высокоактивными. Активные формы кислорода являются разновидностью свободных радикалов, представляющих собой производные кислорода, которые обладают более высокой реакционной активностью, чем молекулярный кислород.

Коронавирусы инициируют гиперпродукцию активных форм кислорода путем активации генерирующих их ферментов и развития митохондриальной дисфункции [16].

Кроме того, белки SARS-CoV-2 способны проникать в эритроциты и разрушать гемоглобин, используя для этого два способа [17]. Одни вирусные

белки связываются с порфирином, другие – с белковыми бета-цепями гемоглобина, вследствие чего из гемоглобина вытесняется железо – ион с переменной валентностью, который играет важную роль в образовании и метаболизме активных форм кислорода.

Вследствие перечисленных выше процессов происходит гемолиз, метаболиты которого в сочетании с повышенной концентрацией железа в плазме крови способствуют еще большей гипоксии и ацидозу. Кроме того, продукты гемолиза, являясь высокотоксичными агентами, в значительной степени усугубляют течение патологического процесса при COVID-19, особенно у пациентов с сосудистыми заболеваниями в анамнезе [17].

Утрата гемоглобином способности связывать кислород приводит к еще большей гипоксии различных органов и тканей, в данном случае гипоксии гемического (транспортного) характера. Поэтому некоторые специалисты рассматривают COVID-19-пневмонию как химический пневмонит, возникающий в результате оседания в альвеолах окисленного железа, попадающего в кровь из разрушенных эритроцитов [17].

Существенным патогенетическим механизмом развития ангионеврологических и нейрометаболических нарушений на фоне COVID-19 является энергодефицит.

На начальном этапе коронавирусной инфекции под влиянием вируса в митохондриях снижается скорость аэробного окисления и окислительного фосфорилирования [18], что способствует снижению количества аденозинтрифосфата, а также увеличению концентрации аденозиндифосфата и аденозинмонофосфата. Это не только значительно уменьшает функциональные возможности клеток, но и активирует фосфофруктокиназу. Активация данного фермента приводит к стимуляции анаэробного гликолиза [19], в связи с чем на системном уровне возрастает выраженность гипоксии и, как следствие, активность стрессовых гормонов, прежде всего катехоламинов, избыточное высвобождение которых на пресинаптическом уровне обуславливает усиление активности нейронов и потребности в энергетическом субстрате, что в условиях энергодефицита усугубляет поражение тканей головного мозга. Дисбаланс энергетического метаболизма оказывает негативное влияние на клетки, вплоть до их гибели.

Перечисленные выше механизмы развития энергодефицита на фоне коронавирусной инфекции приводят к нарушению ауторегуляции мозгового кровотока, развитию вазоспазма, а также повышению степени агрегации тромбоцитов и формированию внутрисосудистого стаза.

Своевременная, адекватная профилактика и терапия сосудистых заболеваний головного мозга у пациентов с COVID-19 приобретают особое значение в связи с более быстрым их развитием и тяжелым течением [20–22].



Учитывая вышесказанное, при выборе патогенетической терапии для пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга и COVID-19 необходимо отдавать предпочтение препаратам, которые воздействуют на основные механизмы развития и прогрессирования ангионеврологических заболеваний, протекающих на фоне коронавирусной инфекции, и отвечают требованиям, которые предъявляются к препаратам, используемым в данной популяции.

Тактика ведения пациентов с COVID-19 и сопутствующим сосудистым заболеванием головного мозга следующая.

1. Специфическая медикаментозная терапия.
2. Вторичная профилактика сосудистых заболеваний.
3. Реабилитация в связи с сосудистыми заболеваниями головного мозга.
4. Реабилитация в связи с COVID-19.

*Специфическая терапия* пациентов с COVID-19 включает противовирусные средства, специфические иммунодепрессанты, антикоагулянты, стероидные гормоны, муколитики и отхаркивающие средства, жаропонижающие, антиоксидантные и эндотелий-протективные препараты.

В случае цитокинового шторма необходимо в кратчайшие сроки назначать моноклональные антитела: ингибиторы рецепторов интерлейкина 6 (ИЛ-6) (тоцилизумаб, сарилумаб), антагонисты ИЛ-6 (олокизумаб) или блокаторы ИЛ-1-бета (канакинумаб). Данные препараты показаны при наличии патологических изменений в легких, соответствующих КТ 1–4, или пневмонии среднетяжелой (вовлечение в патологический процесс паренхимы легкого  $\leq 50\%$ ) или тяжелой (вовлечение в патологический процесс паренхимы легкого  $\geq 50\%$ ) степени в сочетании с двумя и более признаков, таких как сатурация крови 93% и менее, одышка в покое, лихорадка более 38 °С в течение пяти дней или ее возобновление на пятый – десятый день болезни после «светлого промежутка», концентрация С-реактивного белка более 60 мг/л или ее повышение в три раза на 8–14-й дни заболевания, количество лейкоцитов менее  $3,0 \times 10^9/\text{л}$ , абсолютное число лимфоцитов менее  $1 \times 10^9/\text{л}$ , уровень ферритина более 250 нг/мл, ИЛ-6 более 40 пк/мл [23].

Эффективность указанного лечения при появлении перечисленных выше критериев доказана клинической практикой, в том числе в рамках деятельности Центра медицинской реабилитации СПб ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко».

Учитывая активацию под влиянием ИЛ-6 янус-киназ 1-го и 2-го типов, можно считать целесообразным использование их ингибиторов (олумианта). Основными критериями для назначения ингибиторов янус-киназы являются состояние средней и среднетяжелой степени, инсуффляция кислородом, но не искусственная вентиляция легких, сатурация менее 94%.

*Вторичная профилактика сосудистых заболеваний* предполагает проведение гипотензивной, статиновой и антитромботической терапии.

*Реабилитация пациентов по поводу COVID-19* включает несколько направлений:

- постуральная коррекция;
- ранняя мобилизация;
- нутритивная поддержка;
- восстановление и повышение толерантности к нагрузкам и гипоксии;
- общая лечебная физкультура с постепенным увеличением нагрузки;
- дыхательная реабилитация;
- нормализация психоэмоционального состояния;
- социальная реабилитация;
- медикаментозная терапия.

На ранних стадиях развития коронавирусной инфекции рекомендуется антигравитационное позиционирование [24], для чего следует поднять головной конец кровати до 45–80°. Подушка заводится под плечи пациента, нижняя ее граница располагается над лопатками, чтобы избежать чрезмерного напряжения мышц шеи и формирования патологических шейных тонических рефлексов. Подушка под подколенной ямкой позволяет расслабить мышцы живота и нижних конечностей. Больному противопоказаны наклоны вперед, когда спина находится в состоянии флексии, плечи наклонены вперед, голова опущена на грудь.

При позиционировании также возможно расположение пациента на боку. Однако оно не предотвращает развития легочных осложнений.

При наличии показаний пациент может лежать на животе (пронационная позиция) или находиться в промежуточном положении между положением лежа на животе и положением лежа на боку (положение Симса) [25].

В основе положительного эффекта пронационной позиции лежит расправление гравитационно-зависимых ателектазов, улучшение вентиляционно-перфузионных соотношений и дренажа секрета дыхательных путей, более равномерное распределение воздуха.

Раннее позиционирование в пронационной позиции в сочетании с кислородотерапией и неинвазивной вентиляцией легких позволяет избежать интубации в большинстве случаев.

Правила позиционирования в пронационной позиции следующие. Головной конец кровати приподнят на 30° (для предотвращения отека лица и периорбитального отека). Пациент лежит на животе, голова повернута в сторону, под грудной клеткой и тазом подложены подушки, чтобы избежать провисания живота и его избыточного давления на диафрагму. Верхняя конечность, к которой обращено лицо, согнута в плечевом суставе под углом 80°, в локтевом – под углом 90°, ладонь располагается на опоре (матрас). Вторая верхняя конечность расположена вдоль туловища, ладонь – на опоре (матрас). Положение головы и рук изменяются каждые четыре часа. Нижние конечности могут быть выпрямлены, коленные суставы согнуты под углом 20–30°, лежат на опоре, под голеностопными суста-



вами располагается валик, стопы приподняты над уровнем опоры под углом 30–45°. Другой вариант расположения нижних конечностей – одна конечность согнута в тазобедренном и коленном суставах под углом 80°, вторая – располагается так, как описано ранее.

Пронационная позиция применяется не реже двух раз в сутки с общим временем нахождения на животе от 12 до 16 часов. Если в течение четырех часов и более после последнего сеанса пронационной позиции индекс оксигенации ( $PaO_2/FiO_2$ ) увеличивается более 200 мм рт. ст. при конечно-респираторном давлении менее 10 см вод. ст., такое позиционирование прекращается.

Противопоказаниями для пронационной позиции служат нарушение сознания (угнетение или агитация), гипотензия, недавно проведенное оперативное лечение на брюшной или грудной полости, массивное кровотечение, повреждение спинного мозга, нарушение ритма сердца, в связи с чем возможна экстренная дефибриляция и/или массаж сердца, выраженное ожирение. При выраженном ожирении пронационную позицию целесообразно заменять положением лежа на боку со сменой сторон несколько раз в сутки. Среди проблем, связанных с пронационной позицией, указывают перегибы и дислокации интубационных трубок и венозных катетеров, трудность выполнения сердечно-легочной реанимации, развитие невритов периферических нервов верхних конечностей, повреждение носа и глаз (лицевой и периорбитальный отек, кератоконъюнктивит), трудность санации полости рта, обработки лица и глаз.

Необходимо как можно реже использовать положение лежа на спине с опущенным изголовьем (flat-позицию) и положение лежа на спине под углом 45° с поднятым по отношению к голове тазом (положение Тренделенбурга) из-за риска развития негативных гемодинамических эффектов, а также ухудшения газообмена [26].

Данные виды позиционирования возможны при уходе за пациентами.

Положение Тренделенбурга используется при проведении постурального дренажа, но в качестве одного из видов позиционирования и в течение короткого промежутка времени. При проведении данной процедуры происходит дренирование нижних отделов легких с помощью чередования пронационной позиции с положением Симса или положением Тренделенбурга. Процедура проводится под контролем основных показателей сердечно-сосудистой деятельности и сатурации крови. Ее продолжительность составляет 10–20 минут.

Одна из задач ранней мобилизации состоит в поддержании или восстановлении максимального значения гравитационного градиента (максимальный угол вертикализации пациента, при котором не развиваются ортостатические явления). Восстановление максимального значения гравитационного градиента – важное условие для проведения адекватного восстановительного лечения.

Гравитационный градиент поддерживает стабильность основных жизненных показателей в любом положении тела по отношению к гравитационному полю Земли [24]. Для поддержания и увеличения гравитационного градиента требуется вертикализация пациента.

Кроме того, для профилактики синдрома приобретенной в отделении реанимации и интенсивной терапии слабости и восстановления постурального контроля необходима пассивная и активная лечебная гимнастика.

В рамках дыхательной реабилитации особое внимание уделяется дыхательной гимнастике, цели и задачи которой у пациентов данной категории многообразны:

- ✓ снижение риска развития респираторных заболеваний;
- ✓ предупреждение развития осложнений пневмонии;
- ✓ повышение жизненной емкости легких;
- ✓ улучшение газообмена;
- ✓ восстановление и повышение эффективности дыхания;
- ✓ тренировка физиологических паттернов вдоха и выдоха;
- ✓ укрепление дыхательных и аксиальных мышц;
- ✓ повышение общего тонуса и сопротивляемости организма.

Грамотный и адекватный подход к проведению дыхательной реабилитации COVID-19-пневмонии необходим на всех этапах.

К сожалению, нередко приходится слышать от специалистов рекомендации о необходимости надувания шариков, резиновых мячей и игрушек, выдувания воздуха через трубочку в воду. Перечисленные упражнения могут значительно повысить внутрилегочное давление, что приведет к повреждению легочной ткани, повышению риска кровоизлияния и тромбообразования, распространению инфекционного процесса, усугублению фиброза легочной ткани. Поэтому данные упражнения должны быть исключены из программы дыхательной реабилитации.

Сказанное выше касается и некоторых упражнений из йоги.

Нередко пациентам советуют уджайи на выдохе с резким сжатием голосовых связок. Действительно, такое упражнение способствует эффективной вентиляции всех отделов легких, а также восстановлению физических и психоэмоциональных сил. Однако у пациентов с пневмонией, развившейся на фоне коронавирусной инфекции, оно может значительно увеличить внутрилегочное давление с негативными последствиями, отмеченными ранее.

Для данной категории пациентов также противопоказаны капалабхати и бхастрика, которые вызывают резкие перепады давления в грудной клетке, что в свою очередь может усугубить патологические изменения легочной ткани. Данные упражнения должны быть исключены из программы реабилитации до нормализации процесса в орга-





нах грудной клетки по данным компьютерной томографии.

Пациентам, перенесшим пневмонию на фоне COVID-19, могут быть показаны уддияна-бандха с комфортной длительностью задержки дыхания, уджайи на вдохе, вьяямы на плечевой пояс и грудную клетку, уджайи-вьяямы (лежа, сидя и стоя), динамические связки асан, действующие грудную клетку в координации со вдохом и выдохом.

Одной из наиболее эффективных техник йоги является уддияна-бандха («лев, который побеждает слона»). Она заключается во втягивании живота внутрь и поднимании пупочной области.

Безусловно, данные упражнения необходимо проводить с учетом самочувствия пациентов и переносимости нагрузок.

Нередко у данной категории больных наблюдается поверхностное и частое дыхание, что способствует значительному увеличению соотношения так называемого мертвого функционального пространства к жизненной емкости легких и соответственно к ухудшению эффективной альвеолярной вентиляции. В данной ситуации эффективна техника полного дыхания, включающего три фазы: нижнее дыхание – диафрагмальное, или брюшное, срединное – реберное, верхнее – ключичное.

У пациентов, перенесших пневмонию на фоне новой коронавирусной инфекции, особенно после проведения искусственной вентиляции легких, нередко наблюдается слабость дыхательной мускулатуры. Для ее усиления целесообразно обучать больных произвольно изменять структуру дыхательного цикла за счет увеличения глубины вдоха и выдоха, изменения темпа дыхания, кратковременной (комфортной) задержки дыхания на вдохе и выдохе.

Для формирования подобных навыков, а также для улучшения контроля над амплитудой экскурсии грудной клетки применяются методики и приемы проприоцептивного облегчения: легкое надавливание ладонями в проекции дыхательных мышц, следование за задаваемым рукой инструктора ритмом дыхания, изменение структуры дыхательного акта с помощью расположенных на грудной клетке ладоней (увеличение глубины вдоха и выдоха), нефорсированное дыхание через слегка сжатые губы, последовательное дыхание через разные уголки рта, дыхание через одну ноздрю, контролируемое глубокое диафрагмальное дыхание с акцентом на расслабление во время выдоха [27].

Нередко советуют проведение динамических дыхательных упражнений. Для этого задействуют руки во время вдоха и выдоха, причем наиболее частой рекомендацией является поднимание и разведение рук во время вдоха и опускание и сведение во время выдоха. Однако у пациентов, страдающих COVID-19-пневмонией, основной целью данных упражнений является улучшение дренирования легких и профилактика возникновения плевральных связок, для чего целесообразно выполнение мобилизации грудной клетки и заблокированных

вследствие спазма межреберных мышц. Для этого необходимо проводить упражнения согласно технике парадоксального дыхания. Данная техника, напротив, предполагает во время вдоха опускать и сводить руки, то есть выполнять движения, способствующие уменьшению объема грудной клетки, а во время выдоха – поднимать и разводить их.

При проведении дыхательной реабилитации необходимо обеспечивать усиление для эвакуации секрета из легочных альвеол и бронхиол в бронхи более высокого порядка и трахею, для чего с достаточным эффектом используется техника глубокого медленного дыхания – активные движения диафрагмой во время вдоха с частотой дыхательных движений (ЧДД) 12–15 в минуту. При выполнении данной техники надо избегать остановки дыхания на длительное время.

С целью эвакуации секрета в бронхи более высокого порядка и трахею может быть показано постоянное или прерывистое дыхание (выдох) сомкнутыми в трубочку губами.

Противопоказания для проведения физической реабилитации, в том числе дыхательной, для пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию, следующие [28]:

- ✓ температура тела 38 °С и выше;
- ✓ сатурация менее 90%;
- ✓ ЧДД более 25 в минуту;
- ✓ систолическое артериальное давление выше 180 мм рт. ст. и ниже 90 мм рт. ст.;
- ✓ выраженные нарушения сердечного ритма;
- ✓ высокий риск тромбоэмболических осложнений и кровотечений;
- ✓ четыре балла и более по шкале Борга [29].

При проведении реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, также назначают физиотерапевтическое лечение: нормоксическую гипокситерапию, аэроионотерапию, аэрозольтерапию, ультрафиолетовое облучение грудной клетки, лазеро-, магнито-, ДМВ-, СМТ-терапию, полихроматический поляризованный свет, электрофорез [27].

Нормоксическая гипокситерапия заключается в применении газовой смеси с пониженным содержанием кислорода, вдыхание которой чередуется с вдыханием воздуха привычного состава при нормальном атмосферном давлении.

Данный метод способствует активации мукоцилиарного транспорта – улучшению трахеобронхиальной проходимости и облегчению отхождения мокроты, усилению альвеолярной вентиляции и уменьшению альвеолярной гипоксии, увеличению минутного объема кровотока, активации антиоксидантных систем организма (разреженный воздух угнетает активность системы перекисного окисления липидов в мембранах клеток), улучшению кровотока в тканях и органах и обогащению тканей кислородом (раскрытие нефункционирующих капилляров, стимуляция кроветворения и выброса элементов крови из депо, улучшение способности крови к транспортировке кислорода), повышению устойчивости организма к неблагоприятным факторам внутренней



и внешней сред, улучшению общего самочувствия пациентов (снижение утомляемости, повышение интереса к жизни, нормализация психоэмоционального состояния и повышение стрессоустойчивости).

Процедура осуществляется в барокамере, содержание кислорода – 30%, скорость подачи – 5 л/мин, продолжительность – 20–40 минут, частота выполнения – один-два раза в день, курс – десять процедур [27].

Аэроионотерапия – это воздействие аэроионов, электрически заряженных частиц воздуха. Терапевтическая концентрация отрицательных ионов –  $10^4$ – $10^7$ /см<sup>3</sup>, время воздействия – 5–60 минут, лечебная доза в течение одной процедуры – 20 БЕА (1 БЕА составляет  $8 \times 10^8$  аэроионов), курс – 10–20 процедур [27].

Аэрозольтерапия с образованием мелкодисперсных распылителей лекарственных веществ проводится в зависимости от клинических проявлений заболевания. Осуществляют ультразвуковые ингаляции противовирусными препаратами, антибиотиками, бронхолитиками, антикоагулянтами. Температура растворов должна составлять 36 °С, частота проведения – два-три раза в день, курс – шесть – восемь дней [27].

Ультрафиолетовое облучение грудной клетки проводится по полям начиная с 1/2 биодозы с ее увеличением через день на 1/2 биодозы, курс – пять – семь процедур.

Полихроматический поляризованный свет представляет собой некогерентное излучение низкой интенсивности. Лечебное воздействие данного вида физиотерапии основано на биостимулирующем воздействии на биологические мембраны, активации клеточных ферментов, улучшении тканевого дыхания и обменно-трофических процессов. Кроме того, представлены данные о фотомодифицирующем эффекте полихроматического поляризованного света

на форменные элементы крови, что сопровождается усилением продукции иммуноглобулинов, фагоцитарной активности, восстановлением и стимуляцией антиинфекционной и противовирусной защиты организма [30]. Зоны воздействия – область проекции воспаления, удельная мощность потока – 40 мВт/см<sup>2</sup>, плотность энергии излучения – 2,4 Дж/см<sup>2</sup>/мин, длительность – 10–25 минут, курс – 10–12 процедур.

Таким образом, комплексная, адекватно подобранная, своевременно начатая и грамотно проводимая патогенетическая терапия и физическая реабилитация, а также соблюдение правил ведения пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, играют существенную роль в восстановлении функций, повышении уровня бытовой и социальной адаптации и в конечном итоге в улучшении качества жизни больных.

В то же время надо признать, что при проведении как реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, так и терапии пациентов с острыми и хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга, протекающими на фоне COVID-19, существует некоторая растерянность из-за разногласий специалистов относительно правил ведения таких больных, препаратов, которые предлагается использовать. Необходимо отметить, что степень эффективности большинства таких препаратов в данной ситуации неизвестна, соответственно, целесообразность их назначения не всегда обоснованна. Заложниками ситуации становятся пациенты, которые либо получают препараты с неизвестной эффективностью, либо остаются без соответствующей терапии, которая при условии грамотного подхода, безусловно, необходима.

В связи со сказанным дальнейшее проведение исследований эффективности и безопасности тех или иных методов реабилитации и медикаментозной терапии представляется крайне важным. \*

## Литература

1. Шелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г. и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10. № 2. С. 221–246.
2. Hu B., Zeng L.-P., Yang X.-L. et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus // PLoS Pathog. 2017. Vol. 13. № 11. P. e1006698.
3. Львов Д.К., Альховский С.В. Истоки пандемии COVID-19: экология и генетика коронавирусов (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (подрод Sarbecovirus), MERS-CoV (подрод Merbecovirus) // Вопросы вирусологии. 2020. Т. 65. № 2. С. 62–70.
4. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D. et al. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features // Radiology. 2020. Vol. 296. № 2. P. E119–E120.
5. Moriguchi T., Harii N., Goto J. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 // Int. J. Infect. Dis. 2020. Vol. 94. P. 55–58.
6. Rapalino O., Weerasekera A., Moum SJ. et al. Brain MR spectroscopic findings in 3 consecutive patients with COVID-19: preliminary observations // AJNR Am. J. Neuroradiol. 2021. Vol. 42. № 1. P. 37–41.
7. Agarwal S., Conway J., Nguyen V. et al. Serial Imaging of Virus-Associated Disseminated Acute Leukoencephalopathy (VANDAL) in COVID-19 // AJNR Am. J. Neuroradiol. 2021. Vol. 42. № 2. P. 279–284.
8. Gutiérrez-Ortiz C., Méndez-Guerrero A., Rodrigo-Rey S. et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 // Neurology. 2020. Vol. 95. № 5. P. e601–e605.
9. Dinkin M., Gao V., Kahan J. et al. COVID 19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy // Neurology. 2020. Vol. 95. № 5. P. 221–223.



10. Валикова Т.А., Пугаченко Н.В., Голикова Н.Б. и др. Клинические проявления при энцефалите Бикерстаффа // Бюллетень сибирской медицины. 2011. № 2. С. 68–73.
11. Ельчанинов А.П., Журавлев П.В., Амосова Н.В. и др. Энцефалит Бикерстаффа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118. № 7. С. 84–88.
12. Kollias A., Kyriakoulis K.G., Dimakakos E. et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action // Br. J. Haematol. 2020. Vol. 189. № 5. P. 846–847.
13. Nardelli P., Landoni G. COVID-19-related thromboinflammatory status: microCLOTS and beyond (editorial) // General Reanimatology. 2020. Vol. 16. № 3. P. 14–15.
14. Вознюк И.А., Ильина О.М., Коломенцев С.В. COVID-19: новые методы, актуальные рекомендации // Вестник восстановительной медицины. 2020. № 4 (98). С. 90–98.
15. Шулькин А.В., Филимонова А.А. Роль свободно-радикального окисления, гипоксии и их коррекции в патогенезе COVID-19 // Терапия. 2020. № 5. С. 187–194.
16. Khotich O.A., Kochetkov S.N., Bartosch B., Ivanov A.V. Redox biology of respiratory viral infections // Viruses. 2018. Vol. 10. № 8. P. 392.
17. Liu W., Li H. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism // Chem. Rxiv. 2020 // [https://chemrxiv.org/articles/COVID19\\_Disease\\_ORF8\\_and\\_Surface\\_Glycoprotein\\_Inhibit\\_Heme\\_Metabolismby\\_Binding\\_to\\_Porphyrin/11938173](https://chemrxiv.org/articles/COVID19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolismby_Binding_to_Porphyrin/11938173).
18. Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 382. № 18. P. 1708–1720.
19. Теплова Н.В., Гришин Д.В. Коррекция эндотелиальной дисфункции при COVID-19 // Медицинский алфавит. 2020. № 22. С. 56–59.
20. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S. et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 382. № 20. P. e60.
21. Lee M.-H., Perl D.P., Nair G. et al. Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19 // N. Engl. J. Med. 2021. Vol. 384. № 5. P. 481–483.
22. Yaghi S., Ishida K., Torres J. et al. SARS-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system // Stroke. 2020. Vol. 51. № 7. P. 2002–2011.
23. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 12 (XX.07.2021). М.: Министерство здравоохранения РФ, 2020.
24. Алашеев А.М., Анисимова Л.Н., Белкин А.А. и др. Вертикализация пациентов в процессе реабилитации. Клинические рекомендации. М., 2014.
25. Демченко Е.А., Красникова В.В., Янишевский С.Н. Практические рекомендации по физической реабилитации больных с тяжелым течением COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии // Артериальная гипертензия. 2020. Т. 26. № 3. С. 327–342.
26. Hodgson C.L., Stiller K., Needham D.M. et al. Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults // Crit. Care. 2014. Vol. 18. № 6. P. 658.
27. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 2 (31.07.2020). М.: Министерство здравоохранения РФ, 2020.
28. Tingbo L., Hongliu C., Yu C. et al. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. 2020.
29. Borg G.A. Psychophysical bases of perceived exertion // Med. Sci. Sports Exerc. 1982. Vol. 14. № 5. P. 377–381.
30. Конова О.М., Буркин И.А., Дмитриенко Е.Г. и др. Применение поляризованного света в комплексном восстановительном лечении детей с травматическими повреждениями // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2010. № 4. С. 7–10.

### The Red Zone Specialists' Viewpoint on the Features of Pathogenetic Therapy and Rehabilitation of Patients with COVID-19 and Neurological Diseases

V.V. Kovalchuk, PhD, prof., M.S. Drozdova

N.A. Semashko City Hospital No. 38, St.-Petersburg

Contact person: Vitaliy V. Kovalchuk, vikoval67@mail.ru

*Provided the features of etiopathogenesis, course, therapy and prevention of neurological complications and manifestations of COVID-19, the common pathogenetic mechanisms of vascular diseases of the brain and angioedema due to COVID-19. Discussed the principles of management and features of rehabilitation of patients with COVID-19, such as postural correction, early mobilization, respiratory rehabilitation, physical therapy, physiotherapy. Analyzed the errors made by specialists during rehabilitation and ways to eliminate them.*

*Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, pathogenetic therapy, rehabilitation, postural correction, respiratory gymnastics*



# Диабетическая полиневропатия и деменция в практике врача-невролога

В рамках научно-практической конференции «Весенние неврологические чтения в Москве и Санкт-Петербурге» прозвучали доклады ведущих неврологов страны, посвященные оценке методов патогенетического лечения диабетической полиневропатии и рассмотрению современных тенденций диагностики и терапии когнитивных расстройств и деменции.



Профессор, д.м.н.  
П.Р. Камчатнов

## Многоликая диабетическая полиневропатия

Диабетическая полиневропатия (ДПН) относится к наиболее распространенным осложнениям сахарного диабета (СД). Как отметил Павел Рудольфович КАМЧАТНОВ, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, именно периферическая нервная система при СД становится своеобразным органом-мишенью. Между тем многообразие клинических форм ДПН, сочетание демиелинизирующего и аксонального поражения, комбинация метаболического, иммуноопосредованного, трофического и других факторов затрудняют определение этиологической принадлежности заболевания и выбор тактики лечения.

Первостепенное значение в патогенезе ДПН имеет накопление конечных продуктов гликирования. Важную роль играет окислительный стресс. Определенную лепту в патогенез невропатии при СД вносят нарушения микроциркуляции, дефицит необходимых для нормального метаболизма веществ, а также аутоиммунный компонент, инфильтрация нервного ствола лейкоцитами, гемосидерином и др. Риск развития заболевания может быть обусловлен генетической предрасположенностью: на сегодняшний день установлена группа потенциальных генов, мутации которых связаны с повышением риска развития полиневропатии.

Шванновские клетки (ШК) чувствительны к нарушениям углеводного обмена. Инсулинорезистентность приводит к нарушению липидного обмена в ШК, а резкие колебания концентрации глюкозы в крови изменяют функцию и структуру ШК.

По данным А.Р. Hackett и соавт.<sup>1</sup>, морфологически изменение чувствительности к инсулину и гипергликемия способствуют истончению миелиновой оболочки нерва и нарушению проводимости по нервным волокнам. Раннее истончение миелиновой оболочки

показано в эксперименте на генетической модели диабетической невропатии седалищного нерва у грызунов. Поражение двигательных, чувствительных, блуждающих нервных волокон различных отделов нервной системы во многом объясняет разнообразие клинических форм ДПН.

Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что инфекция COVID-19 у больных СД усугубляет развитие и течение полиневропатии<sup>2</sup>. Дело в том, что на фоне коронавирусной инфекции усиливается активность воспалительного процесса за счет синтеза цитокинов, баланс смещается в сторону провоспалительных цитокинов. Как следствие – ускорение темпов развития полиневропатического синдрома.

Как уже отмечалось, клинические проявления ДПН разнообразны. Поражение тонких чувствительных волокон характеризуется ощущением жжения, развитием парестезии, гиперестезии на фоне снижения болевой, температурной и висцеральной чувствительности. Поражение толстых сенсорных волокон сопровождается снижением вибрационной и глубокой чувствительности, угнетением сухожильных и периостальных рефлексов. При поражении вегетативной нервной системы

<sup>1</sup> Hackett A.R., Strickland A., Milbrandt J. Disrupting insulin signaling in Schwann cells impairs myelination and induces a sensory neuropathy // Gila. 2020. Vol. 68. № 5. P. 963–978.

<sup>2</sup> Atri A., Kocherlakota C.M., Dasgupta R. Managing diabetic foot in times of COVID-19: time to put the best 'foot' forward // Int. J. Diabetes Dev. Ctries. 2020.



## Сателлитный симпозиум компании «Канонфарма продакшн»

наблюдаются дистальный анги-дроз, гиперкератоз, акроцианоз, периферические отеки, остеоартропатия.

В соответствии с концепцией Эвинга, при СД 2-го типа в первую очередь страдают миелинизированные парасимпатические и чувствительные волокна. Нарушение функции парасимпатических нервов при вегетативной полиневропатии сопровождается дисфункцией кишечника и желчного пузыря, локальными трофическими нарушениями, эректильной дисфункцией и нейрогенным мочевым пузырем.

Ведущими симптомами вегетативной ДПН считаются нарушения регуляции сосудистого тонуса и расстройство регуляции сердечного ритма. Установлено, что скорость прогрессирования кардиальной автономной невропатии опережает формирование поздних сосудистых осложнений СД. 50% пациентов с кардиальной автономной невропатией умирают в течение двух с половиной лет после ее диагностики, в 20–25% случаев причиной внезапной смерти становится первое и последнее клиническое проявление заболевания.

Сердечно-сосудистая дисфункция при вегетативной полиневропатии у больных СД может проявляться ортостатической гипертензией или гипотензией, нарушением суточного ритма артериального давления, синдромом постуральной тахикардии, безболезненной ишемией миокарда, снижением вариабельности сердечного ритма и др.

Лечение пациентов с ДПН предусматривает комплексный подход, предполагающий не только интенсивный контроль уровня гликемии, но и назначение патогенетической терапии, направленной

на восстановление пораженных нервов, а также симптоматической терапии, способствующей уменьшению выраженности болевого синдрома. Однако нормализация гликемии при СД не всегда предупреждает развитие ДПН, а симптоматическая терапия (амитриптилин, прегабалин, габапентин, дулоксетин, венлафаксин) в ряде случаев неэффективна в купировании болевого синдрома. Очевидно, что патогенетическая терапия, предусматривающая использование антиоксидантов, занимает важное место в схеме лечения пациентов с ДПН.

Одним из наиболее эффективных патогенетических препаратов признана тиоктовая (альфа-липоевая) кислота. Тиоктовая кислота, обладающая антиоксидантными свойствами, способствует нейтрализации действия окислительного стресса, снижению выраженности повреждения липидных мембран свободными радикалами. Тиоктовая кислота предупреждает повреждение ШК при гипергликемии, сохраняя тем самым оболочку периферического нейрона, обеспечивающую качество и скорость проведения сигнала. По сути речь идет о прицельном воздействии на орган-мишень и поддержании качества обмена информацией между нейронами. Не случайно тиоктовая (альфа-липоевая) кислота включена в большинство современных европейских руководств по ведению пациентов с ДПН.

В исследовании J.C. Won и соавт.<sup>3</sup> пациенты с болевой ДПН в течение 12 недель получали альфа-липоевую кислоту 600 мг/сут. Показано, что обеспечение эффективной дозы препарата на протяжении трехмесячного курса позволяет добиться достоверного

уменьшения интенсивности болевого синдрома и хорошего терапевтического результата.

Эффективность терапии тиоктовой кислотой у больных ДПН подтверждена в ряде исследований (ALADIN I, II, III, DEKAN, ORPIL, SYDNEY). Применение тиоктовой кислоты в разных дозах и разные сроки лечения обеспечивало эффективное снижение интенсивности болевого синдрома и улучшение чувствительности. Переносимость препарата была хорошей.

Среди дженериков тиоктовой кислоты особого внимания заслуживает препарат Тиолепта, биоэквивалентный референтному препарату немецкого производства и даже несколько превосходящий последний по скорости достижения максимальных концентраций.

Результаты исследования «Этика» продемонстрировали высокую эффективность и безопасность препарата Тиолепта при ДПН<sup>4</sup>. Тиолепта достоверно уменьшает невропатическую симптоматику, причем эффект сохраняется в течение трех месяцев после прекращения приема препарата. Тиолепта хорошо переносится пациентами и имеет высокую степень безопасности.

В исследовании Е.Р. Баранцевича и соавт. 2016 г. применение препарата Тиолепта способствовало более значимому увеличению скорости проведения нервного импульса по чувствительному и двигательному нервному волокну.

Препарат Тиолепта выпускается в форме раствора для инфузий, концентрата для приготовления раствора для инфузий и таблеток. Активным веществом препарата в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий является меглюминовая соль ти-

<sup>3</sup> Won J.C., Kwon H.S., Moon S.S. et al.  $\gamma$ -linolenic acid versus  $\alpha$ -lipoic acid for treating painful diabetic neuropathy in adults: a 12-week, double-placebo, randomized, noninferiority trial // *Diabetes Metab. J.* 2020. Vol. 44. № 4. P. 542–554.

<sup>4</sup> Строчков И.А., Фокина А.С. Тиолепта® уменьшает позитивную невропатическую симптоматику при диабетической полиневропатии – исследование «Этика» // *Медицинский совет.* 2012. № 4. С. 60–65.



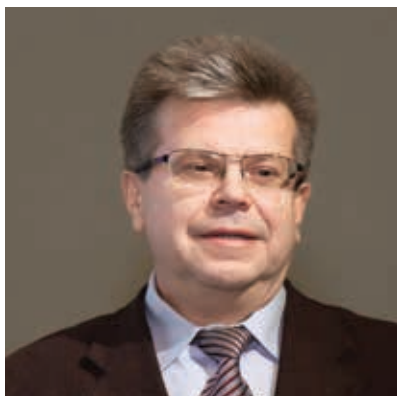
## Научно-практическая конференция «Весенние неврологические чтения в Москве и Санкт-Петербурге»

октовой кислоты. Использование меглюминовой соли тиоктовой кислоты ассоциируется:

- с минимальной нагрузкой на сердечно-сосудистую систему при условии достаточно быстрого введения препарата с помощью перфузора (не менее 12 минут);

- сокращением затрат на приготовление внутривенных инфузий;
- удовлетворением потребности в лекарственном веществе 600 мг;
- развитием минимального количества побочных реакций по сравнению с другими солями тиоктовой кислоты.

После курса внутривенного введения препарата больного ДПН переводят на пероральный прием Тиолепты 600 мг/сут однократно в течение двух-трех месяцев. Длительная терапия препаратом Тиолепта рекомендована больным ДПН с поражением периферических нервов иного генеза.



Профессор, д.м.н.  
В.В. Ковальчук

Согласно патогенетической классификации деменций, представленной Виталием Владимировичем КОВАЛЬЧУКОМ, заслуженным врачом РФ, д.м.н., профессором, председателем Общества реабилитологов Санкт-Петербурга, руководителем Центра медицинской реабилитации Городской больницы № 38 им. Н.А. Семашко, профессором Кембриджского университета, выделяют сосудистую, нейродегенеративную (болезнь Альцгеймера, болезнь Пика, деменция с тельцами Леви, лобно-височная дегенерация) и смешанную деменцию. Причем в генезе любой деменции или когнитивного расстройства в разной степени присутствует сосудистый компонент.

Самой частой причиной нейродегенеративной деменции считается болезнь Альцгеймера. Как известно, существуют три гипотезы этиологии болезни Альцгеймера: холинергическая (снижение синтеза ацетилхолина), амилоидная (накопление в тканях головного мозга бета-амилоида) и гипотеза тау-белка. В основе гипотезы тау-белка лежат отклонения в его структуре. Избыточное фосфорилирование тау-белка приводит к связыванию

### Когнитивные и психоэмоциональные расстройства.

#### Взаимосвязь и взаимодополнение.

#### Современные тенденции диагностики и терапии.

#### Неожиданные факторы риска и увлекательные факторы профилактики

нитей белка друг с другом, образованию нейрофибрилярных клубков и разрушению транспортной системы нейронов.

Определенные сложности могут возникнуть при диагностике кортикобазальной дегенерации (КБД), являющейся спорадическим дегенеративным заболеванием центральной нервной системы, затрагивающим преимущественно лобно-теменную кору и черную субстанцию. Заболевание характеризуется постепенным и непрерывным прогрессированием. Клинически КБД проявляется асимметричным акинетико-ригидным синдромом, насильственными движениями, апраксией, дизартрией, дисфагией, надъядерным параличом взора, лобной симптоматикой. Позже могут отмечаться интеллектуально-мнестические расстройства.

Для постановки диагноза КБД необходимо наличие трех из шести признаков:

- 1) L-ДОФА-резистентный акинетико-ригидный синдром;
- 2) феномен чужой конечности;
- 3) апраксия или нарушение сложных видов глубокой чувствительности;
- 4) фокальная дистония в конечности;
- 5) миоклония;
- 6) грубый поструральный или кинетический тремор.

Особого внимания заслуживает синдром чужой конечности – сложный психосенсорный феномен, когда субъективные ощущения от-

чуждения конечности сочетаются с объективной автономной двигательной активностью. В результате так называемая чужая рука осуществляет разнообразные, синкинетические движения или движения, противоречащие действиям здоровой руки. Опасность заключается в целенаправленных действиях, поскольку рука может нанести непоправимый вред себе или хозяину.

К развитию когнитивных расстройств может привести и болезнь Крейтцфельда – Якоба, или синдром Стила – Ричардсона – Ольшевского. Для данного заболевания характерно наличие триады симптомов в виде супрануклеарной офтальмоплегии, псевдобульбарного паралича и акинетико-ригидного синдрома. Нейровизуализация – один из наиболее важных методов, с помощью которого можно осуществлять дифференцированную диагностику нейродегенеративных заболеваний.

Основным отличием сосудистой деменции от деменции, вызванной нейродегенеративным процессом, является неравномерность поражения высших мозговых функций. Различают мультиинфарктную деменцию и деменцию вследствие единичного инфаркта. Мультиинфарктная деменция характеризуется острым началом и ступенчатым прогрессированием. Деменции вследствие инфаркта в стратегически важной зоне соответствует стабильное течение без нарастания когнитивного дефекта.



## Сателлитный симпозиум компании «Канонфарма продакшн»

Выделяют несколько клинических вариантов сосудистой деменции. Наиболее типичным считается дисмнестический, или амнестический (близкий по проявлениям к корсаковскому синдрому), с преобладанием грубого снижения памяти на текущие события, дезориентацией в пространстве и времени, конфабуляцией, в меньшей степени – со снижением памяти на прошлые события. Для псевдопаралитического варианта характерны преобладание благодушно-эйфорического настроения, существенное снижение самокритики, гиперсексуальность, особенно у женщин среднего и пожилого возраста с коронавирусной инфекцией. В то же время при псевдопаралитическом варианте сосудистой деменции нарушения памяти выражены незначительно. Реже встречается асемический вариант (асемия – расстройство понимания условных знаков) с превалированием локальных корковых нарушений, прежде всего афазии, и ярко выраженным апато-абулическим синдромом.

К факторам риска когнитивных расстройств относят возраст старше 75 лет (хотя все чаще встречаются пациенты 40–50 лет с выраженными когнитивными расстройствами после перенесенного инсульта или коронавирусной инфекции), женский пол, черепно-мозговую травму, деменцию и/или синдром Дауна в семейном анамнезе, депрессивные расстройства, сахарный диабет, сосудистые заболевания (СЗ) головного мозга (ГМ).

Адекватная своевременная терапия, равно как и профилактика СЗ ГМ, способна предупредить развитие когнитивной дисфункции. Медикаментозная терапия и профилактика СЗ ГМ и осложнений осуществляется по принципу «АБС»: антигипертензивные средства, блокаторы тромбообразования и статины. Гипотензивная терапия эффективна в целях первичной и вторичной профилактики инсульта. Однако резко и чрезмерно снижать артериальное давление при СЗ ГМ не следует, поскольку можно спровоцировать

ишемический инсульт у больных, имеющих к этому предпосылки.

Установлено, что при выраженном атеросклерозе сосудов ГМ при резком повышении артериального давления риск внутримозгового кровоизлияния значительно меньше, чем при свободной проходимости крупных мозговых сосудов. Поэтому активную гипотензивную терапию необходимо проводить тем пациентам, у которых отсутствуют признаки тромбозующего поражения. Профессор В.В. Ковальчук акцентировал внимание коллег на психоэмоциональных расстройствах – невротических и депрессивных расстройствах, вегетативных и панических нарушениях. Среди невротических расстройств выделяют неврастению, невроз навязчивых состояний, истерию (диссоциативные расстройства, истерическое расстройство личности, тревожная депрессия, соматоформные расстройства).

Группа навязчивых состояний достаточно обширна и включает в себя навязчивые представления (звуковые, тактильные, вкусовые, зрительные), навязчивые мысли (навязчивые сомнения, опасения, воспоминания, кошунственные мысли и мудрствования), навязчивые страхи (пана-, нео-, никто-, ското-, бронто-, селенофобия и др.). Среди навязчивых страхов выделяют страх ситуаций, например женитьбы (гамофобия), страх болезней (кардио-, канцеро-, лиссофобия и др.), животных (зоофобия), предметов и образов (агио-, цикло-, библио-, киберфобия и др.), людей (антропо-, социо-, погоно-, генофобия и др.). Существует страх чисел в целом (нумерофобия), 8 (октофобия) и 13 (трискадекафобия) в частности, страх замкнутых пространств (клаустрофобия) и открытых мест (агорафобия).

В группу навязчивых состояний также входят навязчивые действия. Они могут быть как отвлеченные и социально неопасные (артитромания), так и образные с тягостным содержанием и даже социально опасные (сексуальная пиромания при пиромании).

Как известно, триада основных симптомов депрессии у взрослых состоит из подавленного настроения, не зависящего от обстоятельств, в течение длительного периода времени, ангедонии – потери интереса или удовольствия от ранее приятной деятельности, выраженной утомляемости, упадка сил. В настоящее время ангедонию рассматривают не только как один из критериев депрессии, но и как маркер ее тяжести. В ряду профилактических факторов деменции особое место отводится циннамальдегиду, полифенолу (красное вино) и активации глимфатической системы. Циннамальдегид эффективно воздействует на тау-белок, препятствуя прогрессированию когнитивных расстройств. Он содержится в корице. Достаточной терапевтической дозой считается 1/4–1/2 чайной ложки корицы в день. Красное вино (ресвератрол) обладает специфическими защитными свойствами в отношении нервных клеток и способствует значительному повышению выживаемости клеток ГМ при инсульте. Наибольшая концентрация ресвератрола содержится в бордосском, бургундском (Пино Нуар) и винах из долины Вальполичелла. Нарушение деятельности глимфатической системы приводит к нарушению выведения бета-амилоида и тау-белков. Сон – главное условие улучшения деятельности глимфатической системы ГМ. Во время сна глимфатическая система работает в два раза активнее, чем в период бодрствования. Наиболее эффективная поза во время сна – на боку. «Таким образом, полноценный сон на боку, четверть чайной ложки корицы в сутки и пара бокалов ресвератрола могут оказать достойную профилактику когнитивных расстройств», – констатировал профессор В.В. Ковальчук.

К сожалению, в рутинной практике специалистам часто приходится прибегать не к профилактике, а к терапии когнитивных расстройств. Препаратами первого выбора при деменции считаются ингибиторы холинэстеразы и сти-



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

муляторы глутаматергической системы, оказывающие потенциал-зависимое и неконкурентное ингибирование NMDA-рецепторов и обладающие высокой биоэквивалентностью оригинальному лекарственному средству. К таким препаратам относится Мемантин Канон. Его применяют один раз в сутки по следующей схеме: первая неделя – 5 мг/сут, вторая неделя – 10 мг/сут, третья – 15 мг/сут, с четвертой недели и далее – 20 мг/сут. Мемантин Канон полностью биоэквивалентен референтному препарату. На фоне применения препарата Мемантин Канон в отличие от плацебо достоверно увеличивается повседневная активность пациентов (рис. 1)<sup>5</sup>. В целом подход к лечению деменции и депрессии должен быть комплексным. Поскольку нейродегенерация лежит в основе многих неврологических и психиатрических заболеваний, а традиционные препараты не способны препятствовать ей, необходима новая терапевтическая стратегия, направленная на торможение нейродегенеративных процессов. С этой целью можно использовать нейроцитопротекторы, которые действительно эффективны при когнитивных расстройствах

и отвечают главным требованиям. Нейроцитопротектор с вазоактивным компонентом соответствует трем основным условиям, предъявляемым к идеальному нейроцитопротектору, и трем условиям, предъявляемым к идеальному вазоактивному препарату. Именно таким вазоактивным препаратом является Винпотропил, который уменьшает сосудистое сопротивление, увеличивает потребление кислорода и глюкозы нервной тканью, способствует трансформации процесса распада на энергетически более экономный путь (аэробный). Винпотропил сочетает в себе свойства нейроэнергетокорректора и нейропротектора. Повышение лизосомальной активности нервной ткани, ускорение распада продуктов анаэробного гликолиза при приеме Винпотропила приводят к восстановлению процессов клеточной саморегуляции, стимуляция окислительного процесса – к стабилизации нейрональных мембран, нейрометаболическое и энергетическое обеспечение межнейрональной рецепции – к стимуляции синаптических процессов. Нейроцитопротектор должен влиять на кальциевый сигнальный путь и активацию волокон голубого пятна (*locus coeruleus*). Почему так важна активация волокон голубого пятна? Дело в том, что *locus coeruleus* образует связи со всеми структурами мозга, отвечающими за когнитивные и психоэмоциональные реакции. Эффективная комбинация винпоцетина и пирацетама (Винпотропил) активирует *locus coeruleus*, влияет на кальциевые сигнальные пути и регулирует дофаминергические рецепторы, что крайне важно при когнитивных расстройствах. Препарат достоверно улучшает и восстанавливает память и внимание. Эффективность, переносимость и безопасность Винпотропила подтверждены в ряде клинических исследований.

Винпотропил по праву можно назвать усиленным ноотропом. Выпускается в удобной форме – в виде делимой таблетки (10 мг винпоцетина и 800 мг пирацетама), а также в форме капсул (5 мг винпоцетина и 400 мг пирацетама). Винпотропил производится в соответствии со стандартом GMP.

Схема применения: Винпотропил в форме капсул 5/400 № 30 и 60 – по одной-две капсулы перорально (перед едой) два-три раза в день, поддерживающая терапия – по одной капсуле три раза в день; Винпотропил в форме таблеток 10/800 № 60 – по одной таблетке (независимо от приема пищи) два-три раза в день. Длительность курса – от двух-трех недель до 2–6 месяцев. Обеспечение правильной нейропластичности является необходимым условием успешной терапии и реабилитации пациентов с нейрональными и нейрососудистыми нарушениями. Прежде всего это касается влияния на восстановление и формирование адекватных ключевых межнейрональных взаимодействий с помощью уменьшения общей численной плотности десмосомоподобных синапсов (неспециализированные, неконтролируемые контакты). Нейроцитопротекция должна способствовать обеспечению структурных компонентов клеточных мембран. Доказано, что холин – незаменимый предшественник фосфатидилхолина (лецитина) – обеспечивает восстановление и синтез *de novo* фосфолипидов клеточных мембран, синтез ацетилхолина и дофамин<sup>6</sup>. Следует помнить, что дефицит ацетилхолина при СЗ ГМ приводит к деструкции мембран для поддержания холинергической трансмиссии. Поэтому активация синтеза ацетилхолина является значимым требованием, предъявляемым к нейроцитопротектору. Таким свойством обладает препарат



\* p < 0,05.

Рис. 1. Увеличение повседневной активности на фоне применения мемантина

<sup>5</sup> Winblad B., Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine) Clinical Trial // Int. J. Geriatr. Psychiatry. 1999. Vol. 14. № 2. P. 135–146.

<sup>6</sup> Klein J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on choline-containing phospholipids // J. Neural. Transm. (Vienna). 2000. Vol. 107. № 8–9. P. 1027–1063.



# ВОСТРЕБОВАННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

реклама

РУ: ЛПС-009442/09



РУ: ЛПС-002172

## ▶ Тиолепта®

*Альфа-липоевая кислота*

**Антиоксидант для  
патогенетической  
терапии полинейропатии<sup>1</sup>**

РУ: ЛСР-004850/10



Новая  
экономичная упаковка  
капсулы 400 мг № 56

## ▶ Холитилин®

*Холина альфосцерат*

**Препарат выбора для лечения  
выраженных возрастных  
нарушений деятельности мозга**

ЛП-003287



ЛП-000669

## ▶ Мемантин Канон

*Мемантин*

**Проверенное средство  
для лечения деменции<sup>2,3</sup>**

С полной инструкцией по препаратам можно ознакомиться на сайте [www.canonpharma.com](http://www.canonpharma.com)

<sup>1</sup>Строков И.А., Фокина А.С. Тиолепта® уменьшает позитивную невропатическую симптоматику при диабетической полинейропатии – исследование «ЭТИКА». Медицинский Совет. 2012; 4:60-5

<sup>2</sup>Пилипенко П.И. Лечение когнитивных расстройств в зеркале доказательной медицины, 2009 г, №6. Медицинские науки

<sup>3</sup>Rieke J, medwelt 47, 251-4, 1996. (n=1420)



**КАНОНФАРМА  
ПРОДАКШН**

[www.canonpharma.ru](http://www.canonpharma.ru)

**ЗАО «Канонфарма продакшн»**

141100, Московская область, г. Щелково,

ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54, +7 (495) 797-96-63



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



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

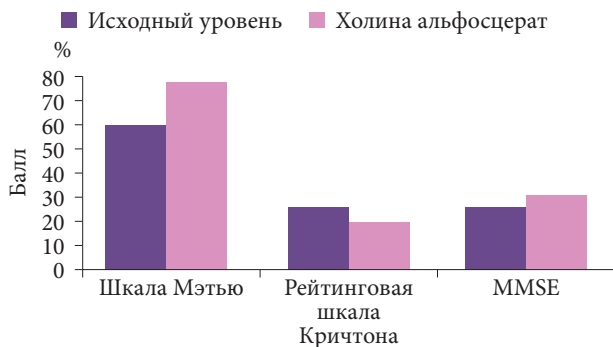
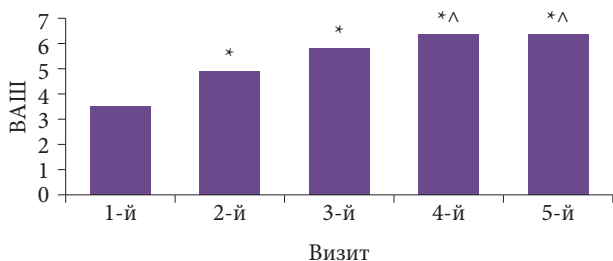


Рис. 2. Эффективность холина альфосцерата у пациентов с неврологическим дефицитом после острого нарушения мозгового кровообращения и транзиторной ишемической атаки



\*  $p < 0,01$  по сравнению с 1-м визитом.  
 $\wedge p < 0,001$  по сравнению с 3-м визитом.

Рис. 3. Улучшение самочувствия после двухнедельного приема Мексигон

Холитилин, полностью биоэквивалентный референтному препарату. Показаниями к применению препарата Холитилин являются психоорганический синдром на фоне дегенеративных заболеваний и инволюционных процессов ГМ, первичные и вторичные когнитивные нарушения, нарушение поведения и аффективной сферы в пожилом возрасте, мультиинфарктная деменция. Применение холина альфосцерата у больных с неврологическим дефицитом ассоциируется с его выраженным регрессом, достоверным уменьшением функционального ограничения повседневной деятельности, улучшением когнитивных функций (рис. 2). Холитилин в форме раствора для внутримышечного или внутривенного введения назначают по 1000 мг/сут в течение 15–20 дней. Холитилин в форме капсул 400 мг применяют по схеме: одна

капсула три раза в сутки в течение шести месяцев (продолжительность лечения определяет врач).

Еще одним незаменимым предшественником фосфатидилхолина является препарат Цересил Канон, способствующий коррекции метаболических и белоксинтетических процессов в сосудистой стенке и клетках, прежде всего в мембранах. Цересил Канон, содержащий японскую субстанцию, выпускается в ампулах и в виде раствора для приема внутрь. Цересил Канон назначают по одной ампуле (1000 мг) каждые 12 часов внутривенно капельно, внутримышечно с первых суток после ишемического инсульта или черепно-мозговой травмы. С пятого дня терапии применяют препарат в форме раствора для приема внутрь по 500–2000 мг один-два раза в день. Курс лечения – не менее шести недель. Профессор В.В. Ковальчук акцентировал внимание коллег на синергизме действий компонентов комбинации – препаратов Винпотропил и Мексигон при совместном применении.

Следует отметить, что Мексигон содержит эффективную комбинацию этилметилгидроксипиридина сукцината с пиридоксином. Он по праву считается препаратом выбора при СЗ ГМ и возникновении симптомов астении и тревожности. Препарат назначают по одной таблетке три раза в сутки. Начальная доза – одна-две таблетки один-два раза в сутки с постепенным повышением дозы. Максимальная суточная доза – шесть таблеток. Курс лечения – 2–8 недель. Под руководством профессора А.Н. Боголеповой было проведено исследование эффективности совместного применения Мексигон и Винпотропила 10/800 у пациентов с хронической ишемией головного мозга 1–2-й стадий<sup>7</sup>. В первый месяц лечения пациенты получали Мексигон по одной таблетке три раза в день, во второй месяц – комбинированную терапию препаратом Мексигон по одной таблетке три раза в день и препаратом Винпотропил 10/800 по одной таблетке три раза

в день. 93% пациентов отмечали улучшение самочувствия через две недели терапии препаратом Мексигон, 100% пациентов – спустя месяц лечения (рис. 3). В целом результаты исследования продемонстрировали, что комбинация препаратов Мексигон и Винпотропил обеспечивает более эффективную терапию СЗ ГМ, более значимые клинические результаты. Комбинация рекомендована к назначению с ранних стадий развития патологического процесса.

Завершая выступление, профессор В.В. Ковальчук представил оптимальную схему терапии пациентов с СЗ ГМ (хроническая ишемия головного мозга, инсульт): на первом этапе в течение одного-двух месяцев проводится курсовое лечение препаратами Цересил Канон и Холитилин с целью максимизации эффекта и минимизации риска инвалидизации, на втором этапе с помощью препаратов Мексигон и Винпотропил в течение длительного периода времени (6–12 месяцев) осуществляется основная и поддерживающая терапия.

### Заключение

Результаты исследований показывают эффективность и безопасность тиаконовой кислоты в комплексном лечении больных ДПН. Приведенные экспертами данные также свидетельствуют о важной роли стимуляторов глутаматергической системы и нейротропных препаратов в лечении пациентов с деменцией, когнитивными расстройствами, сосудистыми заболеваниями головного мозга.

Таким образом, «Канонфарма продакшн» предоставляет практическим врачам не только широкий выбор эффективных, безопасных и доступных лекарственных средств (Тиолепта, Мемантин Канон, Винпотропил, Мексигон, Холитилин, Цересил Канон), но и возможность осуществлять персонализированный подход к лечению пациентов с когнитивными и психоэмоциональными нарушениями. \*

<sup>7</sup> Боголепова А.Н., Бурд С.Г., Фрис Я.Е. Возможности использования комбинированной терапии у больных с хронической ишемией мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118. № 8. С. 33–37.



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!  
21–23 октября 2021 года состоится

# XX РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

## «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей. Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетических заболеваний, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках конгресса будет проходить конкурс молодых ученых по специальностям «педиатрия» и «стоматология» с вручением дипломов.

На конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологически активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, круглые столы, сессии «вопрос – ответ» и клинические разборы. По завершении проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

**Прием тезисов до 10 июля 2021 года.**

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЦЕВА  
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ  
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ  
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ  
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ  
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ  
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ  
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ  
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

# 2021

Москва, 21–23 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XX Российского конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82. E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru



# Акатинол Мемантин в современных схемах терапии деменции и когнитивного дефицита

*Когнитивные нарушения, встречающиеся при различных нозологических формах, являются важной медико-социальной проблемой, решение которой требует мультидисциплинарного подхода с участием врачей разных специальностей. Рассмотрению оптимальных подходов к диагностике и лечению когнитивных нарушений и психических расстройств был посвящен симпозиум компании «Мерц Фарма», организованный в рамках XVII Съезда психиатров России. С позиции доказательной медицины была обозначена важная роль Акатинола Мемантина как препарата выбора при деменции и когнитивном дефиците разной степени тяжести.*

## Когнитивные нарушения как мультидисциплинарная проблема

По данным, представленным Андреем Юрьевичем ЕМЕЛИНЫМ, д.м.н., профессором кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, более 20% населения старше 65 лет страдают когнитивными нарушениями (КН). При этом на долю деменции приходится 6,4% случаев. Безусловно, профилактика и раннее выявление у лиц пожилого возраста факторов риска развития когнитивных расстройств (КР) с последующим лечением имеют первостепенное значение и предполагают слаженную работу врачей общей практики, профилактической медицины, терапевтов, неврологов, гериатров, психиатров, медицинских генетиков.

Особый интерес представляют модифицированные факторы риска развития КР, в том числе приводящие к деменции, проблема распространения которой настолько актуальна, что Всероссийской организацией здравоохранения был разработан глобальный план

действий сектора общественного здравоохранения по реагированию на деменцию на 2017–2025 гг. Американской ассоциацией по изучению инсульта (American Stroke Association) совместно с Американской ассоциацией кардиологов (American Heart Association) была создана программа «7 шагов», предусматривающая соблюдение здорового образа жизни (отказ от курения, физическая активность, диета) и коррекцию факторов риска, способствующих уменьшению церебрального когнитивного резерва, до достижения целевых показателей, а именно: индекс массы тела < 25 кг/м<sup>2</sup>, уровни артериального давления < 120/80 мм рт. ст., общего холестерина < 5,2 ммоль/л, глюкозы < 5,5 ммоль/л. Установлено, что ожидаемая эффективность множественного подхода к коррекции факторов риска составляет 35%<sup>1</sup>.

По сути любая патология, приводящая к нарушению структурной или функциональной деятельности головного мозга, может сопровождаться когнитивной недостаточностью разной степени

выраженности. Но наиболее частой причиной КН являются нейродегенеративные заболевания, прежде всего болезнь Альцгеймера. Сосудистые патологии, травмы головного мозга и их последствия, дисметаболические и токсические энцефалопатии, нормотензивная гидроцефалия, инфекционные и аутоиммунные поражения нервной системы и другие заболевания также вносят вклад в развитие КР и требуют междисциплинарного подхода к лечению.

Сегодня можно с уверенностью утверждать, что вектор диагностических и терапевтических возможностей смещается в сторону додементных стадий КН. С целью идентификации пациентов на ранних додементных стадиях был предложен термин «легкие (субъективные) когнитивные нарушения», которые пока сложно верифицируются в рутинной практике, и термин «умеренные когнитивные нарушения» (УКН). Стадия УКН важна для идентификации лиц на этапе между нормальным старением и деменцией. По оценкам, у 15% пациентов старше 65 лет УКН в течение одного-двух лет прогрессируют и переходят в деменцию.

<sup>1</sup> Larson E.B. Prevention of late-life dementia: no magic bullet // Ann. Intern. Med. 2018. Vol. 168. № 1. P. 77–79.



## Сателлитный симпозиум компании «Мерц Фарма»

Пациент с додементной стадией КР может обратиться за консультацией к любому специалисту – врачу общей практики или терапевту, гериатру или неврологу. Главное при этом – соблюсти единый алгоритм обследования больного. Диагностика КР и является той мультидисциплинарной задачей, решение которой позволяет более масштабно оценить патогенез КН и разработать алгоритм ведения больного.

Дифференциальная диагностика КН включает клиническую, нейропсихологическую, лабораторную диагностику для выявления факторов риска и специфических маркеров заболевания. Кроме того, в диагностических целях используются инструментальные, нейровизуализационные и патоморфологические методы.

Нейропсихологическая диагностика начинается со скрининга, направленного на выявление пациентов с риском развития КН с последующим наблюдением. Затем проводится развернутое трехуровневое нейропсихологическое тестирование как дополнительный элемент топической диагностики. При этом используются максимально доступные, не требующие дополнительного методического сопровождения тесты, помогающие оценить разные сферы когнитивной деятельности.

Структурная нейровизуализация с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяет выявить «потенциально курательные заболевания» и оценить выраженность очаговых или диффузных изменений. Нередко основной причиной КН является гипердиагностика сосудистых заболеваний. Это обусловлено тем, что нейрорадиологи склонны соотносить незначительные изменения с сосудистым пораже-

нием и делать выводы о наличии сосудистой патологии. Чтобы избежать ошибок, целесообразно использовать шкалы для оценки выраженности атрофических и сосудистых изменений.

Известен ряд прижизненных биомаркеров, широкое внедрение которых сделало возможным не только патоморфологическую, но также лабораторную и нейровизуализационную диагностику КР. Например, Ассоциация Альцгеймера рекомендует для выявления болезни Альцгеймера на доклинической стадии определять биомаркеры амилоидоза, биомаркеры, связанные с тау-белком, и биомаркеры нейродегенерации<sup>2</sup>. Профилактика и лечение КН являются междисциплинарной проблемой, обусловленной поздним началом терапии, неадекватным выбором препаратов, назначением субтерапевтических доз, отсутствием единого междисциплинарного стандарта лечения различных этиологических вариантов и стадий КН, узким профилем показаний к назначению базисных антидементных препаратов, полипрагмазией, низкой приверженностью терапии.

В идеале ведение пациентов с КН должно осуществляться мультидисциплинарной бригадой, в состав которой помимо врача общей практики/терапевта или гериатра входят невролог, психиатр, афазиолог, врач лечебной физкультуры, медицинский психолог, диетолог, клинический фармаколог, физиотерапевт, социальный работник. Кроме того, основные принципы ведения пациентов с КН включают установление приоритетных целей терапии, своевременность ее назначения, индивидуальный подход, преемственность, динамичность, оценку и коррекцию аффективных и поведенческих нарушений.

Основой фармакотерапии КН считаются базисные антидементные препараты, к которым относятся ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и мемантин. Для коррекции аффективных и поведенческих расстройств также используется симптоматическая терапия.

К сожалению, на данный момент общепринятых рекомендаций по использованию лекарственных средств при УКН нет. Пациентам с УКН показана лишь корректировка факторов риска и при необходимости отмена сопутствующей терапии. Между тем сегодня имеются патофизиологические предпосылки к более раннему назначению базисных антидементных препаратов, в частности Акатинола Мемантина.

Акатинол Мемантин имеет доказанный нейропротективный эффект. Препарат влияет на все звенья нейродегенеративного и сосудистого фактора. Он ингибирует продукцию, агрегацию растворимых форм бета-амилоида (1–42) и способствует распаду уже агрегированных фибрилл, блокирует фосфорилирование тау-белка, оказывает противовоспалительный эффект, снижая уровень интерлейкина (ИЛ) 1-бета во фронтальной коре и гиппокампе и фактора некроза опухоли (ФНО) альфа в гиппокампе. На фоне длительного применения мемантина снижается нейрональная потеря в гиппокампе. Нейропротективный эффект Акатинола Мемантина при легкой и умеренной болезни Альцгеймера подтвержден результатами мультимодального нейровизуализационного исследования R. Schmidt и соавт.<sup>3</sup>

В целом полимодальное комбинированное лечение КН предполагает коррекцию факторов риска, улучшение церебральной перфузии, применение базисных

<sup>2</sup> Jack C.R.Jr., Bennett D.A., Blennow K. et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.* 2018. Vol. 14. № 4. P. 535–562.

<sup>3</sup> Schmidt R., Ropele S., Pendl B. et al. Longitudinal multimodal imaging in mild to moderate Alzheimer disease: a pilot study with memantine // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2008. Vol. 79. № 12. P. 1312–1317.



## XVII Съезд психиатров России

антидементных препаратов (ингибитор АХЭ, мемантин) с использованием адъювантной терапии и назначение симптоматической терапии.

Завершая выступление, профессор А.Ю. Емелин подчеркнул,

что подтверждением значимости мультидисциплинарного подхода стала разработанная ведущими экспертами в области неврологии, психиатрии и гериатрии комплексная междисциплинарная и межведомственная программа

профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста до 2025 г., которая в ближайшее время начнет активно внедряться в клиническую практику.

### Когнитивные нарушения и психические расстройства

Как отметила Наталия Николаевна ПЕТРОВА, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета, председатель Бехтеревского психиатрического общества Санкт-Петербурга, в последнее время представления о диагностике и медикаментозном лечении психических расстройств претерпели некоторые изменения. Так, уже в Международной классификации 10-го пересмотра фактически наметилась тенденция к отказу от классической пастеровской парадигмы модели болезни в отношении психических и поведенческих расстройств. В отсутствие четких представлений о специфической этиологии и патогенезе сложно говорить о специфической клинической картине психических нарушений.

Установлено, что между шизофренией, биполярным расстройством и рекуррентной депрессией существует клиническое, генетическое, нейровизуализационное и когнитивное сходство<sup>4, 5</sup>. Сказанное касается и КН, которые наблюдаются при широком спектре психической патологии. В 1999 г. А. Breier назвал нарушения когнитивных функций третьей ключевой группой симптомов наряду с позитивными и негативными нарушениями<sup>6</sup>.

Изучение нейрокогнитивного дефицита имеет прямое отношение к пониманию биологических механизмов шизофрении, поскольку когнитивные симптомы занимают промежуточное положение между клиническими симптомами и нейроанатомическим субстратом шизофрении. Сегодня нейрокогнитивный дефицит при шизофрении выходит на первый план, поскольку именно с ним ассоциируются формирование когнитивного эндофенотипа болезни и высокий риск развития психоза. Неудивительно, что нейрокогнитивный дефицит при шизофрении приобретает статус самостоятельной терапевтической мишени.

Первым критерием наличия когнитивного эндофенотипа является когнитивный дефицит у здоровых родственников пациентов с шизофренией первой степени родства. КН при шизофрении наблюдаются уже на преморбидном этапе. По данным докладчика, у 91,6% пациентов с первым эпизодом регистрируются нарушения рабочей памяти, внимания, скорости обработки информации, семантической системы, у 82,9% пациентов определяются тяжелые КН.

На патогенез шизофренических расстройств и когнитивного дефицита влияют нарушения дофа-

миновой системы с гипофункцией NDMA-рецепторов, а также гиперактивность глутамата<sup>7</sup>.

До 60% больных психотической депрессией имеют КН. По данным профессора Н.Н. Петровой, у всех пациентов с рекуррентной депрессией фиксируются нарушения психомоторной скорости и зрительно-моторной координации. Между нарушениями определенных когнитивных функций и степенью выраженности депрессивной симптоматики существует прямая корреляция. Это согласуется с данными зарубежных авторов, которые утверждают, что КН при депрессии нельзя рассматривать как эпифеномен, вторичный по отношению к расстройствам настроения.

Систематический обзор и метаанализ исследований когнитивного статуса пациентов после большого депрессивного расстройства показали, что в период ремиссии 73% из 75 изученных когнитивных переменных снижаются<sup>8</sup>. Дефицит избирательного внимания, рабочей и долговременной памяти сохраняется в периоде ремиссии после тяжелой депрессии и усиливается при повторных эпизодах. Поэтому лечение депрессии должно быть направлено на когнитивную дисфункцию для оптимизации прогноза.

Когнитивное функционирование в периоде ремиссии биполярной депрессии, как и при рекуррентной депрессии, отчетливо страдает. По-

<sup>4</sup> Lawrie S.M., Olabi B., Hall J., McIntosh A.M. Do we have any solid evidence of clinical utility about the pathophysiology of schizophrenia? // *World Psychiatry*. 2011. Vol. 10. № 1. P. 19–31.

<sup>5</sup> Goodkind M., Eickhoff S.B., Oathes D.J. et al. Identification of a common neurobiological substrate for mental illness // *JAMA Psychiatry*. 2015. Vol. 72. № 4. P. 305–315.

<sup>6</sup> Breier A. Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis // *Br. J. Psychiatry Suppl*. 1999. Vol. 37. P. 16–18.

<sup>7</sup> Stahl S.M. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate // *CNS Spectr*. 2018. Vol. 23. № 3. P. 187–191.

<sup>8</sup> Semkowska M., Quinlivan L., O'Grady T. et al. Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Psychiatry*. 2019. Vol. 6. № 10. P. 851–861.



## Сателлитный симпозиум компании «Мерц Фарма»

казано, что 45% больных с биполярной депрессией 1-го типа и 38% пациентов с биполярной депрессией 2-го типа имеют КН<sup>9</sup>.

Сегодня можно говорить лишь о наличии количественных различий КН при шизоаффективном расстройстве, шизофрении, депрессивных нарушениях, но не об их специфичности. Несмотря на это, КН включаются в диагностические критерии значимых психических расстройств.

Отражают ли общие проявления когнитивной дисфункции при разных психических расстройствах общие нейробиологические механизмы их развития? Результаты первого исследования ассоциации между топологией функциональных сетей и когнитивными доменами у лиц с психозами (биполярное аффективное расстройство, шизофрения, шизоаффективное расстройство) позволили ученым сделать вывод, что в основе КН при психозах лежит общий нейробиологический механизм<sup>10</sup>.

Ряд авторов отмечают тесную взаимосвязь между большими психическими расстройствами, шизофренией, биполярным расстройством, рекуррентной депрессией и деменцией. Выявлены общие биомаркеры шизофрении и болезни Альцгеймера, которые касаются уменьшения объема гиппокампа, повышения уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО-альфа), снижения уровня мозгового нейротрофического фактора (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF). Кроме того, снижение уровня BDNF, изменение экспрессии провоспалительных

цитокинов и апоптотических генов, общие сосудистые факторы риска также определяют при болезни Альцгеймера и биполярной депрессии.

В экспериментальных исследованиях показано, что отложения бета-амилоида (Абета) приводят к поражению памяти и депрессивному поведению. Дисбаланс глутамата и дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси можно рассматривать как значимый общепатологический механизм.

Одним из перспективных исследовательских направлений считается изучение взаимосвязи депрессии и деменции. Установлено, что депрессия с поздним дебютом, сопровождающаяся КН, в несколько раз повышает риск развития деменции в будущем. Таким образом, поздняя депрессия считается фактором риска развития деменции.

Амилоид-ассоциированная депрессия, которая сопровождается высоким соотношением пептидов Абета40 к Абета42, в большей степени ассоциируется с продромальной болезнью Альцгеймера<sup>11</sup>.

Имеются нейробиологические свидетельства в пользу того, что поздняя депрессия связана с развитием деменции. У пациентов с поздним началом депрессии (после 60 лет) наиболее выражена атрофия лобной доли. Именно атрофия гиппокампа, но не ранняя депрессия в большей степени ассоциируется с поздней депрессией<sup>12</sup>.

Еще одним потенциальным признаком, имеющим прогностическое значение, может быть траектория развития КН у больных с поздней депрессией.

Считается, что КН, несмотря на удачно пролеченную депрессию, персистируют. Нарастание депрессивных симптомов в течение 11-летнего периода сопряжено с повышенным риском развития деменции.

У родственников пациентов с шизофренией и биполярным расстройством бывают нарушены когнитивные функции, опосредованные фронтально-теменной сетью. КН, которые имели место у пациентов с шизофренией и биполярным аффективным расстройством, наблюдались также у их здоровых родственников, что говорит о наличии определенной генетической опосредованности КН.

В пользу транснозологического взгляда на когнитивные расстройства свидетельствует метаанализ E. Sprooten и соавт. (2017) по оценке нейровизуализационных изменений у 21 427 пациентов с шизофренией, биполярным аффективным расстройством, рекуррентной депрессией и тревожным расстройством<sup>13</sup>. Установлена схожесть структуры нейрокогнитивного дефицита, морфологических изменений, касающихся прежде всего функционирования лобно-теменной нервной сети. Функционирование лобно-теменной нервной сети можно считать потенциальным трансдиагностическим биомаркером психопатологии расстройств шизофренического спектра<sup>14</sup>.

Профессор Н.Н. Петрова акцентировала внимание коллег на общих патогенетических механизмах психических расстройств, которые можно рассматривать как нейродегенеративные заболевания. Они характеризуются дисфункцией фронтальной коры.

<sup>9</sup> Чумаков Е.М., Петрова Н.Н., Лиманкин О.В., Ашенбреннер Ю.В. Когнитивные нарушения у пациентов с биполярным аффективным расстройством в ремиссии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. № 4. С. 12–18.

<sup>10</sup> Sheffield J.M., Kandala S., Tamminga C.A. et al. Transdiagnostic associations between functional brain network integrity and cognition // JAMA Psychiatry. 2017. Vol. 74. № 6. P. 605–613.

<sup>11</sup> Sun X., Steffens D.C., Au R. et al. Amyloid-associated depression: a prodromal depression of Alzheimer disease? // Arch. Gen. Psychiatry. 2008. Vol. 65. № 5. P. 542–550.

<sup>12</sup> Lloyd A.J., Ferrier I.N., Barber R. Hippocampal volume change in depression: late- and early-onset illness compared // Br. J. Psychiatry. 2004. Vol. 184. P. 488–495.

<sup>13</sup> Sprooten E., Rasgon A., Goodman M. et al. Addressing reverse inference in psychiatric neuroimaging: Meta-analyses of task-related brain activation in common mental disorders // Hum. Brain Mapp. 2017. Vol. 38. № 4. P. 1846–1864.

<sup>14</sup> Baker J.T., Holmes A.J., Masters G.A. et al. Disruption of cortical association networks in schizophrenia and psychotic bipolar disorder // JAMA Psychiatry. 2014. Vol. 71. № 2. P. 109–118.



топаретальной зоны, уменьшением объема гиппокампа, хроническим системным воспалением, снижением уровня BDNF, вовлеченностью системы глутамата.

В последнее время вовлеченности BDNF и системы глутамата в патогенез психических расстройств придается особое значение. Их рассматривают как основную мишень для фармакотерапии антидементными препаратами.

Аكاتиол Мемантин признан одним из наиболее эффективных специфических транзиттерных препаратов с хорошей доказательной базой. В исследовании дополнительное лечение пациентов с острым эпизодом шизофрении Аكاتиолом 10 мг два раза в день в течение шести недель способствовало улучшению концентрации и переключения внимания, способности решать задачи и запоминать слова. На фоне дополнительного 24-недельного лечения Аكاتиолом 10 мг два раза в сутки при хронической шизофрении и негативных симптомах улучшались когнитивные функции, особенно в отношении краткосрочной памяти, и значительно снижался суммарный балл по PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale, шкала позитивной и негативной симптоматики) по сравнению с плацебо<sup>15</sup>. Согласно данным российских исследователей (2010), постпсихотический период является показанием к назна-

чению Аكاتинола в комплексной терапии купирования острого состояния больных с первым психотическим эпизодом<sup>16</sup>. На фоне применения Аكاتинола в комплексной терапии улучшаются когнитивные функции, повышается степень критического отношения к болезни, формируется мотивация к участию в программах постредицидной терапии.

В исследовании D. de Lucena и соавт. (2009) оценивалась эффективность Аكاتинола при резистентной шизофрении<sup>17</sup>. Терапия Аكاتиолом 20 мг/сут в комбинации с клозапином в течение 12 недель способствовала улучшению состояния пациентов по общему баллу BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale, краткая шкала психиатрической оценки), шкалам позитивных (-1,38) и негативных симптомов (-3,33), баллу CGI (Clinical Global Impression, шкала общего клинического впечатления) (1,56) и данным MMSE (Mini Mental State Examination, краткая шкала оценки психического статуса).

Ряд метаанализов продемонстрировал положительный эффект Аكاتинола при добавлении к антипсихотикам в отношении депрессивной, когнитивной и негативной симптоматики шизофрении. Показано, что добавление Аكاتинола к антипсихотикам повышает уровень когнитивного функционирования.

Одним из потенциальных механизмов развития депрессии считает-

ся эксайтотоксичность, вызванная избыточным действием глутамата. Применение Аكاتинола Мемантина с постепенной титрацией дозы до 20 мг/сут позволяет не только улучшить когнитивное функционирование и дневную активность пациентов, но и повысить настроение.

Особого внимания заслуживает лечение депрессии на ранних стадиях болезни Альцгеймера в силу ограниченной эффективности ряда антидепрессивных препаратов. Применение сертралина и миртазапина не приводит к каким-либо значимым результатам. Антагонисты рецепторов NMDA, представителем которых является Аكاتиол Мемантин, более эффективны в лечении депрессии при болезни Альцгеймера, чем терапия на основе моноаминов. Аكاتиол Мемантин эффективно влияет на поведенческие и аффективные нарушения при болезни Альцгеймера.

В заключение профессор Н.Н. Петрова подчеркнула, что когнитивная дисфункция встречается при широком спектре психических расстройств и становится самостоятельной терапевтической мишенью, а отсутствие четких границ между отдельными диагностическими категориями позволяет рассматривать новые мишени и стратегии применения хорошо известных препаратов.

### Диагностика и лечение когнитивных нарушений: достижения, проблемы, перспективы

В начале выступления Владимир Юрьевич ЛОБЗИН, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, напомнил положения практических рекомендаций по клинической и лабораторной оценке больных УКН и демен-

цией. В них четко прописано, что пациентам с жалобами на ухудшение памяти врач обязан провести скрининговое нейропсихологическое исследование, а пациентам с атипичным или быстро прогрессирующим течением – многоуровневую оценку когнитивных функций, после чего

направить к специалисту (уровень доказательности А).

Необходимо провести опрос ухаживающего лица или родственника с целью выяснения состояния когнитивной сферы больного, его активности в повседневной жизни, настроения, сенсорных и моторных функций. Крайне важна оценка индивидуальных факторов риска, а также нейропсихологическое исследование, которое должно быть

<sup>15</sup> Schaefer M., Sarkar S., Theophil I. et al. Acute and long-term memantine add-on treatment to risperidone improves cognitive dysfunction in patients with acute and chronic schizophrenia // *Pharmacopsychiatry*. 2020. Vol. 53. № 01. P. 21–29.

<sup>16</sup> Маргушин А.А., Молина О.В. Опыт применения аكاتинолмемантина в комплексной терапии пациентов, перенесших первый психотический эпизод // *Тюменский медицинский журнал*. 2010. № 1. С. 55–56.

<sup>17</sup> De Lucena D., Simões Fernandes B., Berk M. et al. Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine // *J. Clin. Psychiatry*. 2009. Vol. 70. № 10. P. 1416–1423.





## Сателлитный симпозиум компании «Мерц Фарма»

мультимодальным, чтобы оценить все высшие когнитивные мозговые функции пациента. В целях исключения потенциально обратимых причин деменции всем больным проводится лабораторная диагностика.

В целом комплексная диагностика пациента с КН включает клиническую, нейропсихологическую, лабораторную и инструментальную диагностику, которая может быть структурной и функциональной.

Клинико-анамнестическое обследование необходимо начинать со сбора жалоб и анамнеза не только у самих пациентов, но и у сопровождающих их лиц (информантов) для объективизации получаемой информации. У всех пациентов с КР рекомендуется уточнять влияние КН на повседневную активность. Во время обследования от пациентов и их информантов необходимо получить сведения о сопутствующей медикаментозной терапии с целью выявления препаратов, негативно влияющих на выраженность КН, и полипрагмазии. Наследственная предрасположенность также имеет значение. Для ее оценки рекомендуется уточнять у пациентов и/или членов их семей наличие прогрессирующих нарушений памяти у кого-либо из родственников первой и второй линии. Особое внимание следует уделять сопутствующим признакам цереброваскулярной патологии, особенно у пациентов с предполагаемыми КР.

Во время опроса пациентов с КН врачу надлежит выявить наличие амнестического синдрома (снижение памяти на текущие события), афатических нарушений (трудности в подборе слов, жалобы на забывчивость), зрительно-пространственных расстройств (нарушение топографической ориентировки), акалькулии/аграфии (трудности в счете/письме), а также психотических нарушений и поведенческих расстройств. У пациентов с подозрением на нарушение речи для качественной оценки рекомендуется выстраивать разговор в форме диалога, когда возможны развернутые ответы на вопросы.

Арсенал разнообразных методик проведения нейропсихологическо-

го обследования достаточно широк. Их условно можно подразделить на основные и дополнительные. К основным относятся краткое исследование психического статуса (MMSE), MoCA-тест (Montreal Cognitive Assessment, Монреальская шкала оценки когнитивных функций), тест «Вербальные ассоциации», тест «5 слов» (адаптированный тест Гробура и Бушке), тест рисования часов. Вместе с тем специфических тестов, предназначенных для оценки деменции, не существует. Диагноз устанавливается на основании комплексного обследования. Американская ассоциация по борьбе с болезнью Альцгеймера предложила десять ранних признаков и симптомов:

- 1) ухудшение памяти на недавние события, влияющие на повседневную деятельность;
- 2) трудности в планировании или решении проблем;
- 3) сложности в выполнении повседневных задач дома, на работе или на отдыхе;
- 4) нарушение временной или пространственной ориентации;
- 5) проблемы зрительного распознавания и пространственного восприятия (цвета, расстояния, контрастность);
- 6) затруднение в подборе слов в разговорной или письменной речи;
- 7) систематическая потеря вещей (размещение их в необычных местах);
- 8) неспособность принимать адекватные решения (излишняя доверчивость, нерешительность);
- 9) уклонение от работы или иной деятельности (утрата хобби, снижение интересов);
- 10) эмоциональные нарушения.

Во время осмотра пациентов следует обращать внимание на их внешний вид (обычно пациенты с болезнью Альцгеймера следят за собой), речь (она структурирована) и поведение в присутствии/отсутствии родственников.

Постановка диагноза включает нейропсихологический и нозологический диагнозы. Для уточнения нозологического диагноза используются методы лабораторной и инструментальной диагностики. Лабораторная

диагностика позволяет верифицировать сосудистые факторы риска (липидограмма, гомоцистеин, глюкоза, гемоглобин), исключить вторичные когнитивные расстройства (тиреотропный гормон, витамины B<sub>9</sub> и B<sub>12</sub>, креатинин), провести генетическое исследование (генотип аполипопротеина E) и ликворологическую диагностику, чтобы подтвердить диагноз нейродегенеративной болезни, в частности болезни Альцгеймера.

Как уже отмечалось, биомаркеры могут помочь в диагностике КН на ранней стадии. Установлено, что изменение концентрации Аβета в головном мозге имеет место уже на продромальной стадии. Несколько позже нарушается церебральный метаболизм, появляется атрофия гиппокампа и коры головного мозга и, наконец, развиваются КР. Это очень длительный процесс. И чем дольше протекает болезнь, тем более высоким становится соотношение концентраций Аβета-42 и тау-протеина или коэффициента нейродегенерации (наиболее высокий при смешанной деменции). Это говорит о том, что сосудистые факторы риска вносят значительный вклад в скорость прогрессирования болезни Альцгеймера и любой сосудистой процесс рано или поздно приведет к развитию смешанной деменции, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста.

Следует учитывать уровень гомоцистеина в плазме крови. Его концентрация изменяется на разных стадиях КН. По данным докладчика, даже легкая гипергомоцистеинемия (> 15 ммоль/л) повышает отношение шансов развития деменции в 5,33 раза (95%-ный доверительный интервал 1,74–16,30).

При оценке результатов МРТ особое внимание надо обращать на медиобазальные отделы височных долей. Для качественной интерпретации данных МРТ используются полуколичественные шкалы: шкала глобальной кортикальной атрофии (GCA, Pasquer), шкала атрофии медиальных отделов височной доли (MTA), шкала атрофии теменной области (Koedam),



шкала Fazekas. Если говорить о ранней диагностике с помощью функциональной нейровизуализации, то ее золотым стандартом, бесспорно, является позитронно-эмиссионная томография с глюкозой.

Докладчик кратко охарактеризовал новые направления диагностики. Прежде всего речь идет об окулографической оценке движений – определении движения глаз при распознавании предъявляемых повторно зрительных образов. Это позволяет прогнозировать развитие болезни Альцгеймера до появления поведенческих симптомов. Другой подход основан на оценке обоняния с помощью различных тестов. D.P. Devanand и соавт. (2015) показали, что снижение идентификации запахов предсказывает прогрессирующее умеренных КН до болезни Альцгеймера лучше, чем оценка функций памяти<sup>18</sup>. К перспективным направлениям диагностики можно отнести визуализацию Абета с помощью лиганда на сетчатке глаза и оценку уровня тау-протеинов в слюне.

В 2020 г. в журнале *Lancet* были опубликованы 12 модифицированных факторов риска развития деменции, градуированные по возрастам. Так, в молодом возрасте наибольшее значение имеет уровень образования, в среднем – снижение слуха, сенсорная депривация, черепно-мозговые травмы, артериальная гипертензия, злоупотребление алкоголем, ожирение. В пожилом возрасте весомый вклад в развитие деменции вносят курение, депрессия, социальная изоляция, низкая физическая активность, плохая экология и диабет. Установлено, что коррекция всех 12 факторов риска позволяет снизить заболеваемость деменцией почти на 40%.

Основные направления медикаментозной терапии КН включают

коррекцию факторов риска с возможным устранением гипертензии, гипергликемии и гиперлипидемии, воздействие на нейромедиаторные системы, в частности холинергическую и глутаматергическую, применение антиоксидантной, нейропротективной и нейротрофической терапии, улучшение церебральной перфузии, коррекцию аффективных или поведенческих расстройств.

В основе базовой терапии деменции лежит воздействие на холинергическую и глутаматергическую системы. Ингибиторы холинэстеразы широко используются при любой нозологической форме деменции, но их применение сопровождается развитием побочных эффектов, таких как нарушение сердечной проводимости, брадикардия, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, диссомния. Препаратом выбора признан Акатинол Мемантин в силу более высокой эффективности и безопасности. Акатинол Мемантин является неконкурентным регулятором NMDA-рецепторов, используемым на всех стадиях деменции. Препарат характеризуется хорошей переносимостью и хорошим профилем безопасности. Метаанализ S. Matsunaga и соавт. (2015), включавший результаты девяти рандомизированных клинических исследований с участием 2433 пациентов с болезнью Альцгеймера и деменцией средней/тяжелой степени выраженности, продемонстрировал положительный эффект препарата Акатинол Мемантин в отношении когнитивных функций, поведенческих нарушений, активности повседневной жизни, прогрессирования деменции на фоне хорошей переносимости<sup>19</sup>.

Метаанализ I.D. Maidment и соавт. (2008) показал положительное влияние мемантина на психозы, депрессию, агитацию, агрессию, апатию,

двигательную гиперактивность, психомоторное возбуждение<sup>20</sup>.

Применение Акатинола Мемантина в комбинации с ингибитором АХЭ снижает число побочных эффектов и повышает эффективность лечения. Изучены новые потенциальные механизмы мемантина, которые в определенной степени являются патогенетическими. Согласно данным J. Folch и соавт., мемантин участвует в редукции нейронального воспаления<sup>21</sup>.

Доказанными эффектами Акатинола Мемантина являются:

- нейропротективный;
- ингибирование продукции, агрегации растворимых форм Абета (1–42) и способствование распаду уже агрегированных фибрилл;
- ингибирование фосфорилирования тау-белка;
- снижение уровня ИЛ-1-бета во фронтальной коре и гиппокампе и ФНО-альфа в гиппокампе (свидетельствует об опосредованном противовоспалительном эффекте, потенцируемом совместным приемом с препаратами лития).

В заключение профессор В.Ю. Лобзин отметил необходимость использования симптоматической терапии для коррекции аффективных и поведенческих расстройств.

## Заключение

Препарат Акатинол Мемантин демонстрирует достоверную клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности при широком спектре когнитивных нарушений различной степени тяжести. Выраженность клинической эффективности достигается титрацией дозы препарата до оптимальной (20 мг/сут) и длительностью лечения с целью достижения стабильного эффекта у разных категорий пациентов. \*

<sup>18</sup> Devanand D.P., Lee S., Manly J. et al. Olfactory identification deficits and increased mortality in the community // *Ann. Neurol.* 2015. Vol. 78. № 3. P. 401–411.

<sup>19</sup> Matsunaga S., Kishi T., Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* 2015. Vol. 10. № 4. P. e0123289.

<sup>20</sup> Maidment I.D., Fox C.G., Boustani M. et al. Efficacy of memantine on behavioral and psychological symptoms related to dementia: a systematic meta-analysis // *Ann. Pharmacother.* 2008. Vol. 42. № 1. P. 32–38.

<sup>21</sup> Folch J., Busquets O., Ettcheto M. et al. Memantine for the treatment of dementia: a review on its current and future applications // *J. Alzheimers Dis.* 2018. Vol. 62. № 3. P. 1223–1240.

# АКАТИНОЛ.

Если дальше  
не вяжется.

## Проверено временем

Акатинол — оригинальный препарат для лечения деменции.  
Производится в Германии.

## Доказано исследованиями

Акатинол способствует улучшению состояния пациента при:

- когнитивных нарушениях<sup>1</sup>
- снижении повседневной активности<sup>2</sup>
- поведенческих расстройствах<sup>3</sup>
- проблемах общения<sup>4</sup>



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



1. Pomara N, et al. Memantine Treatment of Cognitive Symptoms in Mild to Moderate Alzheimer Disease: Secondary Analyses From a Placebo-controlled Randomized Trial. *Journal of Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2007; 21 (1): 60–64. Помара Н. и др. Лечение Мемантином когнитивных симптомов при болезни Альцгеймера легкой и средней степени тяжести: вторичные анализы из плацебо-контролируемого рандомизированного исследования. *Журнал о болезни Альцгеймера и связанных с ней расстройствах*, 2007; 21 (1): 60–64. 2. Winblad B, et al. Memantine benefits functional abilities in moderate to severe Alzheimer's disease. *Journal of Nutrition, Health & Aging* 2010; 14 (9): 770–774. Винблад Б. и др. Влияние Мемантина на функциональные способности при болезни Альцгеймера средней и тяжелой степени. *Журнал о питании, здоровье и старении*, 2010; 14 (9): 770–774. 3. Kishi T, et al. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017; 13: 1909–1928. Киши Т. и др. Влияние мемантина на поведенческие нарушения у пациентов с болезнью Альцгеймера: метаанализ. *Психоневрологические заболевания и лечение*, 2017; 13: 1909–1928. 4. Saxton J, et al. Memantine and functional communication in Alzheimer's disease: results of a 12-week, international, randomized clinical trial. *Journal of Alzheimer's Disease* 2012; 28: 109–118. Сакстон Дж. и др. Мемантин и функциональная коммуникация при болезни Альцгеймера: итоги 12-недельного международного рандомизированного клинического исследования. *Журнал о болезни Альцгеймера*, 2012; 28: 109–118.

Акатинол Мемантин\*. Регистрационные номера: П N014961/01, ЛП-000652, ЛП-001433. Показания к применению: деменция альцгеймеровского типа, сосудистая деменция, смешанная деменция всех степеней тяжести (из инструкции к препарату Акатинол Мемантин 10 мг П N014961/01). Противопоказания: индивидуальная повышенная чувствительность к препарату, выраженные нарушения функции почек, беременность, грудное вскармливание, дети до 18 лет (в связи с недостаточностью данных). Способ применения и дозы: назначают в течение 1-й недели терапии в дозе 5 мг/сут, в течение 2-й недели — в дозе 10 мг/сут, в течение 3-й недели — в дозе 15 мг/сут, начиная с 4-й недели — 20 мг/сут. Побочное действие: часто встречаются: головная боль, сонливость, одышка, запор, головокружение. Форма выпуска: таблетки 10 мг, № 30, 90. Набор таблеток 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, № 28. Таблетки 20 мг, № 28, 56, 98. Производитель: «Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА», D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне.

\* Полная информация о препарате — в инструкции по медицинскому применению. Для специалистов здравоохранения. Реклама.



# Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств: на пути к интегративному лечению

На симпозиуме, организованном при поддержке компании «Эбботт», эксперты обсудили роль сигма-1-рецепторов при когнитивных нарушениях, системный подход к пониманию патогенеза и клинических проявлений депрессии, тактику ведения пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами. Особый акцент был сделан на уникальных свойствах флувоксамина (Феварина), значительно расширяющих спектр его применения.

## Роль сигма-1-рецепторов в когнитивных процессах при психических расстройствах

Когнитивные нарушения являются ведущими симптомами ряда психических расстройств<sup>1</sup>. Как отметил Кенжи ХАШИМОТО (Kenji HASHIMOTO), профессор Центра судебно-психиатрической медицины Университета Тиба (Япония), когнитивные нарушения включают в себя целый спектр – от легких, таких как повышенная забывчивость или ухудшение памяти, снижение обучаемости, повышенная утомляемость при умственной нагрузке, трудности концентрации внимания, поиск нужного слова в разговоре, до тяжелых, в частности деменции. Когнитивные нарушения наблюдаются у пациентов с депрессией, генерализованными тревожными расстройствами, посттравматическим стрессовым расстройством, паническим расстройством, обсессивно-компульсивными расстройствами (ОКР), синдромом дефицита внимания и гиперак-

тивности, аутизмом и другими заболеваниями.

Когнитивные нарушения существенно снижают качество жизни и функциональные возможности пациентов.

Метаанализ результатов исследований когнитивного функционирования на этапе продромального психоза показал, что у пациентов с высоким риском развития психоза когнитивное функционирование ниже, чем у пациентов контрольной группы<sup>2</sup>. Между тем рационально подобранная терапия способна улучшить и качество жизни, и когнитивные функции.

Тяжесть депрессии тесно связана со степенью когнитивного, психомоторного нарушения и нарушения памяти. Когнитивное нарушение может быть вовлечено в патофизиологию большого депрессивного расстройства (БДР)<sup>3</sup>. Существующие батареи тестов для оценки когнитивных нарушений представлены шкалой краткой оценки когни-

тивных функций у пациентов с шизофренией (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS), консенсусной когнитивной батареей тестов, предложенной группой MATRICS (MATRICS Consensus Cognitive Battery, MCCB), кембриджской автоматизированной батареей нейропсихологических тестов (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, CANTAB). Однако особого внимания заслуживает батарея компьютеризированных тестов CogState, характеризующаяся значительной чувствительностью и специфичностью при оценке когнитивных процессов.

Тесты CogState были разработаны и валидированы для того, чтобы решать спектр эксплуатационных задач в ходе клинических исследований. Так, в японском исследовании использование тестов CogState позволило в течение 40–50 минут выявить у пациентов с депрессией существенное снижение когнитивных функций, таких как пространственная рабочая память, внимание/бдительность, скорость обработки, зрительная

<sup>1</sup> Millan M.J., Agid Y., Brüne M. et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy // Nat. Rev. Drug Discov. 2012. Vol. 11. № 2. P. 141–168.

<sup>2</sup> Fusar-Poli P., Deste G., Smieskova R. et al. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis // Arch. Gen. Psychiatry. 2012. Vol. 69. № 6. P. 562–571.

<sup>3</sup> Hindmarch I., Hashimoto K. Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered // Hum. Psychopharmacol. 2010. Vol. 25. № 3. P. 193–200.



## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

рабочая память и вербальное обучение<sup>4</sup>.

В настоящее время при психических расстройствах применяют селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Несмотря на то что все рецепторы СИОЗС блокируют обратный захват серотонина, их фармакология достаточно гетерогенна. Речь прежде всего идет о сродстве СИОЗС к сигма-1-рецепторам. Среди представителей класса СИОЗС именно флувоксамин (Феварин®) признан наиболее мощным агонистом сигма-1-рецепторов<sup>5</sup>. Среднюю аффинность демонстрируют сертралин, флуоксетин и циталопрам, слабую – пароксетин<sup>6</sup>.

Сигма-рецепторы были открыты в 1976 г., а сигма-1-рецепторы клонированы в 1996 г. Данный белок, представляющий собой одиночный пептид из 223 аминокислот, имеет два трансмембранных домена. Сигма-1-рецепторы регулируют глутаматергическую систему посредством модуляции NMDA-рецепторов в головном мозге и могут взаимодействовать с рядом нейротрансмиттерных систем (DA-дофаминовой, 5-НТ-серотониновой, NE-норадреналиновой и др.).

Сигма-1-рецепторы локализируются на границе эндоплазматического ретикулума (ЭПР) и митохондриальной поверхности и фактически являются «белками-шаперонами»<sup>7</sup>. Сигма-1-рецепторы представлены в клетках внутренних органов и различных структурах центральной нервной системы. В экспериментальном исследова-

нии у нокаутных мышей продемонстрирована способность сигма-1-рецепторов влиять на ряд когнитивных, психических и моторных нарушений<sup>8</sup>. Кроме того, исследователи описали фундаментальные функции сигма-1-рецепторов в регуляции ЭПР-стресса. Установлено, что с возрастом количество белков с неправильной конформацией увеличивается, усиливается стресс ЭПР, изменяется кальциевый гомеостаз. В устойчивом состоянии сигма-1-рецепторы формируют комплекс с другим белком BiP. Но истощение запасов кальция в ЭПР активирует сигма-1-рецепторы, которые отделяются от BiP, активируясь в качестве шаперона, соединяются с рецепторами IP3 и стабилизируют их. Как следствие – выход ионов кальция из просвета ЭПР в митохондрии через рецепторы IP3. На фоне увеличения количества ионов кальция в митохондриях возрастает выработка аденозинтрифосфата за счет цикла трикарбоновых кислот и окислительного фосфорилирования.

Уникальное свойство сигма-1-рецептора заключается в лиганд-опосредованном механизме активации/инактивации его шаперонной активности. Агонисты рецепторов сигма-1 (флувоксамин, пентазоцин, дегидроэпиандростерон) индуцируют шаперонную активность сигма-1-рецепторов, в то время как антагонисты рецепторов сигма-1 (NE-100, галоперидол, прогестерон) блокируют их действие за счет усиления связи между сигма-1-рецептором и BiP<sup>9</sup>. Агонисты сигма-1-рецеп-

торов защищают клетки от апоптоза, вызванного ЭПР-стрессом, посредством индукции шаперонной активности сигма-1-рецепторов в отношении фолдинга белков с нарушенной структурой.

Результатом активации сигма-1-рецепторов и последующих клеточных реакций является нейропротективный эффект и аксональный рост. Доказано, что действие антидепрессантов связано с пластичностью нейронов. Например, флувоксамин способен оказывать терапевтическое действие, стимулируя NGF-индуцированный рост аксонов и повышая адаптивную нейропластичность в клетках PC12. Очевидно, что флувоксамин может усиливать NGF-индуцированный рост аксонов через стимуляцию сигма-1-рецепторов.

В сравнительном исследовании оценивали влияние флувоксамина, пароксетина и сертралина на NGF-индуцированный рост аксонов в клетках PC12. Установлена прямая корреляция между концентрацией флувоксамина и ростом аксонов в клетках PC12. При использовании пароксетина и сертралина подобная корреляция отсутствовала.

Как уже отмечалось, сертралин аффинен к сигма-1-рецепторам, но в то же время демонстрирует антагонистический эффект в отношении флувоксамина и флуоксетина. Таким образом, флувоксамин и флуоксетин действуют как агонисты сигма-1-рецепторов, а сертралин, несмотря на высокую аффинность, является антагонистом сигма-1-рецепторов.

<sup>4</sup> Yoshida T, Ishikawa M, Niitsu T et al. Decreased serum levels of mature Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 2.

<sup>5</sup> Ishima T, Fujita Y, Hashimoto K. Interaction of new antidepressants with sigma-1 receptor chaperones and their potentiation of neurite outgrowth in PC12 cells // Eur. J. Pharmacol. 2014. Vol. 727. P. 167–173.

<sup>6</sup> Narita N, Hashimoto K, Tomitaka S, Minabe Y. Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with subtypes of sigma receptors in rat brain // Eur. J. Pharmacol. 1996. Vol. 307. № 1. P. 117–119.

<sup>7</sup> Hayashi T, Su T.-P. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca(2+) signaling and cell survival // Cell. 2007. Vol. 131. № 3. P. 596–610.

<sup>8</sup> Couly S, Gogvadze N, Yasui Y et al. Knocking out sigma-1 receptors reveals diverse health problems // Cell Mol. Neurobiol. 2020.

<sup>9</sup> Hayashi T, Tsai S.-Y, Mori T et al. Targeting ligand-operated chaperone sigma-1 receptors in the treatment of neuropsychiatric disorders // Expert Opin. Ther. Targets. 2011. Vol. 15. № 5. P. 557–577.



## XVII Съезд психиатров России

Флувоксамин по праву считается наиболее мощным агонистом сигма-1-рецепторов. Пароксетин, дулоксетин, венлафаксин, милнаципран и мirtазапин лишены подобного эффекта.

Профессор К. Хашимото остановился на роли сигма-1-рецепторов в когнитивных процессах, представив результаты собственного исследования эффективности флувоксамина в отношении вызванных фенциклидином (PCP) когнитивных нарушений у мышей<sup>10</sup>. Для оценки когнитивных нарушений использовался тест на распознавание новых объектов (обучение/оценка запоминания).

Вначале животным в течение десяти дней вводили физраствор (10 мл/кг/сут) либо PCP (10/мг/кг/сут), затем в течение 14 дней – PCP (10 мг/кг/сут), флувоксамин (20 мг/кг/сут) или флувоксамин в комбинации с селективным антагонистом сигма-1-рецепторов NE-100. На следующий день после финального введения у мышей с помощью теста на распознавание новых объектов оценивали когнитивные нарушения.

Согласно полученным данным, выраженность когнитивных нарушений, вызванных PCP, уменьшалась при последующем субхроническом введении флувоксамина. Улучшение, обусловленное применением флувоксамина, тормозилось при одновременном введении антагониста сигма-1-рецепторов NE-100.

В ходе исследования анализировали эффективность флувоксамина, пароксетина и сертралина при PCP-индуцированном когнитивном дефиците у мышей. Пароксетин не купировал когнитивные нарушения, вызванные PCP. Аналогичные результаты были получены и в отношении сертралина, который в отличие от флувоксамина не уменьшал вызванные PCP когнитивные нарушения<sup>11</sup>.

Приведенные данные подтверждают, что флувоксамин является эффективным агонистом сигма-1-рецепторов, а сертралин, несмотря на высокую аффинность к ним, действует как антагонист сигма-1-рецепторов.

Наиболее точным методом оценки связи лекарственного средства с веществом мозга считается позитронно-эмиссионная томография

(ПЭТ). По данным ПЭТ, флувоксамин дозозависимо связывается с сигма-1-рецепторами во всех регионах головного мозга человека, в то время как пароксетин с ними практически не связывается<sup>12</sup>.

Резюмируя сказанное, профессор К. Хашимото сформулировал несколько важных выводов:

- флувоксамин обладает самой высокой степенью сродства к сигма-1-рецепторам из всех СИОЗС;
- в отличие от сертралина и пароксетина флувоксамин потенцирует NGF-индуцированную нейрональную пластичность (рост аксонов) в клетках PC12;
- когнитивные нарушения, вызванные PCP, устраняются при последующем субхроническом введении флувоксамина (при использовании пароксетина и сертралина этого не наблюдается);
- флувоксамин благотворно влияет на когнитивные нарушения у пациентов с различными психическими расстройствами, в том числе депрессией;
- по данным ПЭТ, флувоксамин при использовании в терапевтических дозах связывается с сигма-1-рецепторами в мозге человека.

### Системный подход к пониманию патогенеза и клинического проявления депрессии

**П**очему различные препараты характеризуются тропностью к тщательно верифицированному депрессивному расстройству и, наоборот, одно и то же лекарственное средство может быть эффективным при различных психических заболеваниях и соматических расстройствах? В этом вопросе разбирался Александр Генрихович СОФРОНОВ, д.м.н., профессор, заведующий ка-

федрой психиатрии и наркологии Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова, главный психиатр и нарколог Санкт-Петербурга.

Депрессии клинически и генетически гетерогенны. Даже в официальной классификации аффективных расстройств настроения (МКБ-10) представлены разные по происхождению состояния, которые имеют сходные черты,

но различаются прогнозом, течением, степенью тяжести и терапевтическим подходом. Кроме того, в настоящее время в рубрику аффективных расстройств включены депрессивные эпизоды как в отсутствие, так и при наличии соматических нарушений.

По данным Всемирной организации здравоохранения (2016), 18–25% женщин и 8–11% мужчин хотя бы раз в жизни переносят отчетливый депрессивный эпизод. Причем нарушение нормального функционирования мозговых механизмов регуляции эмоций – рас-

<sup>10</sup> Hashimoto K, Fujita Y, Iyo M. Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of fluvoxamine: role of sigma-1 receptors // *Neuropsychopharmacology*. 2007. Vol. 32. № 3. P. 514–521.

<sup>11</sup> Ishima T, Fujita Y, Kohno M. et al. Improvement of phencyclidine-induced cognitive deficits in mice by subsequent subchronic administration of fluvoxamine, but not sertraline // *Open Clin. Chem*. 2009. Vol. 2. P. 7–11.

<sup>12</sup> Shikawa M, Ishiwata K, Ishii K. et al. High occupancy of sigma-1 receptors in the human brain after single oral administration of fluvoxamine: a positron emission tomography study using [<sup>11</sup>C]SA4503 // *Biol. Psychiatry*. 2007. Vol. 62. № 8. P. 878–883.



## Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

стройство настроения или депрессивный синдром – ассоциируется с рядом патологий.

Анализ результатов лечения больных БДР позволил выявить пациентов с хронической депрессией продолжительностью свыше двух лет и хронической депрессией на фоне дистимии, у которых депрессивные симптомы наблюдались более четырех лет, а также пациентов с неполным выздоровлением<sup>13</sup>.

Выход из депрессивных состояний является дефицитным, вероятно из-за наличия устойчивых когнитивных нарушений. Поэтому без тщательной верификации клинических симптомов депрессии невозможно сформировать грамотную стратегию лечения. Подобная квалификация предполагает не только наличие тщательной феноменологической иллюстрации нарушений, но также их объединение в пулы из сходных, а иногда и далеких патологий.

Как известно, депрессия возникает при повреждении отделов мозга в пределах «лимбико-корково-стриарно-паллидо-таламической» системы. Согласно концепции V. Maletic и соавт.<sup>14</sup>, большой депрессивный эпизод нарушает функциональные связи нейроанатомических структур, вовлеченных в регуляцию настроения и ответа на стресс. Ослабление связи между лимбическими и префронтальными областями приводит к нарушению обратной связи в структурах лимбической системы. Соответственно корковые зоны становятся неактивными, тогда как сверхактивные лимбические области продолжают стимулировать гипоталамус. В результате имеют место нейроэндокринная дисрегуляция и симпатическая гиперактивация.

По мнению J.P. Roiser и B.J. Sahakian, изучавших морфофункциональные связи при депрессии, дисфункция между подкорковыми структурами и корой приводит к нарушению системы вознаграждения, что обеспечивается сложными межмедиаторными отношениями<sup>15</sup>. Суть дисфункции заключается в том, что реакция на стресс становится одномерной. Депрессивным людям свойственны негативные предубеждения bottom-up (эмоциональное восприятие и опыт вознаграждения) из-за нарушения моноаминов, а также негативные предубеждения top-down (ожидания), приводящие к дисфункциональным и самосохраняющимся негативным шаблонам.

Сегодня одним из обоснованных патогенетических механизмов депрессии считается функциональный дефицит серотонинергической системы. Серотонинергическая система представлена 1% нейронов, имеющих самые мощные аксоны, при этом серотонинергические (5-НТ) рецепторы распространены во многих органах и системах. Поэтому серотонинергическая система является мощнейшим регулятором других медиаторных систем мозга. Установлено, что серотонинергические механизмы задействованы в реализации ряда поведенческих, соматических и психических расстройств.

Флувоксамин (Феварин®) – первый антидепрессант из класса СИОЗС, имеющий ряд уникальных преимуществ перед другими СИОЗС, обуславливающих его эффективность при различных расстройствах. Например, флувоксамин (Феварин®) высоко эффективен при ОКР. Это связано с тем, что флувоксамин, вмешиваясь в межмедиаторный баланс,

изменяет количество D2-рецепторов в стриатуме. Флувоксамин у пациентов с ОКР нормализует количество D2-рецепторов до их уровня у здоровых добровольцев. Таким образом, флувоксамин (Феварин®), лишенный прямого сродства к дофаминергическим рецепторам, оказывает косвенный дофаминергический эффект.

Препарат Феварин® (флувоксамин) показан к применению при депрессии у взрослых и ОКР у пациентов с восьми лет. Феварин® выпускается в форме таблеток 50 и 100 мг. Удобный режим приема – один раз в сутки на ночь и отсутствие необходимости коррекции дозы у пожилых пациентов повышают приверженность лечению.

Как известно, антидепрессанты эффективны при хроническом болевом синдроме различной локализации, в том числе у пациентов с депрессией. Противоболевой эффект антидепрессантов связан со стимуляцией антиноцицептивных нисходящих серотонинергических систем, что объясняет, в частности, потенцирующее действие анальгетиков.

Существует множество теорий, объясняющих причины развития когнитивных дисфункций при депрессии. В основе одной из теорий лежит не только патология в системе сигма-1-рецепторов, нейротрофический фактор, но и атрофия гиппокампа вследствие хронической гиперкортизолемии.

Какова роль гиперкортизолемии в реализации депрессивного расстройства? Гиперактивация системы кортизола вследствие хронического или острого стресса приводит к продукции воспалительных цитокинов. Последние в свою очередь влияют на сигма-1-рецепторы,

<sup>13</sup> McCullough J.P.Jr. Treatment for chronic depression using Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP) // J. Clin. Psychol. 2003. Vol. 59. № 8. P. 833–846.

<sup>14</sup> Maletic V., Robinson M., Oakes T. et al. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings // Int. J. Clin. Pract. 2007. Vol. 61. № 12. P. 2030–2040.

<sup>15</sup> Roiser J.P., Sahakian B.J. Hot and cold cognition in depression // CNS Spectr. 2013. Vol. 18. № 3. P. 139–149.



передающие сигнал на нейротрофический фактор – регулятор рилизинг-фактора. Так формируется порочный круг. Организм компенсаторно снижает чувствительность и плотность глюкокортикоидных рецепторов, что приводит к дальнейшему ухудшению обратной связи и подавлению трансмиссии и мозговых трофических факторов. В итоге развиваются вторичные и третичные нарушения настроения.

Мозговой нейротрофический фактор защищает кортикальные нейроны, усиливая глутаматергическую трансмиссию по гамма-фосфолипаза-инозитол-1,4,5-трифосфат-кальциевому пути. Этот путь регулируется сигма-1-рецепторами. Флувоксамин (Феварин®) стимулирует регулируемую мозговым нейротрофическим фактором глутаматергическую нейрональную функцию в корковых нейронах<sup>16</sup>.

В исследованиях показано, что применение флувоксамина в комплексе с антипсихотическими средствами эффективно в коррекции депрессии и нега-

тивных симптомов у больных шизофренией. Результаты собственного исследования профессора А.Г. Софронова (2016) продемонстрировали способность флувоксамина (Феварина) достоверно улучшать когнитивный профиль пациентов с депрессией при шизофрении<sup>17</sup>.

Как уже отмечалось, аффективные расстройства имеют высокую коморбидность с соматическими патологиями. По оценкам, частота коморбидной депрессии при диабете составляет 21–30%, что в два-три раза выше популяционной.

В исследовании GWAS (2016) выявлено 496 однонуклеотидных полиморфизмов, общих для сахарного диабета (СД) 2-го типа и депрессивного расстройства, относящихся к регуляции иммунного ответа, липидного обмена и онкогенеза. Общим звеном патогенеза СД 2-го типа и депрессии может быть системное воспаление, поскольку для этих заболеваний характерно повышение концентрации цитокинов.

В теории «подверженные риску» полиморфизмы могут поддерживать уровень глюкозы в плазме и энергетическую нагрузку на мозг в условиях голода, острого стресса или инфекции. В древности стабильно высокий уровень активности при добывании пищи или охоте помогал контролировать избыток этих полиморфизмов. Однако в современных условиях малоподвижный образ жизни, атмосфера постоянного низкоинтенсивного стресса и тенденция к избыточному потреблению калорий превращают генетические преимущества в системные жернова, создавая нисходящую, самоподкрепляющуюся, склонную к ожирению и диабету проатеросклеротическую систему.

В заключение профессор А.Г. Софронов подчеркнул, что специалист, принимая решение о назначении антидепрессанта с учетом его потенциальных дополнительных эффектов, должен всесторонне проанализировать коморбидную патологию.

### Расстройства тревожно-депрессивного спектра

Распространенность тревожно-депрессивных расстройств в популяции неуклонно растет, что обусловлено прежде всего старением населения. По данным, представленным Владимиром Эрнстовичем МЕДВЕДЕВЫМ, к.м.н., заведующим кафедрой психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии Медицинского университета Российского университета дружбы народов, к 2050 г. количество пожилых людей (старше 60 лет) увеличится в два раза,

а к 2100 г. – в три раза и составит около 3,2 млрд.

С возрастом гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая и серотонинергическая системы изнашиваются, появляются дополнительные факторы риска в виде стрессогенных, соматогенных расстройств, провоцирующих развитие тревожно-депрессивных состояний. Проявления тревожных и депрессивных расстройств во многом схожи. Коморбидность тревоги и депрессии наблюдается как минимум у трети пациентов, и часто бы-

вает трудно определить, какое из состояний первично. Кроме того, тревожные расстройства нередко сочетаются с обсессивно-компульсивными расстройствами и выявляются у 60–90% пациентов с ОКР.

Клинические проявления тревоги разнообразны. К распространенным соматическим проявлениям тревоги относятся учащенное сердцебиение, приливы жара и холода, потливость, ощущение кома в горле, боль в груди, тошнота, ощущение вздутия живота, учащенное мочеиспускание, сухость во рту, головокружение и др. В общемедицинской практике

<sup>16</sup> Hetman M., Kanning K., Cavanaugh J.E., Xia Z. Neuroprotection by brain-derived neurotrophic factor is mediated by extracellular signal-regulated kinase and phosphatidylinositol 3-kinase // J. Biol. Chem. 1999. Vol. 274. № 32. P. 22569–22580.

<sup>17</sup> Софронов А.Г., Савельев А.П., Спикина А.А. Опыт применения флувоксамина в терапии шизофрении с целью редукции депрессивной симптоматики и когнитивного дефицита // Психиатрия и психофармакотерапия. 2016. Т. 18. № 5. С. 34–37.







## XVII Съезд психиатров России

доминируют симптомы функциональной природы – проявления тревожно-депрессивных расстройств, но не соматических заболеваний.

Тревога на фоне хронического стресса сопряжена со стимуляцией провоспалительных генов, увеличением выработки провоспалительных и снижением выработки противовоспалительных цитокинов, окислительным стрессом и выработкой аутоантител к ДНК, повреждением белков, липидов, ДНК, рецепторов клеток. Следовательно, тревога на фоне хронического стресса может способствовать развитию аутоиммунных процессов. Данный механизм был описан на моделях аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Бехчета и болезнь Шегрена.

Пандемия COVID-19 негативно отразилась на психическом здоровье людей. По оценкам, в мире прирост заболеваемости тревожными расстройствами составил 39–50%, депрессивными расстройствами – около 50%.

У пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, симптомы депрессии и тревоги сохраняются. Согласно анализу данных 1963 исследований и 87 препринтов, приблизительно 15% пациентов выписываются из стационаров с тревожно-депрессивными расстройствами<sup>18</sup>.

Медицинские работники, занимающиеся прямой диагностикой, лечением и уходом за пациентами с коронавирусной инфекцией, также подвержены высокому риску развития депрессии, тре-

воги, инсомнии, дистресса. Распространенность у них тревоги, депрессии и смешанных тревожно-депрессивных расстройств значимо выше, чем у пациентов и здоровых лиц.

Назначая психофармакотерапию пациентам с тревожно-депрессивными расстройствами, предпочтительно следует отдавать предпочтение не только с минимально выраженным нежелательным эффектом, но и дополнительными прокогнитивными и соматотропными свойствами. Именно такие свойства присущи флувоксамину (Феварину).

Препарат Феварин® (флувоксамин) по праву считается СИОЗС тройного действия:

- влияние на сигма-1-рецепторы способствует улучшению когнитивных функций при депрессии;
- влияние на обмен серотонина обуславливает высокую эффективность в терапии депрессий

### Заключение

В отличие от других СИОЗС флувоксамин (Феварин®) обладает высоким сродством к сигма-1-рецепторам и действует как их агонист, что обуславливает нормализующее влияние Феварина на когнитивные нарушения при тревожно-депрессивных состояниях, способность улучшать качество сна и высокую эффективность при депрессиях различного генеза и тяжести. На фоне применения Феварина стабилизируется настроение, купируются проявления тревоги.

различного генеза и степени тяжести;

- влияние на обмен мелатонина приводит к нормализации ночного сна<sup>6, 19, 20</sup>.

Флувоксамин воздействует на биотрансформацию собственного мелатонина, блокируя ферменты цитохрома P450. В исследовании у пациентов, принимавших флувоксамин (Феварин®), уровень мелатонина в крови повышался с первой недели терапии<sup>21</sup>. Таким образом, применение препарата Феварин® способствовало улучшению сна у пациентов с депрессией с первой недели лечения.

Завершая выступление, В.Э. Медведев констатировал, что проблема тревожно-депрессивных расстройств остается крайне актуальной. Это в значительной степени связано с увеличением числа больных с расстройствами тревожно-депрессивного спектра на фоне пандемии COVID-19.

Флувоксамин (Феварин®) относится к группе антидепрессантов со сбалансированным эффектом и, как правило, не оказывает седативного или стимулирующего действия. Отсутствие негативного влияния на когнитивные функции (внимание, память, принятие решения) расширяет возможности применения препарата у лиц с депрессией, занимающихся умственным трудом. Таким образом, использование флувоксамина (Феварина) в качестве препарата первой линии при депрессиях и ОКР клинически оправданно. \*

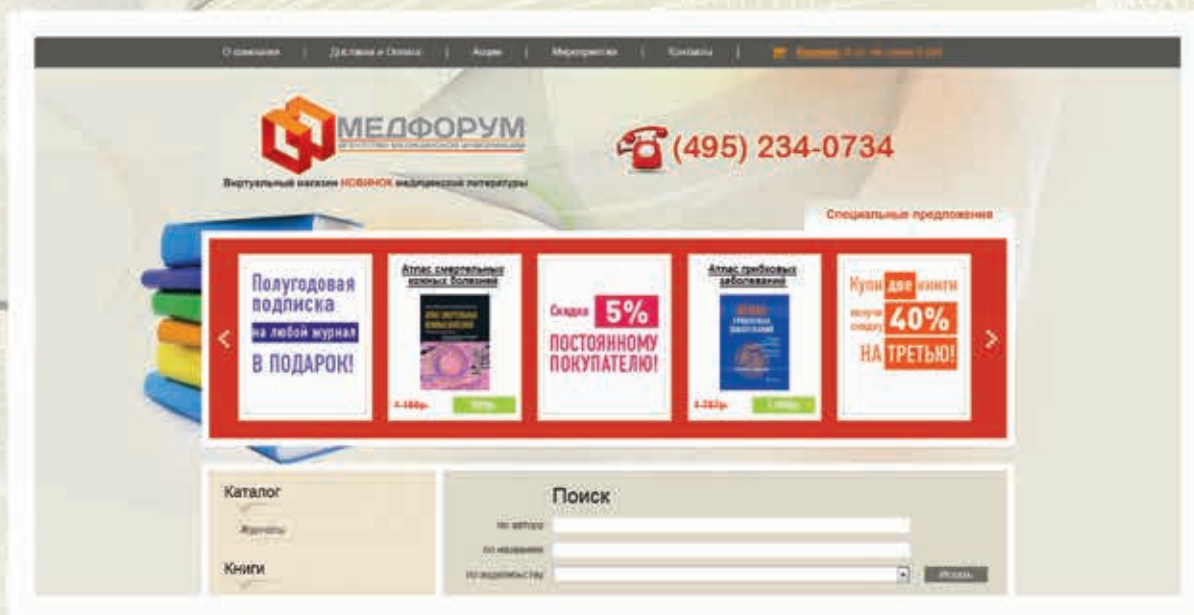
<sup>18</sup> Rogers J.P., Chesney E., Olive D. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic // *Lancet Psychiatry*. 2020. Vol. 7. № 7. P. 611–627.

<sup>19</sup> Härtter S., Wang X., Weigmann H. et al. Differential effects of fluvoxamine and other antidepressants on the biotransformation of melatonin // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2001. Vol. 21. № 2. P. 167–174.

<sup>20</sup> Mandelli L., Serretti A., Colombo C. et al. Improvement of cognitive functioning in mood disorder patients with depressive symptomatic recovery during treatment: an exploratory analysis // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2006. Vol. 60. № 5. P. 598–604.

<sup>21</sup> Sunami E., Usuda K., Nishiyama Y. et al. A preliminary study of fluvoxamine maleate on depressive state and serum melatonin levels in patients after cerebral infarction // *Intern. Med.* 2012. Vol. 51. № 10. P. 1187–1193.

# Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



Только **НОВИНКИ**

Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

Ежедневное обновление

Без регистрации

**ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки

Подарки и **СКИДКИ** покупателям

Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Реклама

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.  
**Зайдите к нам!**



## Современные технологии в психиатрии: первые результаты, проблемы и перспективы

*Необходимость повышения качества психиатрической помощи определяет высокое значение активного использования современных технологий в психиатрии. В связи с этим особый интерес представляет прозвучавший на пленарном заседании в рамках XVII Съезда психиатров России доклад Николая Григорьевича НЕЗНАНОВА, заслуженного деятеля науки РФ, д.м.н., профессора, директора Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. Он рассказал о современных методах диагностики, этиологии и патогенезе психических расстройств и новых подходах к терапии и реабилитации пациентов с такими заболеваниями.*

Стратегические приоритеты инновационного развития здравоохранения ориентированы на раннюю диагностику, профилактику, лечение и реабилитацию больных и разработку технологий для поддержания здоровья. В определенной степени это коррелирует с современными тенденциями развития психиатрической помощи, когда акцент делается на деинституционализации психиатрической помощи, гуманизации подходов и условий оказания помощи, сближении с общей медициной, обеспечении полной доступности и улучшения качества психиатрической помощи.

Сегодня в медицине все чаще применяются прорывные технологии, такие как мобильный интернет, автоматизация интеллектуального труда, облачные технологии, продвинутая робототехника, геномика нового поколения, современные материалы. В рутинной практике широко используются инструменты «электронного здравоохранения» – медицинские информационные сети, электронные карты, мобильные диагностические комплексы врача и регистраторы, медицинские информационные порталы, система поддержки принятия решений и развитие службы телемедицины. Постепенно телемедицина становится неотъемлемой частью современной жизни.

Анализ накопленных данных по применению телемедицинских технологий в психиатрии свидетельствует не только об их преимуществах, но и недостатках. К преимуществам те-

лепсихиатрии относят улучшение доступа к информации, повышение доступности и расширение объемов новых видов помощи, снижение стоимости, расширение знаний о связях, используемых в медицинских целях, к недостаткам – снижение качества взаимодействия между медицинскими работниками и пациентами, проблемы качества медицинской информации и необходимость серьезных организационных изменений.

В настоящее время внедряются современные цифровые решения, такие как видеоконференции, тестовые сообщения, приложения для мобильных телефонов, новые области развития виртуальной реальности, дополненная реальность, носимые сенсоры, чат-боты. Например, в 2019–2020 гг. специалистами Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева и НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.П. Сербского было проведено 1946 телемедицинских консультаций и 179 дистанционных научно-практических мероприятий (лекции, вебинары, клинические разборы).

В 2020 г. сотрудники НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева провели опрос специалистов посредством анкетирования с целью определения целесообразности использования телемедицинских технологий в психиатрии и наркологии. Среди опрошенных значительную долю составили психиатры – 55,3%, на долю врачей-наркологов пришлось 31,9%. Оставшуюся часть представляли пси-

хотерапевты, медицинские психологи и врачи нескольких специальностей. Согласно итогам анкетирования, целесообразность применения телемедицинских технологий специалистами в среднем оценили в 3,4 балла (по шкале от 0 до 5). Врачи, участвовавшие в телеконсультациях, оценили их целесообразность в 3,95 балла, что статистически значимо выше по сравнению с оценкой специалистов, не участвовавших в телеконсультациях, – 3,0 балла.

Большинство специалистов (72,3%) отметили возможность получать рекомендации о дальнейшей тактике лечения пациентов, а также рекомендации о тактике проведения диагностических исследований (65,1%), возможность получать второе мнение от другого специалиста из своей области (68,9%) и новые профессиональные знания (63,8%). По мнению опрошенных, телемедицинские консультации особенно востребованы при неврологических расстройствах, связанных со стрессом, соматоформными расстройствами, при аффективных расстройствах, а также шизотипических и бредовых расстройствах. Особого внимания заслуживает проблема скрининга, поскольку сегодня клиническая методика скрининга и диагностики приводит к средней задержке между появлениями симптомов и вмешательством 8–10 лет. В определенной степени нивелировать эту проблему можно с помощью цифровых решений, например цифрового фенотипирования, позволяющих клиницистам получать и исполь-



## XVII Съезд психиатров России

зывать качественную объективную информацию.

Телепсихиатрия может быть такой же эффективной с точки зрения диагностики и качества медицинской помощи, как и индивидуальное лечение. Одной из наиболее быстро развивающихся областей технологии является когнитивная поведенческая терапия (КПТ), которая хорошо поддается цифровой обработке. Примером тому может служить российское мобильное приложение «АнтиПаника», разработанное для лиц, склонных к паническим атакам. Пациенты отмечают повышение эффективности медикаментозной терапии в сочетании с использованием мобильного приложения.

С помощью телеконсультаций можно планировать выписки из стационара с участием специалиста первичного звена, проводить консультации амбулаторных пациентов и пациентов, находящихся в общесоматических стационарах, осуществлять наблюдение при динамической и когнитивно-поведенческой терапии, проводить сеансы психоанализа и КПТ и т.д.

Между тем при использовании цифровых технологий возникает ряд этических вопросов. Прежде всего речь идет о снижении роли врача и проблемах отношений «врач – пациент». «Как бы технологии ни захватывали медицину, все-таки врачебное искусство должно оставаться искусством и декларируемый индивидуальный подход к каждому пациенту должен сохраняться», – пояснил профессор Н.Г. Незнанов. Зарубежный и отечественный опыт показывает, что телемедицинские технологии уместно использовать для консультирования пациентов, проживающих в отдаленных регионах страны.

На современном этапе изучение этиологии и патогенеза психических расстройств осуществляется с позиции персонализированной медицины. Основной акцент делается на исследованиях в области геномики человека и вкладе генетической предрасположенности в вероятность

развития и прогноз течения заболевания. В связи с этим современная классификация, несмотря на ее определенные модификации, является тормозом для дальнейшего развития как в плане диагностики, так и подходов к терапии.

Сегодня предпринимаются первые попытки к созданию новой систематики. Целью проекта NIMH, стартовавшего в 2008–2009 гг., стало формирование принципиально новой классификации психических расстройств, предназначенной первоначально для научных исследований. В ее основу заложена дименсиональная оценка поведения и нейробиологических показателей<sup>1</sup>. RdoC (Research Domain Criteria, критерии предметной области исследований в психиатрии) будут опираться не на клинические симптомы, а прежде всего на результаты когнитивных и биологических исследований.

Достаточно активно изучается коннектом – полная совокупность связей в нервной системе организма, определяющая психические и когнитивные процессы, включая память, обучение и черты личности. Организация нервных сетей считается одной из фундаментальных основ церебральных патологий, обусловленных нарушением связей, составляющих коннектом. Не случайно неврологические и психические заболевания являются коннектопатиями.

Идея нейросетей заключается в моделировании поведения различных процессов на основе исторической информации. Результаты ряда экспериментов с искусственной нейронной сетью не являются окончательным доказательством правильности той или иной гипотезы, объясняющей развитие шизофрении. Однако сам факт, что искусственная нейросеть демонстрирует поведение, сходное с поведением реальных пациентов, открывает перед медициной, получившей такой мощный инструмент, как виртуальная экспериментальная психиатрия, захватывающие перспективы.

В последнее время особое внимание исследователей приковано к оси «микробиом – мозг – кишечник». Установлено, что эта ось включает эндокринные (кортизол), иммунные (цитокины) и гуморальные пути (*nerve vagus* и нервная система кишечника). Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось регулирует секрецию кортизола, влияющего на модуляцию иммунного ответа и барьерную функцию кишечника. Микробиота кишечника влияет на серотонинергическую нейротрансмиссию в центральной нервной системе с участием нейрогуморальных механизмов, связанных с метаболизмом триптофана. Микробиота кишечника связана с фармакокинетикой, скоростью всасывания и метаболизмом лекарственных средств. Препараты в свою очередь также оказывают воздействие на микробиоту кишечника, вызывая множество побочных эффектов.

В микробиоте здорового человека всегда присутствуют микроорганизмы, синтезирующие серотонин *in vitro*, и микроорганизмы, которые используются для синтеза индола. Изменения в составе микробиома кишечника могут быть связаны с неврологическими состояниями, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, расстройства аутистического спектра, рассеянный склероз. В настоящее время многие исследования подтверждают наличие связи между дисбиозом кишечника и шизофренией. Согласно данным P. Zheng и соавт. (2019), дисбиоз специфичен для шизофрении<sup>2</sup>. Ученые выделили биологическую «подпись» из пяти семейств, которая позволяет отличать здоровых людей от больных шизофренией и отличается от «подписи» при других психических расстройствах.

В 2015 г. в образце кишечной палочки *Escherichia coli* впервые был выделен ген MCR-1, который в определенной степени контролирует ключевые нейронные сигнальные пути и активен при депрессии. Позже была сформулирована гипотеза кластерной ге-

<sup>1</sup> Cuthbert B.N., Insel T.R. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC // BMC Med. 2013. Vol. 11. ID 126.

<sup>2</sup> Zheng P., Zeng B., Liu M. et al. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice // Sci. Adv. 2019. Vol. 5. № 2.



## XVII Съезд психиатров России

нетической коморбидности. Ее суть состоит в том, что коморбидность возникает не случайно, она в определенной степени запрограммирована. Проявление доминирования какого-либо заболевания в некоторой степени определяется генетическим детерминизмом: вначале возникает психическое заболевание, к которому в силу метаболических нарушений присоединяется соматическое заболевание, либо наоборот.

Установлена вероятность генетических перекрытий между психиатрическими синдромами. Причем генетическое перекрытие между клинически описанными психическими синдромами было впервые продемонстрировано в семейных и близнецовых исследованиях задолго до эпохи геномных исследований. Результаты современных исследований показывают высокий уровень генетической корреляции и перекрытие генетических факторов и конкретных генетических систем между основными психическими заболеваниями.

Имеется значительное количество общих генетических вариантов для большинства психических расстройств, которые можно обозначить как «генетическое ядро» большой психиатрии. По мере изучения генетической архитектуры психических расстройств становится очевидным, что генетическое ядро формирует базовый уровень риска развития психического заболевания. Однако конкретная форма или нозология как клинический фенотип болезни в большей степени индивидуальна и ее формирование представляет собой сложный процесс, в котором задействовано множество дополнительных факторов. Семейные, близнецовые и полногеномные исследования продемонстрировали, что наследственное влияние на психопатологию пересекает диагностические границы. Сегодня исследователи, работающие в области сетевой медицины (Network

Medicine), занимаются поиском связью между молекулярно-генетическим происхождением болезни и ее фенотипическим проявлением в виде симптомов. В первой сетевой структуре заболеваний человека, построенной в 2007 г., каждому узлу соответствует определенное заболевание и между узлами существует определенная связь, если соответствующие им заболевания вызваны одним генетическим изменением.

Каковы новые подходы к терапии психически больных? К сожалению, многие ожидания, связанные с фармакогенетическим тестированием, пока не оправдались. Между тем пациенты с психическими расстройствами нуждаются в проведении фармакогенетического тестирования, поскольку многие используемые в клинической практике препараты ассоциируются с разным терапевтическим ответом и развитием широкого спектра нежелательных реакций. Поэтому дальнейшие исследования в этом направлении становятся первоочередной задачей.

Определенные перспективы связаны с векторной доставкой лекарственных средств, когда наноконтейнеры обеспечивают их точную доставку. Помещенные в капсулы, покрытые наночастицами золота, молекулы лекарственного средства высвобождаются при активации лазерным излучением. Особого внимания заслуживает комплекс СББ. Он состоит из гликофинголипидов, которые являются основными (более 50%) липидами мозга. Гликофинголипиды обладают выраженной антиоксидантной и нейропротекторной активностью, поэтому их введение в организм в форме наночастиц может оказаться полезным при нейродегенеративных заболеваниях и эпилепсии<sup>3,4</sup>.

Создаваемая виртуальная и дополненная реальность предоставляет уникальные возможности для лечения расстройств пограничного спектра. Уже имеется положительный

опыт применения чат-ботов в рамках КПТ при депрессии и тревоге. Технологией ближайшего будущего является АВАТАР-терапия. Метод разработан для облегчения состояния больных шизофренией с псевдогаллюцинациями.

Несмотря на ряд трудностей, с которыми приходится сталкиваться в процессе интеграции подобных программных продуктов в практическую психиатрию, имеются первые научные результаты по их успешному применению при фобических и тревожных расстройствах, расстройствах пищевого поведения, шизофрении, посттравматическом стрессовом расстройстве. Первые отечественные практические результаты по использованию VR-технологий в терапии фобий были получены специалистами Санкт-Петербургского психоневрологического диспансера № 1.

Отмечая эффективность применения мобильных приложений и гаджетов в рутинной практике, профессор Н.Г. Незнанов акцентировал внимание коллег на особенностях разработанного совместно с фармкомпанией нейросканера (Neuroscanner). Neuroscanner позволяет быстро получить суммарный балл по шкале, подробную информацию о результатах тестирования, возможные варианты лечения, обоснование постановки диагноза и назначенного лечения. Мобильное приложение для врачей Neuroscanner включает в себя основной набор тестовых методик для выявления тревожно-депрессивных расстройств.

В заключение профессор Н.Г. Незнанов процитировал высказывание Карла Меннингера: «...любая теория, даже ошибочная, все же лучше, чем объяснение происходящего просто „волей случая“, ведь случай не оставляет места для прояснения обстоятельств и держит нас в неведении, в то время как теория рано или поздно подтверждается или обнаруживает свою несостоятельность». \*

<sup>3</sup> Figuera M.R., Bonini J.S., Frussa-Filho R. et al. Monosialoganglioside increases catalase activity in cerebral cortex of rats // Free Radic. Res. 2004. Vol. 38. № 5. P. 495–500.

<sup>4</sup> Furian A.F., Oliveira M.S., Royes L.F.F. et al. GM1 ganglioside induces vasodilation and increases catalase content in the brain // Free Radic. Biol. Med. 2007. Vol. 43. № 6. P. 924–932.

# Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



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



## Преимущества



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



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



**Собственная оборудованная видеостудия** в Москве



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



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



**Учет подключений к просмотру и итоговая статистика**



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



МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
UMEDP.RU



Диалог  
с экспертом



1000+  
онлайн-участников

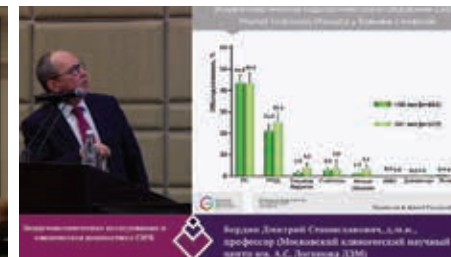


Изображения в 2 окнах  
(презентация, спикер)



700+  
просмотров записи  
вебинара на YouTube

## Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Реклама

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

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





# Как понять женщину? Взаимовлияние психологических, соматических и сексуальных аспектов на здоровье и эмоциональное благополучие

*В рамках XVII Съезда психиатров России 15 мая 2021 г. состоялся сателлитный симпозиум компании «Эгис», посвященный различным аспектам женского здоровья. Ведущие специалисты в области психиатрии, сексологии и кардиологии обсудили актуальные вопросы психосоматической терапии при различных заболеваниях у женщин. Особое внимание эксперты уделили выбору лекарственных препаратов для снижения уровня тревожности и вегетативных проявлений. Они представили доказательные данные об эффективности и профиле безопасности препарата тофизолам (Грандаксин) при психовегетативных нарушениях.*

## Тревоги женщин: избы, кони, пандемии

Главный научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии, руководитель международного отдела Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, профессор кафедры психотерапии, медицинской психологии и сексологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н. Анна Владимировна ВАСИЛЬЕВА открыла симпозиум докладом об особенностях тревожных расстройств у женщин.

Понятие истерии известно со времен Гипократа. Долгое время считалось, что истерия – эмоциональное психовегетативное нарушение у женщин, развивающиеся из-за «блуждания» матки по организму и сдавливания различных органов. Как следствие – многообразие труд-

нообъяснимых и изменчивых симптомов.

В XIX в. французский врач-психиатр Жан-Марен Шарко, всесторонне изучив психогенную природу истерии, выделил ее в самостоятельную нозологическую единицу.

Сегодня, в период пандемии коронавируса, частота тревожных расстройств значительно возросла. По словам классика когнитивно-поведенческой стратегии Аарона Бека, тревожно-депрессивные расстройства – универсальные реакции, возникающие в ситуациях реальной или воображаемой потери жизненного источника, исключения из референтной группы или потери имеющегося социального статуса. Пандемия как чрезвычайная ситуация создает почву для развития тревожно-депрессивных расстройств.

Во время первой волны пандемии в России С.Н. Ениколопов изучал реакцию на стресс

мужчин и женщин. В ходе исследования женщины показали высокую корреляцию между восприятием безнадежности будущего и выраженностью восприятия стресса. Если у мужчин после снятия ограничений уровень стресса снижался, то у женщин он продолжал возрастать. Это во многом объясняется гендерными различиями в мышлении. Женщины в большей степени ориентированы на решение конкретных практических задач.

Увеличение уровня стресса и эмоциональной нестабильности в период пандемии подтверждено и данными международных эпидемиологических когортных исследований. Так, в исследовании с участием 17 452 человек выявлено значительное преобладание психического дистресса в апреле 2020 г. (27,3%) по сравнению с 2018–2019 гг. (18,9%). Наиболее уязвимыми оказались молодые люди в группах 18–24 и 25–34 лет, женщины и женщины с маленькими детьми<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Pierce M., Hope H., Ford T. et al. Mental health before and during the COVID-19 pandemic: a longitudinal probability sample survey of the UK population // Lancet Psychiatry. 2020. Vol. 7. № 10. P. 883–892.





## Сателлитный симпозиум компании «Эгис»

Женщин отличает и отношение к эффективному способу борьбы с пандемией инфекционного заболевания – массовой вакцинации. В исследованиях взаимосвязи демографических характеристик и индивидуального опыта пандемии COVID-19 с отношением к вакцинации женщины продемонстрировали неготовность к вакцинации и озабоченность связанными с ней побочными эффектами<sup>2</sup>.

Если пандемию рассматривать как ситуацию стресса, то сначала развиваются субсиндромальные, тревожные расстройства, которые впоследствии переходят в смешанные состояния тревоги и депрессии. В перспективе можно ожидать увеличения частоты депрессивных расстройств. Тревожные расстройства обусловлены безуспешными попытками контролировать будущее. В свою очередь депрессия направлена в прошлое с фиксацией на ошибках и промахах.

Накопленные данные показывают, что частота тревожных расстройств у женщин значительно выше, чем у мужчин. Женщины реагируют с выраженными вегетативными компонентами, антипатиционной тревогой, причем не только на негативные, но и на положительные события в жизни. В ряде случаев женщинам при кратковременном воздействии стрессогенного фактора в качестве краткосрочной стресс-протекции может быть назначен тофизолам (Грандаксин), снижающий проявления тревоги и вегетативных расстройств. Как показали результаты плацебо-контролируемого исследования с участием 63 пациентов в возрасте 19–23 лет с повышенным

уровнем реактивной тревожности, уже через 60 минут после приема одной таблетки Грандаксина уровень тревоги снижается на 28%<sup>3</sup>.

Таким образом, тофизолам обеспечивает достаточно быстрый клинический эффект (в отличие от отсроченного действия антидепрессанта) и уменьшает тревожное напряжение.

Рассматривая проблему тревоги в социально-психологическом аспекте, можно отметить, что у женщин повышается риск развития тревожных переживаний в различных возрастных периодах в зависимости от жизненных ситуаций. В частности, среди ведущих причин повышения тревожности – кризисы идентичности, посттравматические стрессы. Женщины чаще становятся объектами сексуального и бытового насилия, что обуславливает формирование экзогенных психических расстройств. Сегодня, в условиях пандемии, повышается частота развития посттравматических стрессовых расстройств, связанных с переживанием угрозы жизни.

Недовольство собственной внешностью – причина развития тревожных расстройств, характерная именно для женщин. К подобным нарушениям относятся нервная анорексия, психогенные переживания, разнообразные нехимические аддикции.

Нозогенные реакции тревожно-депрессивного спектра у женщин вызывают проблемы бесплодия, реакции на лечение, например экстракорпоральное оплодотворение. В ряде случаев имеет место самостигматизация, связанная с калечащими операциями и ле-

чением, такими как мастэктомия у пациенток с опухолью молочной железы, поздние дискинезии, эссенциальный тремор.

Для снижения уровня тревоги при подготовке к хирургическим операциям, болезненным обследованиям, вспомогательным репродуктивным технологиям на подготовительном этапе можно использовать препарат Грандаксин по одной таблетке три раза в день в течение всего стрессогенного периода.

Процессы формирования тревожных расстройств связаны с репродуктивным циклом женщины. Предменструальный синдром (ПМС) – циклический симптомокомплекс, возникающий у многих женщин. ПМС характеризуется психоэмоциональными, вегетососудистыми и обменно-эндокринными нарушениями. При тяжелой форме (предменструальное дисфорическое расстройство) симптомы ПМС крайне негативно сказываются на качестве жизни. Применение тофизолама циклами во время ПМС значительно облегчает состояние женщины. На фоне терапии тофизоламом снижается уровень выраженности болевого синдрома, тревоги, депрессии, улучшается качество сна<sup>4</sup>.

Еще один сложный этап в жизни женщины – периоды пременопаузы и собственно менопаузы, сопровождающиеся колебаниями настроения, повышенной тревожностью, бессонницей, приступами «приливов» жара и потливости, повышением уровня артериального давления. В это время женщине свойственны социофобические переживания по поводу выхода в обществен-

<sup>2</sup> Васильева А.В., Караваева Т.А., Радионов Д.С., Яковлев А.В. Исследование взаимосвязи демографических характеристик и индивидуального опыта пандемии COVID-19 с отношением к вакцинации. М., 2020.

<sup>3</sup> Арушанян Э.Б., Байда (Мастягина) О.А., Мастягин С.С., Попов А.В. Хронобиологические особенности влияния тофизолама на варибельность сердечного ритма у человека // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2005. Т. 68. № 4. С. 36–39.

<sup>4</sup> Соловьева А.Д., Буячинская А.И. Грандаксин в лечении предменструального синдрома // Лечение нервных болезней. 2001. Т. 2. № 3 (5). С. 29–31.



## XVII Съезд психиатров России

ные места и публичных выступлений из-за опасений развития «приливов», а также страхи в отношении гормонзаместительной терапии. Альтернативой последней в период пре- и менопаузы может быть назначение тофизопама.

Показано, что Грандаксин в комплексной терапии артериальной гипертензии в периоде пременопаузы оказывает вегетостабилизирующий эффект, способствует нормализации уровня артериального давления, улучшает психическое здоровье и жизненную активность женщины<sup>5</sup>.

Не секрет, что люди по-разному относятся к собственному здоровью. Встречается патологическое отношение к имеющимся болезням: ипохондрическое (уход в болезнь) и анозогнозическое (отрицание болезни). Эти состояния характеризуются широким спектром психических реакций – неврастеническими, тревожно-фобическими, депрессивными расстройствами. Пандемия подарила новую нозофобию – страх заболеть коронавирусом, или коронафобию. Развитию коронафобии способствует обилие противоречивой и негативной информации о коронавирусной инфекции в средствах массовой информации. Грандаксин показан при невротических состояниях, которые могут быть вызваны различными ограничительными факторами, например окружающей обстановкой в период пандемий, изоляцией, вынужденным переселением. Кроме того, препарат может быть рекомендован при длительных психосоматических заболеваниях.

На возникновение и течение психосоматических заболеваний

влияют личностный и психосоциальный факторы. При включении в комплексную терапию психосоматических заболеваний анксиолитических препаратов, в частности Грандаксина, отмечается стойкий терапевтический эффект.

По словам профессора А.В. Васильевой, в клинической практике для скрининговой диагностики тревожно-депрессивных нарушений можно использовать мобильное приложение Neuroscanner для врачей, разработанное специалистами НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. Приложение включает основной набор тестовых методик для выявления тревожно-депрессивных нарушений. К его основным преимуществам относится простота применения. Пациент в ожидании приема врача может заполнить опросники для выявления тревожно-депрессивных расстройств. После этого анкету сканирует врач и в течение непродолжительного периода времени получает заключение. Таким образом, мобильное приложение Neuroscanner помогает быстро получить суммарный балл по шкалам тестов, подробную информацию о результатах тестирования, предоставляет возможные варианты лечения и обоснование установленного диагноза и назначенного лечения.

При диагностированном тревожном расстройстве основными препаратами остаются анксиолитики, прежде всего бензодиазепины. Однако сегодня процедура получения рецепта на эти препараты достаточно сложная.

Грандаксин (тофизопам) – атипичный бензодиазепин с вегетокорректирующей активностью

имеет уникальную химическую формулу. Он не вызывает зависимости, привыкания и не требует строгого учета. Данные об эффективности, благоприятный профиль безопасности и удобство применения Грандаксина позволяют широко использовать данный препарат при тревожных расстройствах<sup>6</sup>.

Показано, что Грандаксин способствует нормализации психоэмоционального фона и поддерживает вегетативный баланс организма. Его отличает широкий спектр применения: лечение психических (невротических) и психосоматических расстройств, сопровождающихся эмоциональным напряжением, тревогой, вегетативными расстройствами, апатией, усталостью и подавленным настроением, алкогольный абстинентный синдром.

Рекомендованная доза Грандаксина у пациентов с тревожным расстройством – одна-две таблетки два-три раза в день. Длительность терапии – два-три месяца. Рекомендован индивидуальный подбор суточной дозы препарата в зависимости от состояния больного, клинической формы заболевания и индивидуальной чувствительности к препарату. При нерегулярном применении можно принимать по одной-две таблетки<sup>7</sup>.

В заключение профессор А.В. Васильева подчеркнула, что задача терапии тревожных расстройств – купирование патологической тревоги при сохранении сигнальной функции тревоги. Оптимальный алгоритм лечения предусматривает комбинацию психотерапии и фармакотерапии. При этом основными мишенями когнитивно-поведен-

<sup>5</sup> Пасечников В.Д., Глухова Т.В., Уманская И.Ю., Сента И.Г. Коррекция психосоматических расстройств в комплексной терапии артериальной гипертензии у женщин в перименопаузальном периоде // Южно-Российский медицинский журнал. 2002. № 3. С. 26–32.

<sup>6</sup> Szegő J., Somogyi M., Papp E. Excerpts from the clinical-pharmacologic and clinical studies of Grandaxin // Acta Pharm. Hung. 1993. Vol. 63. № 2. P. 91–98.

<sup>7</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Грандаксин.



## Сателлитный симпозиум компании «Эгис»

ческой терапии служат низкая толерантность к неопределенности, позитивные убеждения относительно беспокойства, отсутствие ориентации на реше-

ние проблем и когнитивное избегание. В свою очередь лекарственные препараты позволяют уменьшить симптомы депрессии и тревоги, улучшают когнитив-

ное функционирование. На фоне терапии улучшается способность пациентов к адаптации, открываются возможности поиска новых жизненных стратегий.

### Женские хронические болевые синдромы: психосоматический подход

По мнению профессора кафедры психотерапии, медицинской психологии и сексологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н. Анны Игоревны ФЕДОРОВОЙ, хронические болевые синдромы представляют собой распространенную проблему у женщин. При этом женскими хроническими болевыми синдромами называют состояния, связанные с женской мочеполовой системой. Среди них – диспареуния, вульводиния, синдром хронической тазовой боли, вагинизм, синдром болезненного мочевого пузыря. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, диспареуния – постоянные или периодически возникающие болевые и неприятные ощущения в половых органах, обусловленные вагинальным проникновением и/или половым актом. Выделяют диспареунию как болезнь мочеполовой сферы, связанную с основным заболеванием урогенитальной сферы, и диспареунию неорганической природы (психогенную). При психогенной диспареунии явные причины боли при половом акте отсутствуют и значение могут иметь эмоциональные факторы. Данные статистики свидетельствуют, что 23,8% американских женщин испытывают боль практически при каждом эпизоде половой близости<sup>8</sup>.

По определению Международного общества по изучению вульвовагинальных заболеваний (The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, ISSVD), вульводиния – дискомфорт в области вульвы, проявляющийся жжением, жгучей болью, раздражением или саднением в отсутствие явно видимых изменений и клинически диагностируемых неврологических расстройств. В развитии вульводинии общепризнанным считается участие психических факторов. Вульводиния – комплекс необъяснимой боли в области вульвы, сексуальной дисфункции и психической нестабильности.

По данным анкетирования, 15% пациенток гинекологических клиник страдает вульводинией<sup>9</sup>. Другим распространенным хроническим болевым синдромом у женщин является синдром тазовой боли. Это болезненное состояние, обычно проявляющееся хронической, упорной, изнуряющей болью внизу живота и в пояснице, которую женщина безошибочно определяет как боль, связанную с половой сферой, и которая наблюдается в отсутствие рутинной гинекологической патологии или при ее минимальной выраженности. Патогенез синдрома тазовой боли носит ярко выраженный психосоматический характер.

В целом женские болевые синдромы необходимо рассматривать исходя из оценки соматических, психических и социальных

факторов, в соответствии с биопсихосоциальной парадигмой. Кроме того, хроническая боль отличается от острой боли. При хронической боли сигналы проходят через сложно организованную иерархию восходящих проекций и структур головного мозга: ретикулярную формацию, гипоталамус, лимбическую и стриопаллидарную системы. В хронизацию боли вклад вносят многие компоненты – сознание, ощущения, память, мотивация, эмоции, вегетативные, соматические и поведенческие реакции. Хроническая боль сопровождается множеством висцеромоторных, вегетативных, эмоциональных, аффективных и психических переживаний<sup>10</sup>. Важный момент: хроническая боль может возникать без какой-либо афферентной стимуляции при различных аффективных состояниях. В периферических тканях боль воспринимают свободные нервные окончания, сложные рецепторы боли, а также альгогенные субстанции и биологически активные вещества. Продукция таких веществ повышается на фоне разнообразных процессов, в том числе в отсутствие повреждающего фактора, в стрессовых ситуациях. Не случайно в большинстве случаев хроническая боль у женщин имеет нейропатический характер. Это боль, вызванная первичным поражением или дисфункцией нервной системы в любом ее отделе – от периферических волокон и нервов до коры головного мозга. Нейропатическую боль отличает

<sup>8</sup> Glatt A.E., Zinner S.H., McCormack W.M. The prevalence of dyspareunia // *Obstet. Gynecol.* 1990. Vol. 75. № 3. Pt. 1. P. 433–436.

<sup>9</sup> Basson R. The recurrent pain and sexual sequelae of provoked vestibulodynia: a perpetuating cycle // *J. Sex. Med.* 2012. Vol. 9. № 8. P. 2077–2092.

<sup>10</sup> Баринов А.Н. Лечение хронической боли // *Лечащий врач.* 2005. № 6.



коморбидность с другими болезнями синдромами, в том числе мышечной болью, синдромом раздраженного кишечника<sup>11</sup>.

В последнее время особое внимание уделяется феномену катастрофизации как важному фактору нарушения ноцицептивной системы. Феномен катастрофизации – психопатологический процесс, характеризующийся дезадаптивной, негативной оценкой определенных симптомов и повышенным вниманием к ним. Уровень катастрофизации в значительной степени выступает предиктором боли. Выделяют три компонента катастрофизации: постоянное размышление о собственной боли, преувеличение тяжести заболевания, ощущение безнадежности ситуации. Биологическую основу феномена катастрофизации составляют нейротрансмиттерные нарушения, нейроэндокринные и иммунологические механизмы, а также генетические процессы<sup>12</sup>. В клинической практике хроническая боль нередко наблюдается у матери и дочери, склонных к катастрофизации.

Кроме того, у женщин часто сочетаются хроническая тазовая боль, диспареуния, вульводиния и сексуальная дисфункция. Страх боли, катастрофические мысли и симптомы депрессии – важные механизмы развития и поддержания сексуальной боли<sup>13</sup>.

В зависимости от соотношения психического и соматического компонентов женский генитальный болевой синдром можно условно разделить на три следующие группы:

- 1) соматизированные психические реакции – соматические симптомы, не имеющие органической основы и возникающие на фоне коморбидных психических расстройств;
- 2) соматопсихические реакции (нозогении) – следствие влияния на психику заболевания половой сферы и связанных с ним симптомов, ограничений, жизненных и семейных перспектив;
- 3) психосоматические расстройства – сочетание психической и соматической патологии с образованием общих симптомокомплексов, в основе которых лежит стресс.

При нозогении важны не только выраженность и продолжительность боли, но и значимость заболевания для жизни, репродуктивного здоровья. Дело в том, что женская половая сфера четко связана с репродуктивной функцией, которая зачастую рассматривается как основное предназначение женщины независимо от того, готова она к этому или нет.

Безусловно, в основе развития женского болевого синдрома лежит стресс – связующее звено между психологической и соматической сферой.

Согласно транзактной концепции Р. Лазаруса, стресс – процесс столкновения индивида с окружающим миром, начинающийся со специфической оценки какого-либо события и собственных ресурсов по его преодолению. Восприятие стрессовой ситуации опосредуется типом личности, ее специфическими установками, задачами и ожиданиями.

К развитию хронической боли и нарушению сексуальной функции у женщин могут приводить незаметные на первый взгляд стрессоры, связанные с нереализованными ожиданиями и планами. Это касается выбора партнера, сексуальной и семейной жизни.

Механизм стресса имеет четкую биологическую основу и реализуется через повышенный выброс кортизола, усиление биохимических процессов, нейротоксическое воздействие на гиппокамп.

Результаты исследований подтверждают тесную связь между психическим стрессом, иммунологическими нарушениями и хроническим воспалением. Нередко стресс лежит в основе изменений пластичности клеток заднего рога спинного мозга, хронический стресс приводит к аллодинии<sup>14</sup>.

Профессор А.И. Федорова акцентировала внимание коллег на одной из частых причин хронической тазовой боли у женщин – эндометриозе. Это широко распространенное заболевание, в развитии которого значительную роль играют генетические мутации и эпигенетические факторы, в частности факторы внешней среды. Сегодня эндометриоз все чаще регистрируется у молодых женщин, что обусловлено увеличением стрессовых нагрузок.

Многие женщины с хроническим болевым синдромом тазового или генитального характера проходят лечение у врачей соматического профиля. Но при диагностике соматических при-

<sup>11</sup> Arnold L.D., Bachmann G.A., Rosen R. Vulvodinia: characteristics and associations with comorbidities and quality of life // *Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 107. № 3. P. 617–624.

<sup>12</sup> Burri A., Hilpert P., Williams F. et al. Pain catastrophizing, fear of pain, and depression and their association with female sexual pain // *J. Sex. Med.* 2020. Vol. 17. № 2. P. 279–288.

<sup>13</sup> Agarwal S.K., Soliman A.M., Pokrzywinski R.M. et al. Clinically meaningful reduction in dyspareunia is associated with significant improvements in health-related quality of life among women with moderate to severe pain associated with endometriosis: a pooled analysis of two phase III trials of elagolix // *J. Sex. Med.* 2020. Vol. 17. № 12. P. 2427–2433.

<sup>14</sup> Buske-Kirschbaum A., Geiben A., Hellhammer D. Psychobiological aspects of atopic dermatitis: an overview // *Psychother. Psychosom.* 2001. Vol. 70. № 1. P. 6–16.



## Сателлитный симпозиум компании «Эгис»

чин хронической тазовой боли часто возникают трудности. Выявление заболевания еще не означает, что именно оно, а не сопутствующие трудно диагностируемые причины стали источником хронической тазовой боли. Соматоформные и соматогенные боли трудно дифференцировать. Как следствие, пациентки попадают в поле зрения сексологов, психиатров, психотерапевтов поздно, не ранее чем через год после обращения к специалистам с жалобами на тазовую боль.

Диагностический подход к лечению женщин с хронической болью должен быть мультидисциплинарным, включать сбор анамнеза, изучение сопутствующих симптомов, сбор сексуального анамнеза. Женщины с хроническим болевым синдромом нередко выражают разочарование в половой жизни. Они недовольны своей ролью в отношениях с партнерами, не достигают желаемых сексуальных реакций, не испытывают должного полового влечения и проч.

Среди дифференциально-диагностических признаков включения психогенного компонента можно выделить несоответствие выраженности и характера боли клиническим проявлениям, неэффективность стандартной терапии, нехарактерную динамику болевого синдрома, зависимость выраженности от жизненных ситуаций и настроения женщины, чрезмерность, страх ожидания боли, пессимистическую оценку перспектив. Чем ярче характеристика болей, представленная пациенткой, тем наиболее вероятен их психогенный характер.

Важным этапом лечения хронического болевого синдрома считается своевременная эффективная терапия его

соматических компонентов. Продолжительность болевого синдрома коррелирует с его выраженностью и формированием дополнительных патогенетических психосоматических механизмов. Таким образом, чем раньше будет устранена причина боли, в частности при эндометриозе, тем выше вероятность, что боль не станет хронической и к ней не присоединится психогенный компонент. Однако данные исследований показывают, что после хирургического лечения при эндометриозе у 30% женщин боль не исчезает даже в отсутствие рецидива эндометриоза<sup>15</sup>.

В данном аспекте важными представляются стратегии снижения уровня стресса. У женщин с хроническим болевым синдромом следует обращать внимание на невидимые симптомы, ведь психический компонент часто не распознается своевременно. Кроме того, необходимо разъяснять природу заболевания, формировать у пациенток реалистичные ожидания от терапии, обсуждать отсроченный терапевтический эффект, наглядно демонстрировать положительные изменения по визуальной аналоговой шкале.

Итак, лечение хронического болевого синдрома основано на трех основных методах: психотерапии и коррекции сексуальной дисфункции и дисгармонии.

Применение психофармакотерапии у женщин с хроническим болевым синдромом оправданно, поскольку во всех случаях диагностируются астенический и психовегетативный синдромы, вегетативная дистония различной степени выраженности. Степень психоэмоциональных нарушений и тяжесть болевого

синдрома тесно взаимосвязаны. Необходимо воздействовать на тревогу и сопровождающие ее соматовегетативные проявления.

При психоэмоциональных расстройствах у женщин с хронической болью может быть использован препарат Грандаксин (тофизопам). Показано, что данный препарат способствует устранению тревоги, страха, эмоционального напряжения, может быть назначен врачом акушером-гинекологом, урологом на ранних этапах развития болевого синдрома. Грандаксин оказывает анксиолитическое действие, является психовегетативным регулятором, устраняет различные формы вегетативных нарушений. Грандаксин относится к дневным анксиолитикам. В терапевтических дозах он не вызывает развития физической, психической зависимости и синдрома отмены, не мешает вождению транспорта. Грандаксин действует как стресспротектор, устраняя проявления острого и хронического стресса.

У женщин с хроническим болевым синдромом на фоне применения тофизопама повышается работоспособность, купируется сопутствующая боль, в частности связанная с предменструальным синдромом, снижается частота болевых абдоминальных кризов<sup>16</sup>.

В 2020 г. в клинические рекомендации по лечению эндометриоза включены нейромодуляторы. Они назначаются пациенткам с эндометриозом и нейропатической болью в качестве эмпирической медикаментозной терапии в отсутствие кистозных форм эндометриоза и других опухолей и опухолевидных образований гениталий. Кроме того, при наличии жалоб на из-

<sup>15</sup> Kappou D., Matalliotakis M., Matalliotakis I. Medical treatments for endometriosis // Minerva Ginecol. 2010. Vol. 62. № 5. P. 415–432.

<sup>16</sup> Линева О.И., Муравец Е.Н. Коррекция психовегетативной составляющей синдрома хронических тазовых болей у женщин с использованием Грандаксина // Проблемы репродукции. 2007. № 2. С. 77–80.



## XVII Съезд психиатров России

менение психоэмоционального фона и сексуальные нарушения пациенток рекомендуется направлять на консультацию к медицинскому психологу, врачу-сексопатологу<sup>17</sup>.

**Особенности сердечно-сосудистых заболеваний женщины: как их учесть при терапевтической курации**

Заведующий кафедрой госпитальной терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, главный врач группы клиник «СОГАЗ МЕДИЦИНА», д.м.н., профессор Андрей Григорьевич ОБРЕЗАН рассказал о распространении и лечении сердечно-сосудистых заболеваний с позиции полового диморфизма. Основными причинами сердечно-сосудистой смерти являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт, инсульт и другие цереброваскулярные заболевания. Причем, вопреки привычному представлению, частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин не меньше, чем у мужчин. Так, ССЗ ответственные за 43% летальных исходов у мужчин и 55% у женщин. ИБС регистрируется у 21% мужчин и 23% женщин. Среди факторов, влияющих на увеличение частоты заболеваемости ССЗ среди женщин, можно отметить большую по сравнению с мужчинами продолжительность жизни, а также наступление менопаузы, во время которой резко возрастает риск развития ССЗ и осложнений.

Существуют гендерно-специфические особенности сердечно-сосудистой системы. У женщин меньше размер сердца и коронарных сосудов, а частота сердечных сокращений (ЧСС) на 8–10 ударов в минуту выше. У женщин больше процент жировой ткани, но ниже масса тела. Кроме того, у женщин ниже уровни гломеру-

Таким образом, алгоритм лечения хронического болевого синдрома у женщин предполагает междисциплинарный подход с участием гинеколога, психотерапевта и сексо-

лога, а также психофармакотерапию с использованием препарата Грандаксин (тофизопам) с анксиолитическим и психовегетативным эффектами.

Гипоэстрогемия у женщин в постменопаузе приводит не только к избыточному накоплению жира, инсулинорезистентности, но и повышению уровней холестерина, артериального давления, увеличению риска тромбообразования. При гипоэстрогемии продолжительная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы становится повреждающей. Развиваются гипертрофия артериальной стенки и атеросклероз. Почечные и гормональные эффекты приводят к увеличению объема циркулирующей крови и фиброзу, а блокада фибринолитической системы способствует развитию тромбозов и прогрессированию поражения сосудов.

Накопленный клинический опыт позволяет выделить гендерные особенности течения АГ у женщин, которые необходимо учитывать при назначении терапии. До наступления менопаузы течение АГ характеризуется повышением ЧСС в покое, увеличением сердечного выброса. После менопаузы снижается сердечный выброс, но возрастает общее периферическое сопротивление. Сказанное означает, что у женщин разных возрастных групп подходы к лечению АГ различны.

Наиболее частой причиной развития вторичной АГ у женщин считается прием пероральных контрацептивов. Кроме того, одним из частых факторов, благоприятствующих развитию АГ, является ожирение.

Возникновение и течение хронической сердечной недостаточности (ХСН) отличаются в женской и мужской популяциях. Среди

<sup>17</sup> Dunselman G.A.J., Vermeulen N., Becker C. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis // Hum. Reprod. 2014. Vol. 29. № 3. P. 400–412.



# Грандаксин®

Таблетки 50 мг №20 и №60

ТОФИЗОПАМ

**АНКСИОЛИТИК И  
ВЕГЕТОКОРРЕКТОР  
БЕЗ СЕДАЦИИ И  
МИОРЕЛАКСАЦИИ<sup>1</sup>**

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА Грандаксин®

РН П N013243/01. МНН: тофизопам. Торговое наименование: Грандаксин®. Лекарственная форма: таблетки. Состав: 1 таблетка содержит 50 мг действующего вещества – тофизопам. Фармакотерапевтическая группа: анксиолитическое средство (транквилизатор). КОД АТХ: N05BA23. Фармакологические свойства. Фармакодинамика. Тофизопам является мягким анксиолитиком с кратковременным действием и широким терапевтическим индексом. Точный механизм действия неизвестен. Как по химической структуре, так и по клинико-фармакологическому эффекту тофизопам отличается от других 1,4-бензодиазепинов. Препарат эффективен при лечении тревожных расстройств, в том числе сопровождающихся вегетативными проявлениями, усталостью, апатией. В отличие от других бензодиазепинов, тофизопам не обладает седативным, снотворным, миорелаксирующим и противосудорожным действием. Препарат не оказывает неблагоприятного действия на память, психомоторную и когнитивную функцию, но обладает умеренной стимулирующей активностью. При длительном применении тофизопам не вызывает развитие физической или психической зависимости. Показания к применению. Лечение психических (невротических) и психосоматических расстройств, сопровождающихся эмоциональным напряжением, тревогой, вегетативными расстройствами, апатией, усталостью и подавленным настроением. Алкогольный абстинентный синдром. Противопоказания: – повышенная чувствительность к тофизопаму, другим производным группы бензодиазепина, а также другим компонентам препарата; – детский возраст до 18 лет; – беременность; – период грудного вскармливания; – состояния, сопровождающиеся выраженным психомоторным возбуждением, агрессией или выраженной депрессией; – декомпенсированная дыхательная недостаточность; – синдром обструктивного апноэ; – кома; – одновременное применение с такролимусом, сиролимусом, циклоспорином; – дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозы моногидрат). С осторожностью. Не декомпенсированная хроническая дыхательная недостаточность, острая дыхательная недостаточность в анамнезе, закрытоугольная глаукома, эпилепсия, органические поражения головного мозга (например, атеросклероз). Пожилые пациенты и пациенты с нарушением функции печени или почек. Совместное применение с опиоидами. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Применение этого препарата при беременности противопоказано. Не рекомендуется его применять во время грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Взрослые. Обычно рекомендуемая доза: 1–2 таблетки от 1 до 3 раз в день (общая суточная доза от 50 до 300 мг). При нерегулярном применении можно принять 1–2 таблетки. Максимальная доза составляет 300 мг. Постепенное повышение дозы обычно не требуется – лечение можно начинать с необходимой дозы, т.к. препарат хорошо переносим и во время его приема обычно не наблюдается уменьшение активности и психического бодрствования. Побочное действие: Нарушения психики: Частота неизвестна: возбуждение, повышенная раздражимость, ощущение психического напряжения, ухудшение аппетита. Нарушения со стороны нервной системы: Бессонница, очень редко препарат может провоцировать судорожные припадки у пациентов с эпилепсией. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: Угнетение дыхания. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: Тошнота, рвота, запор, метеоризм, сухость во рту. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: Экзантема, скарлатиноподобная экзантема. Нарушения со стороны костной, мышечной и соединительной ткани: Напряжение мышц, боль в мышцах. Общие расстройства и нарушения в месте введения: Головная боль, кожный зуд. Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами: В период применения препарата запрещено вождение транспортных средств и/или работа со сложными механизмами, требующими повышенной концентрации внимания. Условия отпуска. Отпускают по рецепту.



**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО  
ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ  
ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**

1. Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного препарата Грандаксин



Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС». 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.  
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



## XVII Съезд психиатров России

женщин преобладают больные ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка. У женщин превалирует диастолическая сердечная недостаточность<sup>18</sup>.

Наиболее распространенными причинами развития ХСН у женщин являются АГ, ИБС, сахарный диабет и пороки сердца. Анемия усугубляет течение ХСН у женщин. ХСН как следствие ИБС у женщин манифестирует позднее, чем у мужчин. В то же время инфаркт миокарда как первое проявление ИБС и внезапная сердечная смерть у женщин случаются реже, чем у мужчин<sup>19</sup>.

На сегодняшний день актуальным остается выявление особенностей течения коронавирусной инфекции у женщин. Последние наблюдения свидетельствуют, что бремя коронавирусной инфекции у женщин меньше, чем у мужчин. Тем не менее у женщин также развиваются нарушения сердечного ритма и тромботические осложнения.

Докладчик остановился на особенностях развития психосоматических расстройств у женщин. Он отметил, что в кардиологической практике значение имеют раннее выявление и коррекция психосоматических нарушений. Кроме того, кардиолог должен контролировать получаемую больными терапию, поскольку многие группы препаратов для лечения сопутствующих заболеваний влияют на функционирование сердечно-сосудистой системы. Среди множества психосоматических расстройств выделяют семь наиболее известных: эссенциальную гипер-

тензию, бронхиальную астму, нейродермит, ревматоидный артрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, неспецифический язвенный колит, тиреотоксикоз. В последние годы перечень психосоматозов расширился. В него вошли такие заболевания, как ИБС, мигрень, сахарный диабет 2-го типа, ряд урогенитальных заболеваний, синдром раздраженного кишечника, миома матки<sup>20</sup>.

Безусловно, алгоритм лечения женщин должен строиться на принципах гендерного диморфизма.

Эффективность препарата Грандаксин (тофизопам) была изучена в мужской и женской популяциях. Препарат известен практикующим врачам с 1970-х гг. как нетипичный транквилизатор. Грандаксин, хотя и относится к группе бензодиазепинов, действует только на омега-2-рецепторы, что в терапевтических дозах обеспечивает анксиолитический и вегетокорректирующий эффект, не вызывает побочных нежелательных явлений классических бензодиазепинов.

Грандаксин часто используется в кардиологической практике, особенно в комплексной терапии нарушений сердечного ритма. Препарат лишен седативного и миорелаксирующего эффектов, не вызывает привыкания и зависимости.

Возможна комбинация Грандаксина с другими препаратами, поэтому он может включаться в комплексную программу лекарственной терапии различных заболеваний.

В российском исследовании эффективности тофизопама в комплексной терапии АГ у женщин в период менопаузы добавление Грандаксина 50 мг два раза в день в течение трех недель к ингибитору ангиотензинпревращающего фермента эналаприлу приводило к более выраженному снижению тревожности и вегетативных симптомов по сравнению с монотерапией эналаприлом. Грандаксин в комплексной терапии АГ у женщин в периоде менопаузы улучшал 24-часовой профиль АГ, снижал нагрузку от АГ, улучшая качество жизни<sup>5</sup>.

В отечественных исследованиях оценивали эффективность тофизопама 100 мг/сут в комплексной терапии ИБС. По данным холтеровского мониторирования, Грандаксин сокращал суммарное время ишемии за сутки на 53%<sup>21, 22</sup>. Подводя итог, профессор А.Г. Обрезан подчеркнул необходимость учета гендерных различий в формировании персонализированного лечения. При индивидуальном подходе к терапии необходимо принимать во внимание наличие коморбидных состояний, возрастные и гендерные особенности. Крайне важным представляется учет гендерного диморфизма в курации пациентов с ССЗ. Кроме того, у женщин могут развиваться негативные эффекты в отношении сердечно-сосудистой системы на фоне заместительной гормональной терапии. Назначение препарата Грандаксин с вегетостабилизирующим эффектом в комплексной терапии ССЗ считается клинически доказанным методом лечения женщин. \*

<sup>18</sup> Бахшалиев А.Б., Дадашова Г.М., Бахшалиева Г.И. Гендерные особенности факторов риска развития, возрастные и половые различия по тяжести и генезу хронической сердечной недостаточности // Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 4. С. 13–18.

<sup>19</sup> Murabito J.M., Evans J.C., Larson M.G., Levy D. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation // Circulation. 1993. Vol. 88. № 6. P. 2548–2555.

<sup>20</sup> Волчанский М.Е., Деларю В.В., Болучевская В.В. Психосоматические заболевания: решенные и нерешенные вопросы // Вестник ВолГМУ. 2012. Вып. 2 (42). С. 3–5.

<sup>21</sup> Сухотина Н.В., Слуцкая Н.П., Кулагина С.В. и др. Грандаксин в коррекции экстрасистолии у больных ИБС и нейроциркуляторной дистонией // Здравоохранение Дальнего Востока. 2004. № 2. С. 11–12.

<sup>22</sup> Скворцов Г.Ю., Головачева Т.В. Эффективность тофизопама (Грандаксина) в лечении ИБС: клинко-инструментальное подтверждение // Журнал неврологии и психиатрии. 2008. № 12. С. 53–55.



Посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева

150

# НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ



С МЕЖДУНАРОДНЫМ  
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 17–19 НОЯБРЯ 2021

МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
ВЫСТАВОЧНЫЙ  
ЦЕНТР  
«КРОКУС-ЭКСПО»



Зарегистрироваться на сайте [congress.rnmot.ru](http://congress.rnmot.ru)

Конгресс-оператор: ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1  
Телефон: +7(495)518-26-70  
Электронная почта: [info@kstgroup.ru](mailto:info@kstgroup.ru)

**KST**





**Журнал для врачей различных специальностей «Эффективная фармакоterapia»**

- ✓ Акушерство и гинекология
- ✓ Аллергология и иммунология
- ✓ Гастроэнтерология
- ✓ Дерматовенерология и дерматокосметология
- ✓ Кардиология и ангиология
- ✓ Неврология и психиатрия
- ✓ Онкология и гематология
- ✓ Педиатрия
- ✓ Пульмонология и оториноларингология
- ✓ Ревматология, травматология и ортопедия
- ✓ Урология и нефрология
- ✓ Эндокринология



Журнал для врачей  
**«Национальная онкологическая программа 2030»**



Журнал для организаторов здравоохранения

**Hi + Med.**  
**Высокие технологии в медицине**

Реклама