

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
Ф А Р М А К О

Т Е Р А П И Я

№

31

ТОМ 16
2020



НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

СПЕЦВЫПУСК
«Вторая столица»



umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала

Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия¹

- ❁ Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии²
- ❁ Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹
- ❁ Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³

Широкая линейка доз и лекарственных форм¹



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



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

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота. **Показания:** диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тиоктовой (α -липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы). **Способ применения и дозы.** В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300–600 мг. Перед применением содержимое ампул разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2–4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300–600 мг в сутки. Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение препарата. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются врачом.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях — анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания. **Условия хранения:** при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте. Не замораживать. Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

Литература:

1. Инструкции по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.
2. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285–2293.
3. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis II Diabetic Medicine, 2004, Vol.21, P.114–121

Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

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

RU-BER-03-2019-V1-print. Одобрено 07.10.2019, годеи до 07.10.2021



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Эффективная фармакотерапия. 2020.
Том 16. № 31.
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

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

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
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)*

Effective Pharmacotherapy. 2020.
Volume 16. Issue 31.
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

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

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
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,
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,
E.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
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, G.Ye. IVANOVA,
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,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
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,
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. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. 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

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

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

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

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 Editor N. FROLOVA

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.

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор В.В. КОВАЛЬЧУК:
«Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов
с тяжелыми инвалидизирующими заболеваниями –
один из основных принципов адекватной реабилитации» 6

Лекции для врачей

В.В. КОВАЛЬЧУК, Е.Р. БАРАНЦЕВИЧ, А.С. ГАЛКИН,
М.А. БИДЕНКО, К.В. НЕСТЕРИН, И.Р. РАХИМОВА
Мультидисциплинарный принцип ведения пациентов
после инсульта. Критерии эффективности
и факторы успеха физической, нейропсихологической
и медикаментозной реабилитации 10

С.А. ЖИВОЛУПОВ, И.А. ВОЗНЮК, И.Н. САМАРЦЕВ,
А.Ю. КРАВЧУК, Ж.Э. БОНДАРЕНКО
Адаптивная нейропластичность, связанная с ишемическим
повреждением головного мозга, и ее роль в восстановлении
больных после инсульта: теоретические предпосылки
эффективной нейрореабилитации 24

В.В. КОВАЛЬЧУК
Когнитивная дисфункция. Современный взгляд
на этиопатогенез, диагностику и терапию 40

Клинический практикум

В.Г. ПОМНИКОВ, Г.А. ДЕЛОКЯН, А.Г. СЕНЬКИНА,
Н.Л. АБАЗИЕВА
Актуальность фармакологической поддержки
и реабилитации больных трудоспособного возраста
с рассеянным склерозом 54

В.В. АФАНАСЬЕВ, Е.Л. ПУГАЧЕВА, Е.Р. БАРАНЦЕВИЧ,
Н.В. ПЕТРОВА, Г.Я. ЛАПКИНА, Ю.П. ОРЛОВ,
А.А. ЛЕБЕДЕВА
Эффективность нейроцитопротекторов
метаболической и медиаторной групп
и их комбинаций при астеническом синдроме 60

Д.А. ИСКРА, В.В. КОВАЛЬЧУК, Е.Р. БАРАНЦЕВИЧ
Диабетическая полиневропатия: особенности
этиопатогенеза, диагностики и патогенетической терапии 68

Е.Ф. ОНИЩЕНКО, В.Г. ПОМНИКОВ, В.В. ДОРОФЕЕВА
Синдром вегетативной дисфункции
и возможная связь его декомпенсации с патологическим
овальным отверстием 74

Е.В. ЦАРЕВА
Фармакотерапия коморбидной инсомнии у пациентов
с ноктурией или хронической болью 78

И.Е. ГОРДЕЕВА, А.М. ТКАЧЕВ, А.В. ЕПИФАНОВ,
Х.Ш. АНСАРОВ
Плечелопаточный периартроз в практике невролога 86

Contents

People. Events. Dates

Professor V.V. KOVALCHUK:
'Multidisciplinary Approach to the Management of Patients
with Disabling Diseases – One of the Main Principles
of Adequate Rehabilitation'

Clinical Lectures

V.V. KOVALCHUK, Ye.R. BARANTSEVICH, A.S. GALKIN,
M.A. BIDENKO, K.V. NESTERIN, I.R. RAKHIMOVA
Multidisciplinary Principle of Patient Management
After Stroke. Effectiveness Criteria and Success Factors
for Physical, Neuropsychological,
and Drug Rehabilitation

S.A. ZHIVOLUPOV, I.A. VOZNYUK, I.N. SAMARTSEV,
A. Yu. KRAVCHUK, Zh.E. BONDARENKO
Adaptive Neuroplasticity After Ischemic
Brain Damage and Its Contribution to the Recovery
of Patients After Stroke: Theoretical Prerequisites
for Effective Neurorehabilitation

V.V. KOVALCHUK
Cognitive Dysfunction. A Modern View on Etiology,
Pathogenesis, Diagnostics and Therapy

Clinical Practicum

V.G. POMNIKOV, G.A. DELOKYAN, A.G. SENKINA,
N.L. ABAZIYEVA
The Relevance of Pharmacological Support
and Rehabilitation of Patients of Working Age
with Multiple Sclerosis

V.V. AFANASIEV, Ye.L. PUGACHYOVA, Ye.R. BARANTSEVICH,
N.V. PETROVA, G.Ya. LAPKINA,
Yu.P. ORLOV, A.A. LEBEDEVA
Efficacy of Neurocytoprotectors of Metabolic
and Neurotransmitter Mimic Groups, and Their Pharmacological
Combinations in Patients with Asthenic Syndrome

D.A. ISKRA, V.V. KOVALCHUK, Ye.R. BARANTSEVICH
Diabetic Polyneuropathy: Features of Etiopathogenesis,
Diagnosis and Pathogenetic Therapy

E.F. ONISHCHENKO, V.G. POMNIKOV, V.V. DOROFYEVA
Autonomic Dysfunction Syndrome
and Possible Association of Its Decompensation
with a Pathological Oval Hole

Ye.V. TSAREVA
Pharmacotherapy of Comorbid Insomnia in Patients
with Nocturia or Chronic Pain

I.E. GORDEEVA, A.M. TKACHEV, A.V. EPIFANOV,
K.Sh. ANSAROV
Scapulohumeral Periarthrosis in the Practice of a Neurologist



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



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

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

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



Реклама

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

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>



Профессор В.В. КОВАЛЬЧУК: «Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с тяжелыми инвалидизирующими заболеваниями – один из основных принципов адекватной реабилитации»



На вопросы нашего корреспондента об истории создания и многолетнем опыте работы Службы медицинской реабилитации Городской больницы № 38 им. Н.А. Семашко (Санкт-Петербург) отвечает ее руководитель, заведующий отделением реабилитации пациентов с поражением центральной нервной системы, председатель Общества врачей-реабилитологов Санкт-Петербурга, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Виталий Владимирович КОВАЛЬЧУК

– В этом году исполнилось 22 года возглавляемой вами Службе медицинской реабилитации Городской больницы № 38 им. Н.А. Семашко. Расскажите, пожалуйста, как у вас зародилась идея создания данной службы?

– Действительно, служба была организована 22 года назад. В тот момент я учился и работал в клинической ординатуре на кафедре неврологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (СПбГМУ) им. академика И.П. Павлова и принимал участие в ведении пациентов с инсультом. Мы были вынуждены выписывать пациентов с выраженными нарушениями функций. В домашних условиях они не могли пройти адекватную и эффективную реабилитацию и соответственно оставались глубоко инвалидизированными, нередко прикованными к кровати. Ситуация, в которую попадали пациенты, перенесшие инсульт, и их родственники, требовала разрешения. Такие пациенты нуждались в дальней-

шем реабилитационном лечении в стационарных условиях в специализированном медицинском учреждении. Своими переживаниями я делился со своим учителем – заведующим кафедрой неврологии академиком Александром Анисимовичем Скоромцом, который меня и благословил на открытие стационарного отделения реабилитации, оказав всяческое содействие. История службы началась с напряженной работы по убеждению чиновников в необходимости ее создания. Сначала в отделении насчитывалось 40 коек. Через четыре года работы отделения на основании достаточно впечатляющих результатов его деятельности было принято решение о расширении отделения до 86 коек. С 1 июня 2015 г. на базе Городской больницы № 38 им. Н.А. Семашко функционируют три отделения реабилитации: отделение центральной нервной системы, отделение для пациентов с поражением периферической нервной системы и отделение для пациентов с соматическими заболеваниями.

– Такой большой срок функционирования службы реабилитации позволяет подвести определенные итоги...

– Можно сказать о достаточно серьезных успехах деятельности отделений неврологической реабилитации. За последние 17 лет более чем у 11 000 пациентов удалось восстановить неврологические функции в достаточном и полном объеме, 12 000 пациентов достигли высокого уровня социально-бытовой адаптации. Из 3689 полностью парализованных при госпитализации пациентов 3036 (82,3%) покинули стены отделения самостоятельно и вернулись к независимой повседневной жизни.

– Что позволяет добиваться таких впечатляющих результатов?

– Перед открытием первого отделения нами был проведен скрупулезный анализ российского и мирового опыта реабилитации. Мы посетили и «изнутри» изучили особенности реабилитации в различных центрах в Москве, в разных городах Англии и Германии. Мы старались выявить наиболее



Актуальное интервью

передовые методы, виды и технологии реабилитации и объединить их в реабилитационный процесс, основанный на гармоничном сочетании основных современных видов и методов физической, бытовой, логопедической, психотерапевтической, физиотерапевтической и медикаментозной реабилитации. Кроме того, благодаря программе модернизации было приобретено уникальное робототехническое оборудование. Проанализировав принципы работы нескольких видов робототехники отечественных и зарубежных фирм, мы остановили свой выбор на оборудовании, которое, с одной стороны, в большей степени подходит нашим пациентам, с другой, способствует разумному расходованию материальных ресурсов. Внедрение данного оборудования в практическую деятельность позволило еще больше повысить эффективность реабилитации.

И, конечно, большую роль играет соблюдение основных принципов адекватной реабилитации. Еще в конце XX – начале XXI в. к российским специалистам пришло понимание того, что в основе эффективной реабилитации и успешного восстановления пациентов, перенесших инсульт, лежит мультидисциплинарный принцип их ведения. Для реализации данного принципа создаются мультидисциплинарные бригады, объединяющие врачей разных специальностей, участвующих в ведении пациентов и проведении их реабилитации.

– Кто стоял у истоков мультидисциплинарного подхода к реабилитации в нашей стране?

– Инициатор внедрения данного принципа реабилитации – английский невролог Полина Монро, а главный генератор реализации – академик А.А. Скоромец. Судьба тысяч пациентов и сотен медиков Санкт-Петербурга и России в целом кардинально изменилась благодаря прежде всего усилиям П. Монро, которая решила посвятить жизнь становлению реабилитации паци-

ентов после инсульта в России, приложив титанические усилия.

В 1997 г. под патронажем правительства Великобритании П. Монро создала фонд «Ноу-Хау» для поддержки развития реабилитации в России. До этого в 1995 г. она получила первый грант на развитие англо-российского сотрудничества, впоследствии ей удалось получить еще десять подобных грантов, хотя аналогичные гранты можно получить лишь дважды.

Королева Великобритании Елизавета II в 2000 г. вручила П. Монро награду за развитие современной неврологической помощи населению России.

П. Монро и А.А. Скоромец собрали команду первопроходцев, в числе которых были главный ангионевролог Санкт-Петербурга профессор Виктор Александрович Сорокоумов, ведущий специалист по лечебной физической культуре, проводимой в рамках реабилитации пациентов после инсульта, Ольга Викторовна Камаева, заведующий одним из первых отделений, исповедующих мультидисциплинарный принцип, Константин Вячеславович Голиков, ваш покорный слуга и ряд других специалистов.

В 1998 г. были открыты первый в России мультидисциплинарный инсультный блок ранней реабилитации на базе кафедры и клиники неврологии Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и наше отделение неврологической реабилитации.

Необходимо отметить, что наряду с другими преимуществами соблюдение мультидисциплинарного принципа ведения пациентов способствует вовлечению в процесс реабилитации самого пациента и его родственников, нормализации их психоэмоционального состояния и повышению мотивации пациента к реабилитации, от чего во многом зависит успех реабилитации. Как говорит главный специалист по медицинской реабилитации Минздрава России Галина Евгеньевна Иванова, «нет мотивации – нет реабилитации».

– Обращаются ли к вам специалисты из других медицинских учреждений за уникальным опытом проведения успешной реабилитации неврологических больных?

– Да, специалисты из разных городов и регионов России и зарубежных стран либо обращаются к нам с просьбой пройти стажировку и обучение в стенах наших отделений, либо приглашают нас провести обучающие занятия и мастер-классы для сотрудников непосредственно в лечебных учреждениях, которые они представляют. Мы, конечно, им не отказываем.

Так, в течение последних лет у нас проходили стажировку специалисты из Пензы, Белгорода, Москвы, Великого Новгорода, Чебоксар, Ростова-на-Дону, а также из Алжира, Ирана, Туниса, Казахстана, Узбекистана, Кыргызстана, Чехии. На базе центра ведется также преподавательская деятельность, в рамках которой специалисты выступают с лекциями и проводят мастер-классы по вопросам реабилитации в неврологии в разных городах и странах. Одним из последних подобных обучающих туров было ближневосточное турне, в рамках которого я выступал с лекциями в Дубае, Абу-Даби, Кувейте, Бейруте и других городах стран Ближнего Востока.

В настоящий момент наша служба реабилитации совместно с кафедрой неврологии и мануальной терапии Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, прежде всего в лице заведующего кафедрой профессора Евгения Робертовича Баранцевича, организовали проект, называемый «Школа нейрореабилитации». В рамках проекта мы проводим в разных городах двухдневные обучающие школы, включающие как лекции, так и практические мастер-классы.

Аспиранты и докторанты из ряда зарубежных стран, научным руководителем и консультантом которых я являюсь, проходят научно-практическую стажировку в стенах учреждения, где работает их руководитель.



Актуальное интервью

– Осуществляется ли на базе центра реабилитации научно-исследовательская работа?

– Безусловно, на базе центра реабилитации успешно проводится научно-исследовательская деятельность, направленная на совершенствование организации и повышение эффективности реабилитации пациентов неврологического профиля. Приведу лишь один пример. Моим заместителем Антоном Сергеевичем Галкиным разработан комплексный многокомпонентный алгоритм ведения пациентов с синдромом игнорирования (синдром неглекта), внедрение которого в практическое здравоохранение России и других стран позволило значительно повысить эффективность реабилитации пациентов после инсульта. О существенной значимости и практической важности данной работы А.С. Галкина свидетельствуют многочисленные позитивные отзывы ученых и клиницистов из разных стран мира.

– Что бы вы пожелали специалистам службы реабилитации?

– Прежде всего выражаю огромную благодарность всем специалистам, которые стояли вместе со мной у истоков создания службы реабилитации и в настоящее время продолжают выполнять нелегкий

труд по восстановлению пациентов. Это заведующие отделениями (М.Л. Высоцкая, И.И. Ершова), врачи (неврологи, кардиологи, терапевты), логопеды (Н.В. Мельникова, Е.С. Поставнева, Л.Н. Падерина). Безусловно, неоценимую роль в процессе восстановления пациентов играют сотрудники отделения лечебной физической культуры и физиотерапевтического лечения, возглавляемого прекрасным специалистом Н.В. Молодовской, которая совмещает практическую деятельность с научно-исследовательской, в рамках которой занимается подготовкой серьезной диссертационной работы.

На плечи инструкторов и методистов лечебной физкультуры и робототехнической реабилитации (Н.В. Капитонова, И.В. Беляева, Е.А. Веретенникова, О.М. Чальшева, А.П. Кожина, Е.И. Волочаева) ложится основное бремя восстановления функций пациентов. Данные специалисты, подчас работая на грани физических и психоэмоциональных возможностей, вносят неоценимый вклад в дело повышения эффективности реабилитации, увеличения степени восстановления различных функций пациентов и улучшения качества их жизни. Конечно, особых слов благодарности заслуживают медицинские

сестры службы реабилитации, которые несут ответственность за своевременное и адекватное выполнение процедур, и за качественный уход за больными, и за профилактику возможных осложнений.

Большое спасибо старшим медицинским сестрам отделений службы реабилитации (Н.Д. Соколова, О.В. Ефимова, И.Ю. Струлькова), которые решают технические и организационные вопросы, тем самым во многом освобождая других специалистов для непосредственной работы с пациентами.

И, конечно, огромная благодарность сотрудникам, которые обеспечивают нормальное функционирование отделений реабилитации с бытовой точки зрения: сестрам-хозяйкам, буфетчицам, санитаркам. Без их самоотверженной работы деятельность службы реабилитации была бы невозможна.

Служба реабилитации Городской больницы № 38 им. Н.А. Семашко эффективно функционирует и развивается благодаря энтузиазму, усилиям и стараниям многих специалистов больницы, а также ее администрации, возглавляемой в настоящее время главным врачом Александром Федоровичем Панфиленко.

Желаю всем специалистам успеха на нелегком пути восстановления пациентов! *



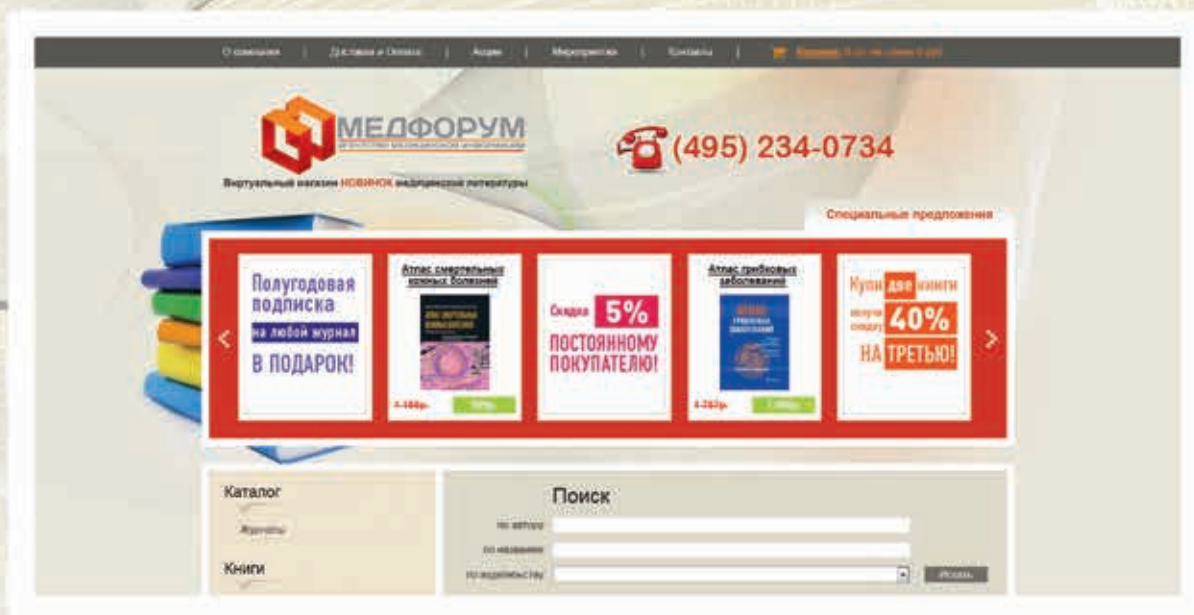
• конференции • выставки • семинары •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для ВРАЧЕЙ различных специальностей, ПРОВИЗОРОВ и ФАРМАЦЕВТОВ. Мы работаем ПО ВСЕЙ РОССИИ!

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

**Организация профессиональных медицинских форумов
для врачей, провизоров и фармацевтов.
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!**

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!



¹ Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко, Санкт-Петербург

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

³ Городская клиническая больница № 1, г. Чебоксары

⁴ Медицинский университет Семей, г. Семей, Казахстан

Мультидисциплинарный принцип ведения пациентов после инсульта. Критерии эффективности и факторы успеха физической, нейропсихологической и медикаментозной реабилитации

В.В. Ковальчук, д.м.н., проф.¹, Е.Р. Баранцевич, д.м.н., проф.², А.С. Галкин, к.м.н.¹, М.А. Биденко¹, К.В. Нестерин, к.м.н.³, И.Р. Рахимова⁴

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

Для цитирования: Ковальчук В.В., Баранцевич Е.Р., Галкин А.С. и др. Мультидисциплинарный принцип ведения пациентов после инсульта. Критерии эффективности и факторы успеха физической, нейропсихологической и медикаментозной реабилитации // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 31. С. 10–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-31-10-22

Данная статья посвящена основным принципам организации и проведения реабилитации пациентов, перенесших инсульт. Рассматриваются принципы и особенности деятельности мультидисциплинарной бригады и ее отдельных членов. Проанализированы особенности проведения физической реабилитации. Представлены результаты исследования эффективности препарата Мексидол в рамках реабилитации пациентов после инсульта. Показано, что Мексидол статистически значимо улучшает процесс восстановления неврологических функций пациентов, повышает уровень их социально-бытовой адаптации, устраняет синдромы неглекта и отталкивания, нормализует психоэмоциональное состояние и улучшает качество жизни.

Ключевые слова: реабилитация, инсульт, мультидисциплинарная бригада, игнорирование, неглект, Мексидол

Инсульт является основной причиной длительной и глубокой инвалидизации. Отсутствие своевременного и адекватного восстановительного лечения приводит к необратимым анатомическим и функциональным изменениям. Не случайно совершенствование и повышение эффективности реабилитации пациентов, перенесших инсульт, – одна из острых медико-социальных проблем современного общества.

Мультидисциплинарные бригады: цели, задачи, функции

Целями реабилитации являются создание оптимальных условий

для участия пациента в бытовой и общественной жизни, возвращение его к активной социально-бытовой деятельности и в конечном итоге улучшение качества жизни не только больного, но и его родственников.

Основные задачи реабилитации:

- влияние на восстановление жизненных функций пациента с помощью физических и психических методов;
- воздействие на организм больного с помощью медикаментозной терапии для улучшения и нормализации обменных процессов;
- разработка программы адаптации при необратимых измене-

ниях, вызванных патологическим процессом.

Эффективная реабилитация предполагает соблюдение мультидисциплинарного принципа, реализовать который можно только при наличии мультидисциплинарных бригад (МДБ) на этапах стационарной, амбулаторной и домашней реабилитации. МДБ – команда разных специалистов, действия которых четко согласованы и скоординированы.

К преимуществам ведения пациента с помощью МДБ относятся:

- ✓ более активное участие каждого специалиста – члена МДБ;
- ✓ возможность всех членов МДБ участвовать в планировании и проведении реабилитации;
- ✓ высокая профессиональная заинтересованность в деятельности медицинских сестер;
- ✓ оптимальные условия для повышения профессиональной подготовки специалистов – членов МДБ;
- ✓ экономия рабочего времени;
- ✓ нормализация психоэмоционального состояния пациента и его родственников;
- ✓ повышение мотивации пациента к реабилитации и вовлечение в процесс реабилитации пациента и его родственников.



Основными направлениями деятельности МДБ являются:

- проведение всеми специалистами МДБ осмотра пациента и оценка его состояния и степени нарушения функций с заполнением специальных оценочных карт [1–3];
- совместная постановка целей лечения [4];
- совместное создание адекватной окружающей среды для пациента в зависимости от его потребностей;
- совместное обсуждение особенностей ведения пациента;
- совместное планирование выписки (определение условий дальнейшего лечения, которые позволят добиться максимальной самостоятельности пациента в повседневной жизни (реабилитация в стационарных, амбулаторных, домашних, санаторно-курортных условиях); оценка способности родственников научиться приемам ухода и помощи пациенту и обучение их этим навыкам; составление вместе с пациентом и его родственниками плана дальнейшей наиболее рациональной тактики ведения);
- оценка эффективности проводимого вмешательства.

Для обеспечения координированных и согласованных действий всех членов МДБ, а также разработки стратегии и тактики лечения необходимо проводить собрания МДБ. В ходе таких собраний:

- ✓ осуществляется знакомство всех членов МДБ с новыми пациентами;
- ✓ члены бригад узнают о положительных или отрицательных изменениях в состоянии пациентов;
- ✓ обозначаются реальные цели лечения и согласовываются соответствующие действия для их достижения;
- ✓ составляется план выписки.

Ориентировочная схема проведения собрания МДБ выглядит следующим образом [4].

В рамках первого собрания:

- ✓ врач представляет медицинские детали в отношении нового пациента (жалобы, анамнез, факторы риска и предполагаемые причины перенесенного

заболевания, факторы риска ухудшения состояния пациента вследствие сопутствующих заболеваний);

- ✓ врач и другие члены МДБ сообщают о социальном статусе пациента: место и условия проживания, состав семьи, материальные условия и окружение (ухаживающие);
- ✓ обсуждается неврологический статус больного. В обсуждении активное участие принимают врач, инструктор по лечебной физической культуре (ЛФК), логопед;
- ✓ медицинские сестры информируют о функциональных возможностях пациента на текущий момент;
- ✓ формируется перечень приоритетных проблем пациента;
- ✓ намечаются краткосрочные цели лечения;
- ✓ составляется план реабилитационных действий и вмешательств.

На последующих собраниях:

- ✓ обобщаются проблемы пациента, цели лечения и совместные действия по его ведению;
- ✓ каждый член МДБ информирует других членов о наличии динамики в состоянии пациента, разрешенных проблемах и достигнутых целях, новых поставленных целях и способах их достижения. Необходимо краткая, но четкая формулировка проблем пациента, важно отказаться от слишком обширных и общих формулировок. Данную информацию целесообразно представлять в определенном порядке: нарушение структуры и/или функции, ограничение активности и участия в бытовой и общественно-социальной жизни;
- ✓ анализируются отдаленные цели – время визита домой, выписки и встречи с родственниками.

Деятельность МДБ отличает мультидисциплинарное целевое планирование, основанное на эффективной оценке потребностей пациента и составлении программ для их реализации, обеспечивающее координацию усилий членов МДБ и своевременное поступление пациента на лечение ко всем необходимым специалистам, а также направленное на повышение роли самого пациента в программе лечения.

Для целевого планирования реабилитационного лечения необходимо вовлекать в процесс пациента и его родственников. Важно знать о проблемах и потребностях, стремлениях и надеждах пациента, выявлять физические, психоэмоциональные и социальные ресурсы больного, применять оценочные и измерительные шкалы, тесты, формы и опросники, совместно со всеми специалистами МДБ оценивать состояние пациента [4].

Реабилитационные цели характеризуются:

- ✓ согласованностью (совместная постановка целей всеми специалистами МДБ);
- ✓ специфичностью (учитываются прежде всего приоритеты и пожелания пациента и его родственников);
- ✓ реалистичностью (принимается во внимание функциональное состояние и ресурсы пациента во избежание амбициозности целей, поскольку невозможность их достижения негативно повлияет на состояние как самого пациента, так и специалистов);
- ✓ измеряемостью (специалисты могут точно сказать, достигнуты цели или нет);
- ✓ временной определенностью (обозначается промежуток времени, в течение которого цель будет достигнута) [4].

Цели подразделяют на долгосрочные и краткосрочные. В долгосрочной перспективе (недели или месяцы) оценивают, что пациент сможет делать после выписки или через определенный период времени (несколько недель или месяцев), где будет находиться, будет ли нуждаться в посторонней помощи, и определяют направление деятельности, на котором фокусируются усилия всех членов МДБ. Краткосрочные цели (в течение дней или недель) – это более мелкие, легче достижимые цели, позволяющие как самому пациенту, так и членам МДБ незамедлительно выполнить работу по достижению цели в течение одной-двух недель.

Основными специалистами МДБ являются врач, медицинская сестра, врач и инструктор ЛФК, эрготерапевт, логопед.



Функции врача МДБ:

- определение основных медицинских проблем пациента и целей реабилитации;
- выявление и лечение сопутствующих заболеваний;
- внедрение современных методик реабилитации в деятельность бригады;
- координация работы бригады.

Функции медицинской сестры МДБ:

- ежедневная оценка проблем больного, как существующих, так и потенциальных (состояние кожных покровов, пролежни, пневмония и аспирация, проблемы питания, дегидратация, дисфагия, нарушение функции тазовых органов, недостаток самоухода, риск травматизации, психомоторное возбуждение, болевой синдром, проблемы семьи и родственников);
- ежедневная оценка возможностей пациента;
- скрининговое тестирование глотания;
- оценка риска развития пролежней по шкале Ватерлоу;
- составление плана ухода, соответствующего потребностям больного;
- обеспечение всех основных нужд пациента: питание, умывание, туалет, переворачивание, перемещение;
- участие в оценке двигательных возможностей и повседневной деятельности пациента;
- обеспечение качественного ухода для предупреждения возможных осложнений: пневмония, пролежни, боль в плече, падения, переломы;
- психологическая и информационная поддержка больного и его семьи.

Следует отметить, что одна из основных функций медицинской сестры МДБ – координация процесса реабилитации от момента поступления пациента в стационар до момента его выписки. Медицинская сестра МДБ является клиническим специалистом. Она пребывает с пациентом в течение 24 часов в сутки и владеет важнейшей информацией. Эту информацию она предоставляет остальным членам МДБ, которые общаются

с пациентом значительно реже, причем только в дневное время.

Функции врача ЛФК:

- детальная оценка двигательных и чувствительных нарушений пациента;
- восстановление двигательных функций: повороты на бок, переход в положение сидя и стоя, равновесие сидя и стоя, ходьба, дотягивание, захват и перенос предметов;
- ведение пациента с целью уменьшения проявлений заболеваний грудной клетки, в том числе пневмонии, недостаточного отделения секрета легких;
- подготовка рекомендаций для медицинских сестер и других ухаживающих лиц по правильному позиционированию пациента;
- обучение перемещению, правильному обращению с пораженными конечностями во избежание болевых ощущений;
- профилактика и ведение боли в плече;
- подготовка рекомендаций по использованию приспособлений для ходьбы;
- участие в оценке глотания для подбора позы при кормлении;
- участие в оценке повседневной деятельности пациента.

Функции эрготерапевта МДБ:

- оценка больного с целью выявления нарушений, влияющих на повседневную деятельность, самообслуживание, досуг;
- выяснение возможностей пациента до инсульта и бытовых условий в его доме;
- установление желаемых самим больным основных приоритетов восстановительного процесса;
- оценка функции зрительно-пространственного восприятия;
- занятия с больным для восстановления ежедневной активности;
- адаптация пациента к окружающей среде (подбор кресла-каталки, высоты сидений, высоты столика, бытовых приборов, кухонных и столовых принадлежностей и т.д.);
- использование вспомогательных приспособлений для улучшения функциональных возможностей пациента.

Функции логопеда МДБ:

- оценка безопасности глотания;
- обучение медицинских сестер, пациента и его родственников навыкам, позволяющим преодолеть нарушения глотания и избежать аспирации;
- подбор и модификация диеты;
- оценка проблем общения пациента;
- проведение занятий по восстановлению нарушений речи;
- обучение пациента и ухаживающих за ним лиц методам, позволяющим больному общаться (устная или письменная речь), а также альтернативным методам общения.

В состав МДБ целесообразно включать психолога, нейропсихолога, мануального терапевта, ортопеда-подотерапевта, ассистента среднего медицинского персонала и ассистента методиста ЛФК, диетолога, координатора досуга и социального работника.

Для наиболее полноценного ведения пациента специалисты МДБ должны оценивать состояние и динамику восстановления, анализировать эффективность реабилитационных мероприятий с помощью специальных шкал, тестов и опросников. Специалисты МДБ используют следующие шкалы:

- ✓ реаниматолог: шкалу комы Глазго [5], шкалу инсульта Национального института здоровья США (NIHSS) [6];
- ✓ реабилитолог: шкалу инсульта Национального института здоровья США (NIHSS) [6], модифицированную шкалу Рэнкин (mRS) [7], модифицированную шкалу Эшворта для пациентов с повышенным мышечным тонусом [8], визуальную аналоговую шкалу для пациентов с болевыми синдромами [9];
- ✓ медицинская сестра: шкалу инсульта Национального института здоровья США (NIHSS) [6], шкалу Ривермид [10], меру функциональной независимости FIM (Functional Independence Measure) [11];
- ✓ инструктор ЛФК: шкалу Ривермид [10], шкалу баланса Берг [12], шкалу комитета медицинских исследований (MRC-scale)



[13], тест Френчай для пациентов с нарушением функции верхней конечности [11];

- ✓ эрготерапевт: Канадскую шкалу оценки деятельности (COPM) [3], шкалу самооценки бытовых возможностей повседневной жизни Мертон и Саттон [14], шкалу оценки качества жизни (EQ-5D) [15], меру функциональной независимости FIM (Functional Independence Measure) [11], шкалу Ривермид [10];
- ✓ логопед: тест дисфагии [16], шкалу оценки дисфагии (MASA) [11], шкалу нарушения речи Вассермана [17];
- ✓ психолог: госпитальную шкалу тревоги и депрессии [18], Монреальскую шкалу оценки психического статуса (MoCA) [19], шкалу тревоги Спилберга [20] (исключение – реанимационные и парализованные пациенты), опросник Бека на выявление депрессии [21] (исключение – реанимационные и парализованные пациенты), шкалу Снейта – Гамильтона на выявление ангедонии [22] (исключение – реанимационные и парализованные пациенты).

Кроме того, специалисты, осуществляющие ведение пациентов с тяжелыми инвалидизирующими неврологическими заболеваниями, должны использовать шкалу оценки нутритивного статуса NRS-2002 [11], шкалу оценки риска развития пролежней Ватерлоу [23], опросник оценки нарушений функций тазовых органов Аддисона [24] и др.

Безусловно, основным направлением реабилитации является физическая реабилитация.

Основные правила мультидисциплинарной физической реабилитации пациентов с инсультами

1. Необходимо стремиться к тому, чтобы пациент как можно меньше времени проводил лежа на спине, поскольку нахождение в таком положении ассоциируется с недостаточностью респираторной функции, высоким риском аспирации слюной, негативным рефлекторным влиянием (симметричный

шейный тонический рефлекс – сгибание шеи на подушке вызывает на стороне поражения увеличение тонуса сгибателей в руке и разгибателей в ноге; асимметричный шейный тонический рефлекс – при повороте головы в здоровую сторону увеличивается тонус сгибателей в руке противоположной стороны), появлением боли в спине, отрицательным влиянием на психоэмоциональное состояние (ощущение себя тяжелым инвалидом).

2. При необходимости кратковременного пребывания пациента на спине важно соблюдать ряд правил:

- голова находится по средней линии;
- следует избегать приведения подбородка к груди, поскольку это способствует стимуляции симметричного шейного тонического рефлекса и соответственно повышению тонуса сгибателей в руке и разгибателей в ноге на стороне гемипареза;
- туловище на пораженной стороне вытянуто;
- плечи находятся на одном уровне;
- паретичное плечо поддерживается подушкой;
- верхние конечности находятся в нейтральном положении и поддерживаются подушками;
- кисть паретичной руки находится в среднефизиологическом положении;
- не следует удерживать в руке (на ладони) какие-либо предметы, поскольку это приводит к состоянию дискомфорта, что в свою очередь может вызвать механическое растяжение мышц и соответственно повышение мышечного тонуса;
- таз выровнен – правый и левый гребни подвздошных костей находятся на одном уровне, для чего под ягодичную мышцу и бедро паретичной стороны подкладывают плоскую подушку высотой 2 см (об асимметрии таза свидетельствует ротация паретичной ноги наружу);
- под коленные суставы валик не подкладывается, поскольку выпрямление ног в тазобедренных суставах поддерживает длину подвздошно-поясничных мышц. Кроме того, нахождение валика

под коленными суставами может способствовать сдавлению общего малоберцового нерва у головки малоберцовой кости;

- стопы ни во что не упираются, поскольку стимуляция давлением поверхности подошвы стопы способствует повышению мышечного тонуса и соответственно подошвенному сгибанию стопы.
3. Пациент не должен есть лежа в постели.
 4. Максимально ранняя активизация пациента – перевод в положение сидя.
 5. Создание оптимального положения сидя – расположение пациента в прикроватном кресле с подложенной под локоть подушкой.
 6. Ранняя вертикализация.
 7. Обеспечение движений в туловище, а именно развитие движений в поясничном отделе позвоночника, устранение фиксации таза в положении наклона кзади, на что направлены совместные усилия инструкторов ЛФК, эрготерапевтов, медицинских сестер.
 8. Определение доминирующей позы в положении сидя и придание двигательной симметрии в туловище. В положении сидя доминируют:

- ✓ симметричная поза: пациент сохраняет выравнивание, допускается легкая асимметрия;
- ✓ Pull-синдром (синдром притягивания): пациент «притягивает» себя на здоровую сторону, преимущественная площадь опоры – ягодичная область здоровой стороны, часто сочетается с гиперактивностью здоровой стороны;
- ✓ Push-синдром (синдром отталкивания): пациент активно отклоняется и отталкивается рукой в пораженную сторону, не переносит вес на здоровую ногу при попытке перевести его в положение стоя, формируется при наличии зрительно-пространственных нарушений, синдроме неглекта [2].

Пути достижения двигательной симметрии:

- ✓ при Pull-синдроме – уменьшение мышечного тонуса здоровой стороны плавными движениями руки пациента с дотягиванием до пораженной стороны.



На ранних этапах реабилитации необходимо избегать неподвижной опоры со здоровой стороны при вставании и ходьбе;

✓ Push-синдроме – формирование способности пациентом потягивания здоровой рукой в здоровую сторону.

9. Применение достигнутых двигательных возможностей в действиях по самообслуживанию.

10. Соблюдение правил постральной коррекции (позиционирования) пациента.

Безусловно, восстановление двигательных, чувствительных, когнитивных функций, уровень социально-бытовой адаптации пациентов после инсульта, а также качество их жизни зависят от своевременного и адекватного применения методов физической и нейропсихологической реабилитации, правильного ухода, соблюдения мультидисциплинарного принципа ведения данной категории пациентов. Однако, согласно результатам исследований, не последнюю роль играет медикаментозная терапия, используемая в рамках комплексной реабилитации и существенно повышающая эффективность последней [25–30].

Медикаментозное лечение

Перечень препаратов, направленных на улучшение результатов реабилитации, достаточно обширен. И практикующему специалисту иногда непросто разобраться в преимуществах или недостатках предлагаемых лекарственных средств и сделать адекватный выбор.

Основной вопрос, который возникает у специалистов в процессе медикаментозной реабилитации: какой препарат оптимален для повышения эффективности реабилитации пациентов после инсульта? Одно из важнейших требований, предъявляемых к лекарственному средству, используемому при реабилитации пациентов после инсульта, – оказание первичного и вторичного нейропротективного и нейрорепаративного действия, наличие нейромедиаторных, нейротрансмиттерных и нейрорецепторных эффектов, а также благоприятное воздействие на процессы нейропластичности тканей головного мозга.

Одним из препаратов, наиболее полно отвечающих указанным требованиям, является оригинальный препарат Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат). Объединяя в себе свойства энергокорректора и антиоксиданта, препарат в значительной степени уменьшает выраженность и последствия окислительного стресса [31, 32].

Мультимодалное действие Мексидола проявляется за счет повышения активности ряда ферментов [33]. Препарат способствует увеличению доставки клеткам и потребления ими сукцината, что в свою очередь приводит к стабилизации нейрональных мембран. Изменение функциональной активности биологических мембран, происходящее под влиянием Мексидола, приводит к выраженному повышению активности мембраносвязанных ферментов, ионных каналов и рецепторных комплексов, в частности бензодиазепинового, ГАМК-рецепторного и ацетилхолинового. В результате повышается их способность к связыванию с лигандами, увеличению активности нейромедиаторов и стимуляции синаптических процессов [34]. Важно, что Мексидол не вызывает синдрома обкрадывания в отличие от ноотропов и ряда сосудистых препаратов.

Мексидол также активирует механизмы аэробного гликолиза, повышая синтез таких макроэргических компонентов, как аденозинтрифосфат (АТФ), креатининфосфат [34]. Кроме того, на фоне применения Мексидола улучшаются реологические свойства крови и антиагрегационная способность тромбоцитов [31].

У пациентов, перенесших инсульт, Мексидол нормализует липидный обмен, что выражается в снижении концентрации общего холестерина, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов и повышении концентрации липопротеинов высокой плотности [35]. Весьма интересными представляются результаты недавно проведенного исследования, свидетельствующие о способности Мексидола индуцировать митохондриогенез тканей головного мозга и соответ-

ственно устранять митохондриальную дисфункцию [36]. Полученные результаты дают веское основание для использования данного препарата в качестве патогенетической терапии при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях.

Результаты другого исследования, опубликованного в 2020 г., продемонстрировали, что Мексидол, характеризующийся антиоксидантным действием и способностью устранять митохондриальную дисфункцию, оказывает ингибирующее влияние на основные механизмы, задействованные в деструкции клеточных структур при старении, потенцируя тем самым увеличение продолжительности жизни и повышение качества жизни [37].

Таким образом, Мексидол является нейроцитопротектором с мультимодалным действием [37], что позволяет широко использовать его при различных неврологических заболеваниях.

Для изучения влияния нейрометаболической терапии на эффективность реабилитации больных после инсульта нами было проведено исследование влияния препарата Мексидол на степень восстановления различных неврологических функций пациентов, перенесших инсульт, уровень их социально-бытовой адаптации и качество жизни.

Исследование влияния Мексидола на степень восстановления неврологических функций после инсульта

Материал и методы

Были проанализированы результаты лечения 750 пациентов (400 женщин и 350 мужчин), перенесших ишемический инсульт. Средний возраст больных составил 66,4 года (от 30 до 87 лет).

Все участники проспективного сравнительного открытого исследования были разделены на две равные группы – основную (Мексидол) и контрольную (без Мексидола), стандартизированные по показателям (возраст, пол, степень выраженности неврологических и психоэмоциональных нарушений, уровень бытовой адаптации, качество жизни, про-



водимые виды и методы физической, физиотерапевтической, нейропсихологической и психотерапевтической реабилитации (принцип matched-controlled) (табл. 1).

Мексидол назначали на первом, шестом и 12-м месяцах инсульта:

- ✓ первый месяц – 500 мг внутривенно капельно ежедневно N10;
- ✓ шестой месяц – 250 мг внутривенно капельно ежедневно N10;
- ✓ 12-й месяц – 250 мг внутривенно капельно ежедневно N10.

Эффективность лечения оценивали по следующим параметрам: восстановление неврологических функций, уровень социально-бытовой адаптации, психоэмоциональное состояние и качество жизни пациентов.

Нарушение и восстановление неврологических функций определя-

ли с помощью шкал Бартел [38], Линдмарка [39] и Скандинавской [40]. По шкале Бартел оценивали двигательные функции и бытовую адаптацию, по шкале Линдмарка – функции движения и чувствительности, по Скандинавской шкале – двигательные, речевые функции, ориентацию во времени, пространстве и собственной личности. Степень восстановления оценивали так: отсутствие восстановления – среднее арифметическое количество баллов, набранное по всем трем перечисленным шкалам, составляло менее 30% баллов от их максимального количества; минимальное – 30–49%; удовлетворительное – 50–74%; достаточное – 75–94%; полное – более 94%.

Уровень бытовой и социальной адаптации устанавливали по шкале самооценки бытовых возможно-

стей повседневной жизни Мертон и Саттон [14]: отсутствие бытовой адаптации – 0 баллов; минимальная – 1–29 баллов; удовлетворительная – 30–45 баллов; достаточная – 46–58 баллов; полная – 59 баллов. Кроме того, анализировали способность к независимому выполнению отдельных бытовых навыков (использование туалета, умывание, принятие ванны, одевание, прием и приготовление пищи).

Психоэмоциональное состояние изучали с помощью опросника Бека [21] и шкалы самооценки депрессии Уэйкфилда [41], на основании которых в процентном отношении определялось среднее значение распространенности депрессии в каждой группе пациентов. При установлении депрессии с помощью опросника Бека также определялась степень ее выраженности.

Таблица 1. Стандартизация групп исследования, абс. (%)

Показатель		Получавшие Мексидол	Не получавшие Мексидол	p
Пол:				1,000
■ женский		200 (53,3)	200 (53,3)	
■ мужской		175 (46,7)	175 (46,7)	
Возраст (средний), лет		67,8	65,0	0,802
Состояние неврологических функций, средний % от максимального восстановления		19,7	21,1	0,877
Уровень бытовой адаптации, средний % от максимального уровня		16,1	15,6	0,943
Качество жизни, средний балл		72	70	0,884
Проходившие ЛФК		375 (100,0)	375 (100,0)	1,000
Методика ЛФК	ингибирующая	316 (84,2)	306 (81,5)	0,721
	функциональная	59 (15,8)	69 (18,5)	0,717
Проходившие ФТЛ		265 (70,7)	269 (71,7%)	0,914
Методика ФТЛ (среди проходивших ФТЛ)	электростимуляция СМТ	77 (29,0)	27,1% (73)	0,841
	магнитотерапия	89 (33,6)	82 (30,5)	0,702
	электрофорез	24 (9,1)	34 (12,6)	0,612
	дарсонвализация	21 (7,9)	26 (9,7)	0,812
	ДМВ-терапия	22 (8,3)	13 (4,8)	0,508
	озокеритотерапия	32 (12,1)	41 (15,3)	0,558
Проходившие массаж		348 (92,8)	339 (90,4)	0,835
Проходившие ММТ		74 (19,7)	70 (18,7)	0,957
Проходившие ИРТ		74 (19,7)	76 (20,3)	0,968
Проходившие психотерапию		116 (30,9)	116 (30,9)	1,000
Получавшие вазоактивные препараты ¹		189 (50,4)	209 (55,7)	0,389
Получавшие гипотензивную терапию ²		375 (100,0)	375 (100,0)	1,000
Получавшие антиагреганты и антикоагулянты ³		375 (100,0)	375 (100,0)	1,000
Получавшие антидепрессанты и нейролептики ⁴		375 (100,0)	375 (100,0)	1,000

¹ Вазобрал, винпоцетин, ницерголин.

² Лозартан, атенолол, нифедипин, анапирин, фозиноприл, метопролол.

³ Ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, клопидогрел, варфарин, ривароксабан, дабигатран.

⁴ Амитриптилин, венлафаксин, сертралин, пароксетин, алимемазин, тразодон, флувоксамин.

Примечание. ЛФК – лечебная физическая культура. ФТЛ – физиотерапевтическое лечение. СМТ – синусоидальные модулированные токи. ДМВ – дециметроволновая терапия. ММТ – мягкотканная мануальная терапия. ИРТ – иглорефлексотерапия.



Таблица 2. Достаточная и полная степень восстановления неврологических функций и бытовой адаптации, абс. (%)

Влияние на восстановление функций		Влияние на бытовую адаптацию	
Основная группа (Мексидол)	Контрольная группа	Основная группа (Мексидол)	Контрольная группа
236 (62,9)	129 (34,4)	225 (60,0)	141 (37,6)

Примечание. Достоверные различия между терапевтической и контрольной группой $p < 0,001$.

Таблица 3. Способность к самостоятельному выполнению повседневных задач, абс. (%)

Показатель		Получавшие Мексидол	Не получавшие Мексидол
		Туалет	
	независимость	226 (60,3) ¹	183 (48,8) ¹
	зависимость	140 (39,7)	192 (51,2)
Умывание			
	независимость	366 (97,6) ²	263 (70,1) ²
	зависимость	9 (2,4)	112 (29,7)
Принятие ванны			
	независимость	113 (30,1) ¹	72 (19,2) ¹
	зависимость	262 (69,9)	303 (80,8)
Одевание			
	независимость	317 (84,5) ³	153 (40,8) ³
	зависимость	58 (15,5)	222 (59,2)
Прием пищи			
	независимость	315 (84,0) ⁴	252 (67,2) ⁴
	зависимость	60 (16,0)	123 (32,8)
Приготовление пищи			
	независимость	196 (52,3) ⁴	119 (31,7) ⁴
	зависимость	179 (47,7)	256 (68,3)

¹ $p < 0,05$.

² $p < 0,001$.

³ $p < 0,0001$.

⁴ $p < 0,01$.

О качестве жизни пациентов судили по профилю влияния болезни (Sickness Impact Profile) [26, 42]: отсутствие нарушений качества жизни – 0 баллов; минимальные нарушения – 1–10 баллов; легкие – 11–25 баллов; умеренные – 26–40 баллов; выраженные – 41–55 баллов; грубые нарушения – более 55 баллов.

Критериями включения пациентов в исследование были:

- диагноз инфаркта головного мозга, подтвержденный данными компьютерной или магнитно-резонансной томографии;
- степень нарушения неврологических функций (количество баллов по шкалам Бартел, Линдмарка и Скандинавской – не более 24% от максимального количества баллов);
- степень социально-бытовой дезадаптации (количество баллов по шкале Мертон и Саттон – не более 24% от максимального количества баллов, зависимость при выполнении и/или невозможность

осуществления основных социально-бытовых навыков);

- психоэмоциональное состояние (наличие выявленной с помощью опросника Бэка и шкалы Уэйкфилда депрессии любой степени выраженности);
 - качество жизни (количество баллов согласно профилю влияния болезни – более 55 баллов).
- Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакетов программы SPSS 18.0. При сравнении качественных признаков и процентных соотношений применяли критерий независимости качественных (категориальных) признаков χ^2 , точный критерий Фишера и коэффициент неопределенности. Зависимость между изучаемыми признаками предполагалась при $p < 0,05$. При частоте изучаемого события менее пяти наблюдений в одной из граф таблицы использование критерия χ^2 признавалось некорректным и требовало использования точного критерия Фишера.

Результаты

Как показали результаты исследования, Мексидол статистически значимо повышает эффективность реабилитации пациентов после инсульта. Так, в основной группе (Мексидол) достаточная и полная степень восстановления неврологических функций отмечалась в 62,9% случаев, в контрольной группе (в отсутствие Мексидола) – в 34,4% случаев ($p < 0,001$) (табл. 2).

Мексидол также статистически значимо повышает уровень бытовой адаптации пациентов после инсульта. В основной группе достаточная и полная степень бытовой адаптации отмечалась у 60,0% пациентов, в контрольной – у 37,6% больных ($p < 0,001$) (табл. 2).

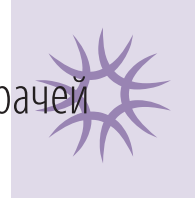
Мексидол статистически значимо положительно влиял на достижение пациентами независимости при выполнении основных бытовых навыков (табл. 3). Так, в основной группе 60,3% пациентов, зависимых при пользовании туалетом, после применения Мексидола приобрели независимость при выполнении данного бытового навыка. Среди тех, кто не получал Мексидол, таковых насчитывалось 48,8% ($p < 0,05$) (табл. 3).

В основной группе 97,6% пациентов, зависимых при умывании, приобрели независимость при выполнении данного бытового навыка. В контрольной группе независимыми в данном аспекте стали 70,1% пациентов ($p < 0,001$) (табл. 3).

Среди пациентов, которым назначали Мексидол, 30,1% больных, зависимых при принятии ванны, приобрели независимость. В контрольной группе этим навыком овладели 19,2% пациентов ($p < 0,05$) (табл. 3).

В группе Мексидола 84,5% пациентов, утративших навык одевания, приобрели его, в группе не получавших данное лекарственное средство независимость в выполнении данного навыка обрели 40,8% пациентов ($p < 0,0001$) (табл. 3).

Навык самостоятельно питаться приобрели 84,0% пациентов основной группы и 67,2% пациентов контрольной ($p < 0,01$) (табл. 3).



Обретение независимости при приготовлении пищи отмечалось у 52,3% пациентов основной группы и 31,7% больных контрольной ($p < 0,01$) (табл. 3).

Кроме того, Мексидол статистически значимо влиял на нормализацию психоэмоционального состояния пациентов после инсульта. В группе больных, получавших Мексидол, депрессия отсутствовала у 75,8%. При наличии депрессии у пациентов, которым назначали Мексидол, легкая степень депрессии наблюдалась в 54,2% случаев, тяжелая – в 9,3%. Среди пациентов, не получавших Мексидол, аналогичные показатели составили 51,8, 32,9 и 24,6% соответственно ($p < 0,01$) (рис. 1).

На основании изучения профиля влияния болезни (Sickness Impact Profile) установлено, что уровень качества жизни пациентов, получавших Мексидол, статистически значимо превышал таковой больных, не принимавших данный препарат. Так, в группе Мексидола отсутствие нарушений качества жизни и их минимальная выраженность зарегистрированы у 68,9% пациентов, в контрольной группе – у 36,5% ($p < 0,001$) (рис. 2). Напротив, выраженные и грубые нарушения качества жизни зафиксированы у 9,5% пациентов группы Мексидола и 29,9% пациентов контрольной группы ($p < 0,01$).

Мексидол статистически значимо улучшал как физические, так и психосоциальные и бытовые характеристики качества жизни. В группе Мексидола отсутствие нарушений физических характеристик качества жизни, таких как уход за телом, перемещение, функциональная мобильность, и их минимальная выраженность наблюдались у 76,3% больных, в контрольной группе – у 35,2% ($p < 0,0001$) (рис. 3). Выраженные и грубые нарушения данных характеристик отмечались у 10,7% пациентов группы Мексидола и 28,8% пациентов контрольной группы ($p < 0,05$) (рис. 4). Отсутствие нарушений психосоциальных составляющих качества жизни (эмоциональность, социальное взаимодействие, инициа-

тивность, энергичность поведения, общение) и их минимальная выраженность зафиксированы у 70,1% пациентов основной группы и 44,3% больных контрольной группы ($p < 0,01$) (рис. 3). Выраженные и грубые нарушения данных характеристик наблюдались у 2,9% пациентов группы Мексидола и 28,0% пациентов контрольной группы ($p < 0,01$) (рис. 4).

Отсутствие нарушений бытовых характеристик качества жизни (работа, сон, отдых, досуг, питание, ведение домашнего хозяйства) и их минимальная выраженность имели место у 60,3% больных основной группы и 30,1% пациентов контрольной ($p < 0,001$) (рис. 3). Выраженные и грубые нарушения данных характеристик отмечали 14,7% пациентов группы Мексидола и 32,5% пациентов контрольной группы ($p < 0,05$) (рис. 4).

Кроме того, учитывая крайне негативное влияние синдромов игнорирования и отталкивания на восстановление различных, прежде всего двигательных, функций после инсульта, мы решили проанализировать возможности медикаментозного лечения пациентов с данными синдромами в качестве дополнительного терапевтического фактора наряду с физическими и нейропсихологическими методами реабилитации.

Исследование эффективности Мексидола у пациентов с синдромами игнорирования и отталкивания

Материал и методы

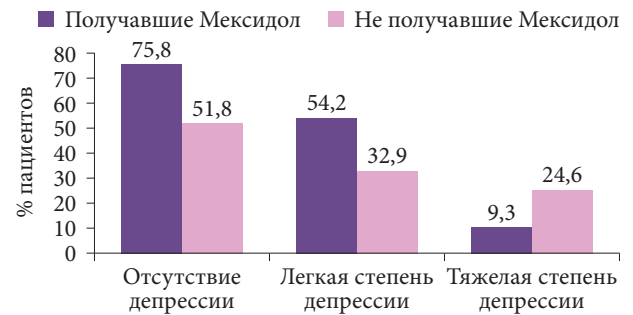
Были проанализированы результаты лечения 420 пациентов (265 женщин и 155 мужчин), перенесших ишемический инсульт. Средний возраст пациентов составил 63,7 года (от 36 до 76 лет).

Исследование проводилось по двум направлениям:

- 1) пациенты с синдромом неглекта (игнорирования) были разделены на две группы (по 105 в каждой) – основную (Мексидол) и контрольную (в отсутствие Мексидола);
- 2) пациенты с синдромом отталкивания были разделены на две группы (по 105 в ка-

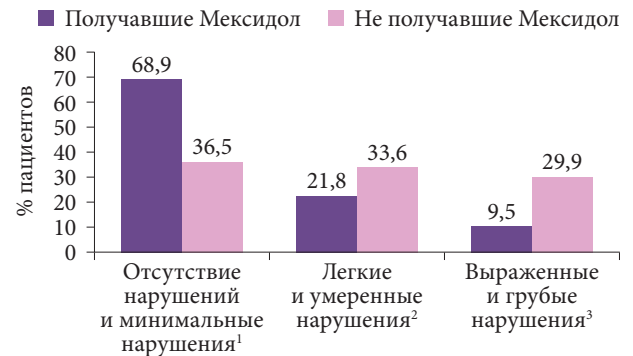
ждой) – основную (Мексидол) и контрольную (в отсутствие Мексидола).

Мексидол назначали пациентам дважды: на третьем и четвертом месяцах инсульта (интервал между курсами – месяц):



Примечание. Достоверность различий между терапевтической и контрольной группами $p < 0,01$.

Рис. 1. Нормализация психоэмоционального состояния и степени выраженности депрессии

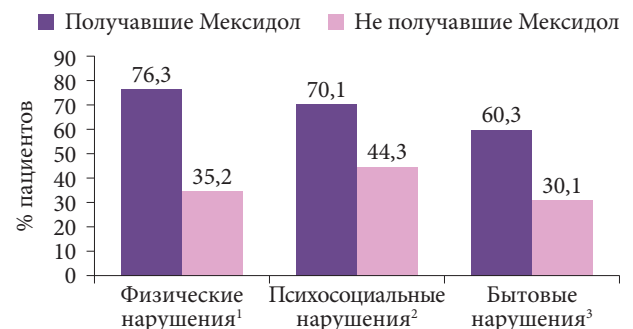


¹ $p < 0,001$.

² $p < 0,05$.

³ $p < 0,01$.

Рис. 2. Степень выраженности нарушений качества жизни в соответствии с профилем влияния болезни (Sickness Impact Profile)



¹ $p < 0,0001$.

² $p < 0,01$.

³ $p < 0,001$.

Рис. 3. Отсутствие нарушений физических, психосоциальных, бытовых аспектов качества жизни и их минимальная выраженность



- ✓ третий месяц – 500 мг внутривенно капельно ежедневно в течение 15 дней;
- ✓ четвертый месяц – 200 мг внутривенно капельно ежедневно в течение десяти дней.

Представители экспериментальных групп исследования подбирались по принципу matched-controlled.

Эффективность лечения пациентов с синдромом неглекта оценивали по отсутствию его признаков:

- геми-невнимание (отсутствие адекватного ответа на окружающие пациента раздражающие стиму-

лы – приближение людей, различные звуки);

- тактильное угасание (утрата способности реагировать на тактильные стимулы при одновременном тактильном стимулировании обеих сторон пациента);
- зрительное угасание (утрата способности реагировать на зрительные стимулы при одновременном стимулировании обоих полей зрения пациента);
- аллоэстезия (ощущение сенсорных стимулов на стороне, противоположной стимуляции);
- анозогнозия (отрицание нарушений неврологических функций);
- отрицание принадлежности конечностей одной стороны своему телу.

При наличии хотя бы одного из перечисленных признаков синдрома неглекта признавали положительным.

Эффективность лечения пациентов с синдромом отталкивания оценивали с помощью тестирования на способность сохранения устойчивости и равновесия [50]:

- ✓ способность сохранения статического равновесия в положении сидя в течение минуты при равномерном распределении веса тела на обе ягодичные области;
- ✓ способность сохранения статического равновесия в положении стоя в течение десяти секунд при равномерном распределении веса тела на обе нижние конечности.

При полной или частичной неспособности выполнения хотя бы од-

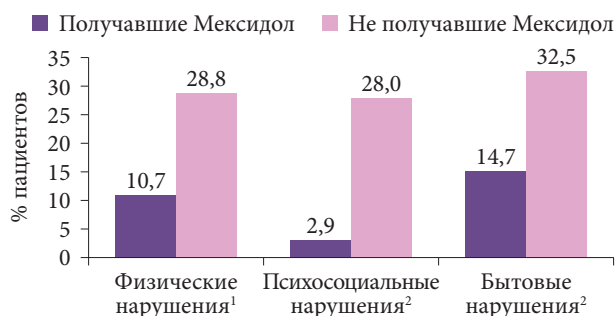
ного из этих тестов синдром отталкивания считали положительным. При статистическом анализе результатов использовали пакет программы SPSS 20.0. Для сравнения качественных признаков и процентных соотношений применяли критерий независимости качественных (категориальных) признаков χ^2 , точный критерий Фишера и коэффициент неопределенности (J).

Результаты

Мексидол статистически значимо способствовал устранению синдрома неглекта ($p < 0,001$). Так, в основной группе синдром неглекта после лечения зафиксирован у 29,5% больных, в контрольной – у 59,1% пациентов (табл. 4). При этом наиболее эффективное влияние Мексидола прослеживалось в отношении таких проявлений синдрома неглекта, как геми-невнимание, зрительное угасание и анозогнозия ($p < 0,0001$). В основной группе данные симптомы на фоне лечения отмечались у 12,5, 19,1 и 23,8% больных соответственно (рис. 5), в контрольной – у 53,5, 50,6 и 61,1% пациентов соответственно (рис. 5).

Мексидол статистически значимо уменьшал распространенность проявлений синдрома неглекта, таких как тактильное угасание, аллоэстезия и отрицание принадлежности конечностей одной стороны своему телу ($p < 0,001$). В основной группе данные симптомы имели место у 26,4, 27,7 и 29,3% пациентов соответственно, в контрольной группе – у 55,3, 58,8 и 50,8% пациентов соответственно (рис. 5).

Кроме того, Мексидол статистически значимо уменьшал распространенность синдрома отталкивания ($p < 0,05$), который встречался у 22,9% пациентов основной группы и у 41,0% пациентов контрольной группы (табл. 4). При этом Мексидол благоприятно влиял на сохранение равновесия как в положении сидя, так и в положении стоя, статистически значимо улучшал состояние устойчивости ($p < 0,05$). В основной группе способность сохранения равновесия в положении



¹ $p < 0,05$.

² $p < 0,01$.

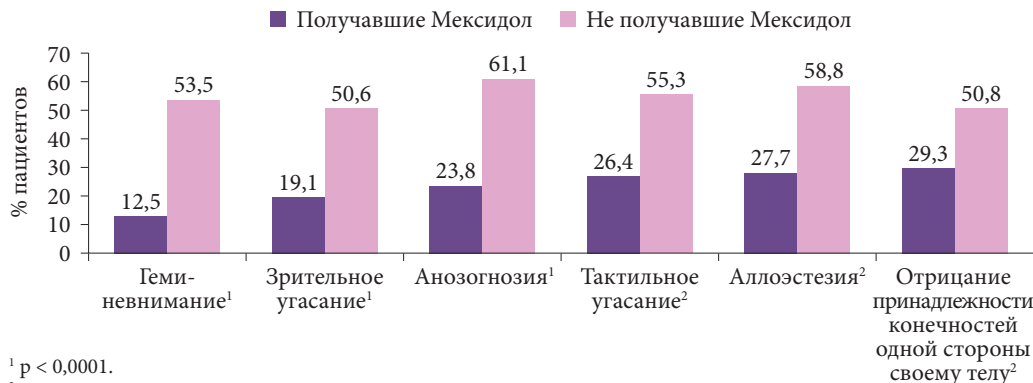
Рис. 4. Выраженные и грубые нарушения физических, психосоциальных, бытовых аспектов качества жизни

Таблица 4. Распределение пациентов, перенесших инсульт, по наличию синдромов неглекта и отталкивания, абс. (%)

Наличие синдрома неглекта		Наличие синдрома отталкивания	
Основная группа (Мексидол)	Контрольная группа	Основная группа (Мексидол)	Контрольная группа
31 (29,5) ¹	62 (59,1) ¹	23 (22,9) ²	43 (41,0) ²

¹ Различия достоверны $p < 0,001$.

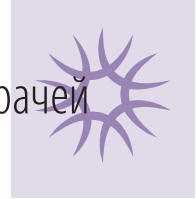
² Различия достоверны $p < 0,05$.



¹ $p < 0,0001$.

² $p < 0,001$.

Рис. 5. Наличие симптомов синдрома неглекта



сидя продемонстрировали 82,7% больных, способность сохранения равновесия в положении стоя – 77,9%, в контрольной группе – 61,4 и 55,3% пациентов соответственно (рис. 6).

По окончании исследования эффективности парентеральной формы Мексидола (фаза насыщения) подавляющему большинству пациентов было рекомендовано применение таблетированной формы препарата 250 мг три раза в день (Мексидол ФОРТЕ 250) в течение длительного периода (два-три месяца), что, безусловно, позволило максимизировать эффект от использования парентеральной формы Мексидола.

Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов о положительном влиянии Мексидола на повышение эффективности терапии и реабилитации пациентов, перенесших инсульт. Так, результаты исследования, проведенного в Научно-исследовательском институте экспериментальной и клинической медицины г. Новосибирска, свидетельствуют об эффективности Мексидола в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [43]. Согласно результатам данного исследования, Мексидол благоприятно влияет на показатели липидного обмена и реологические свойства крови у данной категории пациентов. Максимальный эффект Мексидола отмечается при длительной непрерывной последовательной терапии в течение шести месяцев: в течение 15 дней – внутривенно капельно по 1000 мг/сут, затем в течение пяти с половиной месяцев – перорально 750 мг/сут. Зафиксирован высокий профиль безопасности Мексидола при длительном применении.

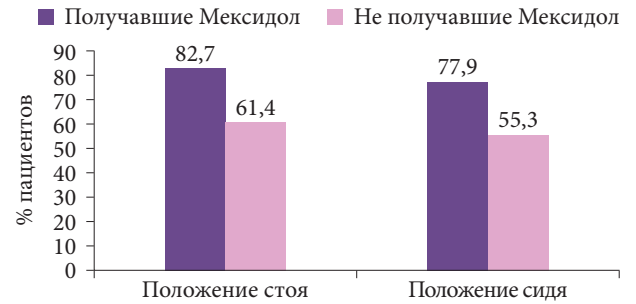
С результатами, представленными в данной статье, согласуются результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового плацебоконтролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности Мексидола при длительной

последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА) [44].

В рамках данного исследования показана эффективность и безопасность длительной последовательной терапии Мексидолом (внутривенно капельно 500 мг/сут в течение десяти дней с последующим пероральным приемом таблетированной формы (125 мг) по таблетке три раза в сутки в течение восьми недель) по сравнению с плацебо у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта. В группе пациентов, получавших Мексидол, отмечалось статистически значимое по сравнению с группой плацебо уменьшение выраженности симптомов инсульта и функциональных нарушений и более выраженное улучшение повседневной жизнедеятельности. Подавляющее большинство пациентов группы Мексидола отметили отсутствие на фоне лечения нарушения передвижения, самообслуживания, а также психоэмоциональных расстройств. Кроме того, в группе Мексидола в субпопуляции пациентов с сахарным диабетом зарегистрирован более высокий уровень качества жизни на момент окончания терапии. В исследовании ЭПИКА показана также безопасность длительного применения Мексидола как в остром, так и в восстановительном периоде ишемического инсульта, сопоставимая с таковой плацебо. Полученные статистически значимые результаты позволили авторам рекомендовать включение Мексидола в схему комплексной терапии пациентов в остром и восстановительном периодах инфаркта головного мозга.

Выводы

Говоря об основных аспектах, направлениях и принципах реабилитации пациентов после инсульта, важно понимать комплексность, целенаправленность и проблемную ориентированность данного процесса, который прежде всего



Примечание. Достоверность различий $p < 0,05$.

Рис. 6. Способность сохранять равновесие

направлен на повышение степени восстановления неврологических функций пациентов, уровня их социально-бытовой адаптации и в конечном итоге на улучшение качества жизни пациентов и их родственников.

Одним из основных критериев успешной и эффективной реабилитации является соблюдение мультидисциплинарного принципа ее проведения.

Степень восстановления пациентов зависит от своевременного назначения и адекватного применения физической и нейропсихологической реабилитации. Однако не следует забывать, что эффективность последней зависит от медикаментозной терапии, предусмотренной в рамках комплексной реабилитации.

Показано, что использование Мексидола в рамках реабилитации пациентов, перенесших инсульт, эффективно и оправданно. Препарат способствует эффективному восстановлению двигательных, чувствительных и других неврологических функций, увеличению уровня социально-бытовой адаптации, нормализации психоэмоционального состояния.

Синдромы неглекта и отталкивания значительно ухудшают реабилитационный прогноз и снижают реабилитационный потенциал пациентов после инсульта, уменьшая эффективность восстановительного лечения как в отношении восстановления неврологических функций, так и в отношении повышения уровня бытовой адаптации. Мексидол статистически значимо способствует устранению указанных синдромов. *



Литература

1. Камаева О.В., Буракова З.Ф., Зычкова О.Б. и др. Мультидисциплинарный подход в ведении и ранней реабилитации неврологических больных. Методическое пособие. Часть 2. Сестринские вопросы / под ред. А.А. Скоромца. СПб., 2003.
2. Камаева О.В., Буракова З.Ф., Зычкова О.Б. и др. Мультидисциплинарный подход в ведении и ранней реабилитации неврологических больных. Методическое пособие. Часть 5. Физическая терапия / под ред. А.А. Скоромца. СПб., 2003.
3. Камаева О.В., Буракова З.Ф., Зычкова О.Б. и др. Мультидисциплинарный подход в ведении и ранней реабилитации неврологических больных. Методическое пособие. Часть 6. Эрготерапия / под ред. А.А. Скоромца. СПб., 2003.
4. Камаева О.В., Буракова З.Ф., Зычкова О.Б. и др. Мультидисциплинарный подход в ведении и ранней реабилитации неврологических больных. Методическое пособие. Часть 1. Организация консультного блока / под ред. А.А. Скоромца. СПб., 2003.
5. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale // *Lancet*. 1974. Vol. 2. № 7872. P. 81–84.
6. Brott T., Adams H.P., Olinger C.P. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale // *Stroke*. 1989. Vol. 20. № 7. P. 864–870.
7. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis // *Scott. Med. J.* 1957. Vol. 2. № 5. P. 200–215.
8. Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis // *Practitioner*. 1964. Vol. 192. P. 540–542.
9. Scott J., Huskisson E.C. Graphic representation of pain // *Pain*. 1976. Vol. 2. № 2. P. 175–184.
10. Wade D.T. Measurement in neurological rehabilitation. New York: Oxford University Press, 1992.
11. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / под ред. А.Н. Беловой, О.Н. Щепетовой. М.: Антидор, 2002.
12. Berg K., Wood-Dauphinée S., Williams J.I., Gayton D. Measuring balance in the elderly: preliminary development of an instrument // *Physiotherapy Canada*. 1989. Vol. 41. P. 304–311.
13. Warlow C.P., Dennis M.S., van Gijn J. et al. Stroke. A practical guide to management. London: Blackwell Science, 1997.
14. Kwantabisa N. Occupational therapy ADL checklist self maintenance // Merton and Sutton Community NHS Trust. Stroke Rehabilitation Team Protocol. London, 1999. P. 7–9.
15. Захаревич О.А., Леонова М.В. Изучение качества жизни у больных артериальной гипертонией. Методы оценки и значение в клинической практике // *Международный медицинский журнал*. 2001. № 5. С. 412–416.
16. Ковальчук В.В. Пациент после инсульта. Принципы реабилитации и особенности ведения. М.: АСТ 345, 2016.
17. Вассерман Л.И., Дорофеева С.А., Меерсон Я.А. Методы нейропсихологической диагностики. Практическое руководство. СПб.: Стройлеспечать, 1997.
18. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983. Vol. 67. № 6. P. 361–370.
19. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian V. et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005. Vol. 53. № 4. P. 695–699.
20. Карелин А. Большая энциклопедия психологических тестов. М.: Эксмо, 2007.
21. House A., Dennis M., Hawton K., Warlow C. Methods of identifying mood disorders in stroke patients: experience in the Oxfordshire Community Stroke Project // *Age Ageing*. 1989. Vol. 18. № 6. P. 371–379.
22. Snaith R.P., Hamilton M., Morley S. et al. A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale // *Br. J. Psychiatry*. 1995. Vol. 167. № 1. P. 99–103.
23. Сорокоумов В.А. Методические рекомендации по организации неврологической помощи больным с инсультами в Санкт-Петербурге. СПб.: Человек, 2002.
24. Камаева О.В., Буракова З.Ф., Зычкова О.Б. и др. Мультидисциплинарный подход в ведении и ранней реабилитации неврологических больных. Методическое пособие. Часть 4. Функция тазовых органов / под ред. А.А. Скоромца. СПб., 2003.
25. Гехт А.Б. Ишемический инсульт: вторичная профилактика и основные направления фармакотерапии в восстановительном периоде // *Consilium Medicum*. 2001. Т. 3. № 5. С. 227–232.
26. Ковальчук В.В. Оценка эффективности и безопасности Мидокалма в раннем восстановительном периоде инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013. Т. 113. № 4. С. 35–40.
27. Ковальчук В.В., Хафизова Т.Л., Галкин А.С. Применение нейрометаболической терапии в составе комплексной реабилитации пациентов после инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014. Т. 114. № 11. С. 61–66.

МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат



МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250

УНИКАЛЬНАЯ ДВОЙНАЯ ДОЗИРОВКА ДЛЯ ИЗЯЩНЫХ РЕШЕНИЙ¹

- 🧠 Референтный (оригинальный) препарат²
- 🧠 Противоишемическое действие, антигипоксанта́нный, антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты^{3, 4, 5, 7, 8}
- 🧠 Для полного раскрытия терапевтического потенциала рекомендована последовательная терапия – 14 дней инъекции, с переходом на таблетированную форму в течение 2-х месяцев^{6, 7, 8, 9}



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг ЛП-004831 от 26.04.2018 г., ЛП-Н (000066) - (РГ-РУ) от 03.06.2020 Инструкция по медицинскому применению препаратов с группировочным наименованием: этилметилгидроксипиридина сукцинат в лекарственной форме для приема per os. Источники информации: Государственный реестр лекарственных средств, www.grls.rostminzdrav.ru, на 13.07.2020 г. 2. Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», от 12 апреля 2010 г.; письмо №9795 ФБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения РФ от 30.05.2018 г., письмо №7375 ФБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения РФ от 08.05.2018 г. 3. Погорельский В.Е., Арлыт А.В., Гавыш М.Д. с соавт. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, Том 62, №5, стр. 15-17. 4. Нечипуренко И.И., Васильевская Н.А. с соавт. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, Приложение 1. 5. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2012; 12: с. 86-90. 6. Стаюкова Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительных периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии, 2017; 3 (2):55-64. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл Р N002161/01 от 14.03.2008 г. 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг ЛСР-002063/07 от 09.08.2007 г. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг ЛП-004831 от 26.04.2018 г., ЛП-Н (000066) - (РГ-РУ) от 03.06.2020 г. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019, т. 119, № 9, с. 39-45. 10. Награда Russian Pharma Awards 2014 за достижение в области фармации. 1 место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга». 11. Премия Молекула жизни® за достижения в области фармации в номинации Препарат года, 2016 г. Учредитель премии: Российское научное медицинское общество терапевтов (РНИМОТ).

Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг - РУ № ЛП-004831 от 26.04.2018 г., ЛП-Н (000066) - (РГ-РУ) от 03.06.2020
Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг - РУ № ЛСР-002063/07 от 09.08.2007 г.
Мексидол® раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл - РУ № Р N002161/01 от 14.03.2008 г.

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

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





28. Ковальчук В.В. Терапевтические возможности улучшения когнитивных функций, психоэмоционального состояния и качества жизни пациентов после инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. № 12. С. 92–97.
29. Ковальчук В.В., Миннуллин Т.И., Аманова Э.О. и др. Нейропептиды в реабилитации пациентов после инсульта как фактор улучшения социально-бытовой адаптации, купирования болевых синдромов, нормализации когнитивных функций и качества жизни // Лечащий врач. 2016. № 10. С. 74–81.
30. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Яушева Л.М. Лекарственная терапия и когнитивное стимулирование у больных с постинсультными когнитивными нарушениями // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. № S2. С. 22–27.
31. Воронина Т.А. Мексидол. Отечественный препарат нового поколения, основные эффекты, механизм действия, применение // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. № 5. С. 34–38.
32. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танашиян М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях // Атмосфера. Нервные болезни. 2006. № 1. С. 33–36.
33. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1998. № 4. С. 3–9.
34. Воронина Т.А. Антиоксидант Мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия // Психофармакология, биология, наркология. 2001. Т. 1. № 1. С. 2–12.
35. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
36. Кирова Ю.И., Шакова Ф.М., Германова Э.Л. и др. Влияние Мексидола на церебральный митохондриогенез в молодом возрасте и при старении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120. № 1. С. 55–62.
37. Воронина Т.А. Геропротективные эффекты этилметилгидроксипиридина сукцината в экспериментальном исследовании // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120. № 4. С. 81–87.
38. Machoney F, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index // Md. State Med. J. 1965. Vol. 14. P. 61–65.
39. Lindmark B. Evaluation of functional capacity after stroke with special emphasis on motor function and activities of daily living // Scand. J. Rehabil. Med. Suppl. 1988. Vol. 21. P. 1–40.
40. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke: background and study protocol. Scandinavian Stroke Study Group // Stroke. 1985. Vol. 16. № 5. P. 885–890.
41. Hickie I, Lloyd A., Wakefield D., Parker G. The psychiatric status of patients with the chronic fatigue syndrome // Br. J. Psychiatry. 1990. Vol. 156. P. 534–540.
42. Bergner M., Bobbitt R.A., Carter W.B., Gilson B.S. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure // Med. Care. 1981. Vol. 19. № 8. P. 787–805.
43. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А. Оптимизация липидснижающей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 2. С. 42–45.
44. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебоконтролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117. № 3. С. 55–65.

Multidisciplinary Principle of Patient Management After Stroke. Effectiveness Criteria and Success Factors for Physical, Neuropsychological, and Drug Rehabilitation

V.V. Kovalchuk, PhD, Prof.¹, Ye.R. Barantsevich, PhD, Prof.², A.S. Galkin, PhD¹, M.A. Bidenko¹, K.V. Nesterin, PhD³, I.R. Rakhimova⁴

¹ City Hospital № 38 named after N.A. Semashko, Saint Petersburg

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

³ City Clinical Hospital № 1, Cheboksary

⁴ Semey Medical University, Semey-town, Kazakhstan

Contact person: Vitaly V. Kovalchuk, vikoal67@mail.ru

This article is devoted to the basic principles of organization and conduction of rehabilitation of stroke patients. Considered the principles and features of the multidisciplinary team in general and its individual members in particular. The article analyses the peculiarities of the physical rehabilitation. Presented the results of the study of the effectiveness of the drug Mexidol in the rehabilitation of patients after stroke. It is shown that the use of Mexidol in the framework of complex rehabilitation improves significantly the process of restoring neurological functions of patients, increases their level of social adaptation, eliminates neglect and repulsion syndromes, normalizes psycho emotional condition and improves the quality of life.

Key words: rehabilitation, stroke, multidisciplinary team, ignoring, neglect, Mexidol

• конференции • выставки • семинары •

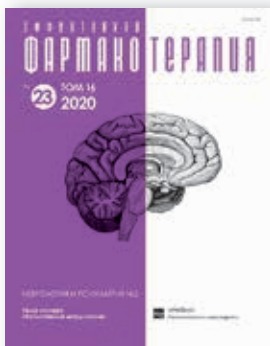
Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для ВРАЧЕЙ различных специальностей, ПРОВИЗОРОВ и ФАРМАЦЕВТОВ. Мы работаем ПО ВСЕЙ РОССИИ!

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
 - 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



¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

Адаптивная нейропластичность, связанная с ишемическим повреждением головного мозга, и ее роль в восстановлении больных после инсульта: теоретические предпосылки эффективной нейрореабилитации

С.А. Живолупов, д.м.н., проф.¹, И.А. Вознюк, д.м.н., проф.^{1,2},
И.Н. Самарцев, д.м.н.¹, А.Ю. Кравчук¹, Ж.Э. Бондаренко¹

Адрес для переписки: Сергей Анатольевич Живолупов, peroslava@yandex.ru

Для цитирования: Живолупов С.А., Вознюк И.А., Самарцев И.Н. и др. Адаптивная нейропластичность, связанная с ишемическим повреждением головного мозга, и ее роль в восстановлении больных после инсульта: теоретические предпосылки эффективной нейрореабилитации // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 31. С. 24–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-31-24-38

Ишемическое повреждение головного мозга, как и другие патогенные факторы, инициирует реорганизацию корковых центров и проводящих путей за пределами «ядерной зоны» острой или хронической ишемии, что ограничивает самопроизвольное восстановление функций у пострадавших. Соответственно знание основных закономерностей постинсультного нейропластического ремоделирования имеет решающее значение для разработки более эффективных стратегий реабилитации больных после инсульта. В статье обсуждаются современные представления о нейропластичности: основные закономерности постинсультной реорганизации центральной нервной системы, изученные на грызунах, а также клинические маркеры компенсаторно-восстановительных процессов в условиях хронической ишемии мозга при цереброваскулярных заболеваниях, что позволяет выявить механизмы, лежащие в основе ремоделирования нейронных сетей в зоне пенумбры и контралатеральном полушарии на фоне ишемического повреждения. При этом анализ электрофизиологических экспериментальных данных продемонстрировал реструктуризацию функциональных связей в обоих полушариях далеко за пределами очага инфаркта мозга, а клинические и биохимические исследования на модели хронической ишемии мозга у больных помогли выявить ключевые трофические факторы, определяющие компенсаторно-восстановительные процессы. Полученные результаты позволяют обосновать применение методов неинвазивной стимуляции мозга и некоторых фармакологических средств для ускорения восстановления нарушенных функций у больных данного профиля, а следовательно, сформировать реабилитационные протоколы с использованием роботизированных устройств, чтобы способствовать развитию адаптивной нейропластичности и полноценному функциональному восстановлению.

Ключевые слова: инсульт, моторная кора, нейропластичность, межполушарные связи, неинвазивная стимуляция мозга, потенциалы локального поля, реабилитация, робототехника

Ишемические повреждения головного мозга развиваются в рамках острых (инсульт) или хронических (цереброваскулярные заболевания) нозологических форм. Их клинические проявления определяются параметрами временной и пространственной организации возникших патоморфологических и нейрофункциональных изменений центральной нервной системы. Существенное влияние на прогноз реабилитации больных оказывают двигательные расстройства достаточно широко-

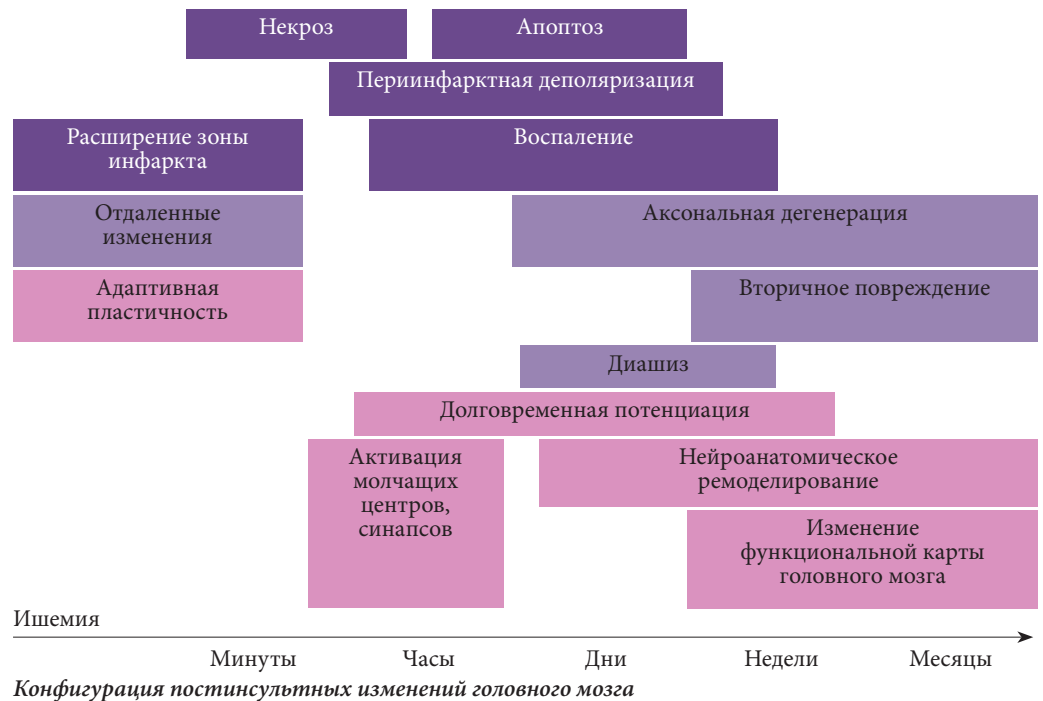


го спектра (от парезов и параличей до статодинамических нарушений). При этом степень двигательных расстройств зависит не только от объема и локализации повреждения мозговой ткани, но и от эффективности своевременной медицинской помощи. Тем не менее значительное функциональное восстановление может произойти спонтанно в первые недели после острого нарушения мозгового кровообращения благодаря компенсаторно-восстановительным механизмам в рамках адаптивной нейропластичности [1–7], что позволяет вернуться к повседневной деятельности около 26% больных, выживших после инсульта [8].

В связи с этим представляется актуальным проанализировать результаты последних экспериментальных и клинических исследований, в которых изучались процессы нейропластичности при ишемических поражениях головного мозга, чтобы разработать и реализовать новые реабилитационные стратегии. Термин «пластичность мозга», или «нейропластичность», определяет все (морфологические и функциональные) изменения нейрональных сетей и глиальных комплексов, происходящие в центральной нервной системе в течение всей жизни человека [9]. Данные изменения не только тесно связаны с механизмами обучения, развития, старения и приспособления к окружающей среде, но и лежат в основе адаптивной нейропластичности – компенсаторно-восстановительных реакций, которые возникают при формировании патоморфологических и/или функциональных нарушений, обусловленных заболеваниями или травмами нервной системы [10]. В частности, острая ишемия и хроническая ишемия вызывают многоуровневые (в коре головного мозга, зоне пенумбры пораженного полушария и контралатеральном полушарии, субкортикальных и спинномозговых областях) нейропластические реакции нейрональных сетей, имеющие временную и пространственную организацию (рисунок) [11, 12], причем эти изменения чувствительны к последующим повреждениям независимо от их природы [13, 14].

Наиболее убедительное проявление нейропластичности – корковая реорганизация после острого ишемического повреждения мозга, подробно исследованная путем анализа картирования моторных кортикальных областей (полей) [15]. Они формируются уже в раннем возрасте и остаются достаточно стабильными в зрелом, но могут меняться даже у взрослых в результате физической активности (например, после интенсивных тренировок). Корковая реорганизация моторных кортикальных областей обнаружена клинически у постинсультных пациентов при проведении функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) или транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) [16–20], а экспериментально – у животных с использованием интракортикальной микроstimуляции [21–23] или оптогенетических методов [15]. Так, исследование на приматах показали значительное снижение репрезентативности верхней конечности после острого ишемического повреждения первичной моторной коры в отсутствие реабилитационной тренировки [12], которая стимулирует повторное приобретение двигательных навыков в поврежденной конечности, поддерживая активность и взаимосвязь

корковых и спинальных мотонейронов работающей конечности [12]. Аналогичные результаты получены в экспериментах на крысах [22–25]. В основе реабилитационного обучения и спонтанного восстановления функций после инсульта могут лежать различные механизмы [26, 27]. Сложные движения, инициированные интракортикальной микроstimуляцией, не вызывают развития нейропластических реакций в период обучения, но переформатируют корковые функциональные зоны во время восстановления после инсульта. При этом холинергическая система играет решающую роль в корковой реорганизации после инсульта, поскольку участвует в регуляции процессов внимания, памяти и обучения [28]. Активация модуляторных нейротрансмиттеров (посредством стимуляции блуждающего нерва) в сочетании с двигательными упражнениями (вытягиванием рычага) у грызунов ускоряет устранение двигательных расстройств после инсульта [29]. В клинических исследованиях выявлено положительное влияние некоторых специфических нейромодуляторов (ацетилхолина, дофамина, норадреналина или серотонина) на восстановление больных после инсульта [30].





Степень и диапазон нейропластических изменений зависят от размеров и скорости формирования ишемического повреждения мозга (острого или хронического). При микроинфарктах, развивающихся в области коры головного мозга на фоне транзиторных ишемических атак или хронической ишемии мозга, обусловленной, например, болезнью мелких сосудов, периинфарктные зоны могут компенсировать утраченные функции в кратчайшие сроки, что объясняет существование «немых» инсультов [31, 32]. Особенно это касается вентральной премоторной области, которая, находясь в тесной взаимосвязи с первичной моторной корой, продуцирует и высвобождает фактор роста эндотелия сосудов, обладающий ангиогенными и нейропротективными свойствами в ранний период после инфаркта [12]. У грызунов после инсульта происходит устойчивая реорганизация моторной карты роstralной зоны представительства передних конечностей (премоторной коры) [28, 33, 34]. Соответственно развитие в ней вторичных пост-ишемических нарушений метаболизма усугубляет первичный моторный дефицит [35].

Механизмы, лежащие в основе корковой реорганизации и восстановления нарушенных функций, остаются не до конца изученными [31]. Особенно это касается системы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и нейроглии, которые могут играть важную роль в контроле нейропластических реакций. Пока установлено, что нейроглиальный матрикс, который состоит из конденсированных хондроитинсульфатных протеогликанов, окружающих преимущественно тела ГАМКергических нейронов, коррелирует по принципу обратной связи с адаптивной нейропластичностью и репарацией мозга за счет интернейронов, содержащих парвальбумин [36]. Значение перинеурональных сетей тщательно исследовалось во время созревания зрительной системы. Обнаружено их стабилизирующее влияние на зрелые нейрональные сети и негативное – на нейропластич-

ность [37, 38]. Так, ингибирование перинеурональных сетей путем инъекций бактериального фермента хондроитиназы ABC после повреждения центральной нервной системы ускоряло восстановление сенсомоторных функций [39–41], а спонтанное уменьшение количества перинеурональных сетей в коре в зоне пенумбры свидетельствовало об увеличении адаптивной нейропластичности [23]. В свою очередь усиление ГАМКергической активности после инсульта не улучшало показатели восстановления [42], а скорее усугубляло моторный дефицит [43]. Более того, клинически подтверждено, что искусственное снижение ГАМКергической активности положительно сказывалось на функциональном восстановлении [44].

Ингибирующее влияние ГАМКергической системы на нейропластичность реализуется в мозге посредством особого патофизиологического процесса – распространяющейся «волны депрессии» (фазовой и тонической передачи сигналов) через обширное семейство рецепторов ГАМК_A [45–47]. При этом после инсульта происходит существенная реорганизация этих рецепторных комплексов. В частности, увеличивается тоническая ГАМКергическая сигнализация, что приводит к наращиванию интенсивности ингибирования в пирамидальных нейронах слоя 2/3 [48, 49]. В свою очередь медикаментозное снижение этих реакций в первые недели после инсульта в эксперименте с использованием бензодиазепинов значительно улучшало функции передних конечностей. Соответственно у трансгенных мышей, которые лишены рецепторов альфа-5- или дельта-ГАМК_A, реализующих тонические эффекты ГАМК, наблюдался более низкий функциональный дефицит после инсульта [48, 50]. Однако эти данные не коррелируют с клиническими наблюдениями о том, что применение мидазолама способствовало регрессу моторного дефицита у пациентов с постинсультным гемипарезом [43]. В целом в экспериментах показано, что ГАМКергическая систе-

ма – важная мишень для терапевтического воздействия при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. Это отчетливо продемонстрировано в исследованиях терапевтической эффективности нейропротектора Диваза, обладающего ноотропным, сосудистым и антиоксидантным эффектом [51].

Не менее интенсивно изучается роль возбуждающей нейротрансмиссии при остром и хроническом ишемическом повреждении головного мозга. Установлено, что фармакологическая активация рецепторов альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты положительно влияет на результаты восстановления двигательных расстройств за счет высвобождения нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor – BDNF) и фосфорилирования рецепторов TrkB так же, как блокирование NMDA-рецепторов на фоне применения селективного антагониста (мемантина). При этом активация сигнального пути BDNF связана не только с улучшением двигательной функции, но и с увеличением площади сенсорных карт передней конечности предположительно за счет усиления биоэлектрической активности коры в зоне пенумбры (как при транскраниальной стимуляции постоянным током) [52–54]. Однако, как было выявлено в наших клинических исследованиях, фармакологическая стимуляция синтеза BDNF с помощью винпоцетина (Кавинтон форте) при хронической ишемии мозга приводила не только к ускорению восстановления статодинамических расстройств, но и к коррекции когнитивных нарушений. Схожие результаты наблюдались и при использовании Дивазы [55, 56]. Так, после терапии препаратом Диваза средний балл по Монреальской шкале оценки когнитивных функций повысился с $19,58 \pm 5,13$ до $23,99 \pm 4,21$ ($p < 0,0001$) у пациентов с хронической ишемией мозга (данные Всероссийской неинтервенционной наблюдательной программы ДИАМАНТ) [56].

Кроме нейрофизиологических реакций, острая и хроническая ише-



мизма мозга инициирует ряд биохимических каскадов, и это не только хорошо изученные окислительный стресс, эксайтотоксичность, но и малоизвестные процессы, ингибирующие адаптивную нейропластичность. Среди них наиболее исследована индукция выработки различных ингибиторов компенсаторно-восстановительных процессов, в частности миелиновых компонентов (антител к миелин-ассоциированному гликопротеину – antibodies to myelin-associated glycoprotein (Anti-MAG)) и направляющих молекул (эфринов, семафоринов). Поэтому прием лекарственных средств (например, Anti-MAG, Диваза), способных нейтрализовать действие вышеуказанных веществ, стимулирует регенерацию и функциональное восстановление аксонов при различных корковых и спинальных повреждениях у животных [56–59], что положительно влияет на восстановление моторной функции [60]. Применение препарата Диваза приводило к снижению количества продуктов перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов) на 27,5% по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что свидетельствует об антиоксидантном свойстве препарата [61].

Острая ишемия также вызывает активацию генов, ингибирующих невральную регенерацию (ephrin-A5 и cspG) [62–64].

Особую роль в развитии неврологического дефицита при острой и хронической ишемии и дальнейшем функциональном восстановлении играет полушарие, контралатеральное актуальному очагу повреждения, поскольку в исследованиях на животных и в клинической практике хорошо показано, что нейрональные связи после острой ишемии изменяются не только в поврежденном полушарии головного мозга, но и на противоположной стороне [65–69]. В частности, по данным позитронно-эмиссионной томографии и фМРТ, у пациентов в первые десять дней после инсульта повышалась нейрональная активность в контралатеральном полушарии. Позже аналогичная реакция на-

блюдалась и в поврежденном полушарии в течение трех – шести месяцев. Такая последовательная активация ассоциировалась с улучшением двигательных функций [70, 71]. В экспериментальных исследованиях на грызунах было обнаружено, что нейрональная активность здорового полушария усиливалась в острой стадии инсульта, когда неврологический дефицит был более выраженным, и сменялась «околоинфарктной» активностью на поздних стадиях восстановительного процесса [72]. Ишемическое фокальное повреждение соматосенсорной коры вызывало временное, но последовательное наращивание интенсивности мозгового метаболизма и биоэлектрической активности в контралатеральном полушарии, сопоставимое с реакциями соматосенсорной коры на электростимуляцию непораженной передней конечности [73]. В других экспериментальных исследованиях выявлены пост-ишемические изменения сенсорной карты контралатеральной соматосенсорной коры с ростом количества дендритных ветвей пирамидальных клеток V слоя, особенно если животные с ранних сроков выполняли упражнения, направленные на улучшение двигательных навыков [74, 75]. Более того, исследования с помощью двухфотонной визуализации *in vivo* выявили структурные изменения не только отдельных нейронов в контралатеральном ишемическом очагу полушария, но и нейронных сетей в виде временного (в течение одной недели после инсульта) локального увеличения обвитости дендритных грибовидных шипиков, которые обычно остаются высокостабильными в здоровом мозге [73]. Данный феномен может считаться основным отличием постинсультных изменений между поврежденным и контралатеральным полушарием [76]. Очевидно, что пост-ишемические изменения межполушарной асимметрии влияют на нейропластические процессы. В частности, экспериментальное подавление биоэлектрической активности здорового полушария с помощью агониста ГАМК_A (мусцимола) в течение

нескольких часов после инсульта может улучшить функциональное восстановление, а продолжительность инактивации напрямую связана со степенью улучшения [77]. Эти результаты указывают на участие здорового полушария в компенсаторно-восстановительных процессах после одностороннего ишемического повреждения мозга, но вопрос о полярности (положительной или отрицательной) этого влияния на выздоровление остается спорным [78–80]. Например, количественная электроэнцефалография (ЭЭГ), проведенная у выживших после инсульта больных, показала, что увеличение биоэлектрической активности контралатерального полушария во время острой фазы инсульта ассоциируется с неблагоприятным исходом заболевания [81].

Предполагается, что позитивное или негативное воздействие контралатерального полушария головного мозга на компенсаторно-восстановительные процессы определяется объемом поврежденной ткани на стороне инсульта. Если при малых инфарктах мозга биоэлектрическая активность противоположного полушария может отрицательно сказаться на выздоровлении, то при больших – стать важным и необходимым фактором для восстановления утраченных функций [80]. Так, следствием фармакологической инактивации здорового полушария (посредством инъекции лидокаина) у крыс с большим объемом ишемического повреждения мозговой ткани стало выраженное ухудшение двигательной активности при выполнении поставленных задач [82]. Это объясняется тем, что нейрональная активность моторных областей мозга функционально объединяет полушария [39, 83], а ее латерализация во время движений, вероятно, приводит к межполушарному торможению, реализующемуся посредством межполушарных связей [84]. Ишемические повреждения коры головного мозга изменяют межполушарное взаимодействие, что может стать препятствием для восстановления неврологических функций. Например, транскаллозальные связи могут переда-



вать чрезмерное межполушарное торможение поврежденного инсульта полушария на контралатеральное через ГАМКергические интернейроны (канделябровидные клетки), образующие характерные продолговатые аксо-аксональные соединения исключительно с начальными сегментами аксонов пирамидальных клеток [78, 85–87]. Роль мозолистого тела в реализации ингибирующих межполушарных механизмов была четко продемонстрирована посредством ТМС у пациентов с агенезией мозолистого тела [88]. В раннем периоде инсульта с помощью фМРТ была выявлена активация обоих полушарий во время движений пораженной конечности [89], что подразумевает постоянные изменения внутрикортикальных и транскаллозальных связей, несмотря на хорошую степень функционального выздоровления [90], и приводит к уменьшению активности нейронов в поврежденной гемисфере и увеличению – в контралатеральной [78, 91]. По этой причине несбалансированная активация неповрежденного полушария усиливает ингибирующую транскаллозальную импульсацию к пострадавшей гемисфере. В таком случае низкочастотная (ингибирующая) ТМС может применяться на неповрежденной стороне головы для повышения эффективности двигательной реабилитации, особенно при длительном лечении, что убедительно продемонстрировано в экспериментальных и клинических исследованиях [62, 65, 77, 92–95]. В целом межполушарное сбалансированное взаимное торможение нарушается при односторонних повреждениях головного мозга. При этом интактное полушарие доминирует и «вмешивается» в компенсаторно-восстановительные процессы пораженной гемисферы, в том числе в зоне пенумбры [78, 87]. Тем не менее данные вопросы остаются спорными с точки зрения роли контралатерального полушария в развитии адаптивной нейропластичности. Благодаря совершенствованию научных методов появилась возможность изучать изменения отдален-

ных областей мозга при локальном ишемическом повреждении на основании концепции коннекционизма в рамках микроскопических (синапсы), мезоскопических (гомотопические области мозга) и макроскопических (таламо-кортикальные связи) нейропластических реакций [7, 95–98]. Трудность исследования нейрональных сетей заключается в том, что человеческий мозг представляет собой чрезвычайно сложную информационную систему, содержащую огромное количество нейронов (порядка 10^{11}), множеством и специфически взаимосвязанных (каждый нейрон обычно получает в среднем 10^4 входных сигналов от других клеток), что создает препятствия для моделирования искусственного разума [95]. Решить эту задачу помогают специальные математические (линейные и нелинейные) методы обработки биоэлектрических сигналов, которые используются в качестве индикаторов функциональной связи между различными областями мозга у людей и животных после инсульта. Продольные вариации значений таких показателей могут применяться для количественного определения уровня постинсультной синаптической реорганизации и пластичности в процессе реабилитации, медикаментозной терапии и установления информативных прогностических показателей. В клинических исследованиях регистрация постинсультной нейрональной активности головного мозга осуществляется с помощью фМРТ [99, 100], электро- и магнитоэнцефалографии [7, 96, 97]. В экспериментах наиболее информативным методом исследования постишемической нейропластичности признается внутрикорковый анализ локальных полевых потенциалов (ЛПП). Это низкочастотный регистр (< 500 Гц) внеклеточного потенциала, который генерируется потоком трансмембранных токов в популяциях нейронов, расположенных вблизи регистрирующего электрода [101]. В отличие от высокочастотного регистра, который отражает всплески нейрональной активности, ЛПП передает «коллективную» синаптическую ак-

тивность тысяч взаимосвязанных нейронов. Интерпретация ЛПП представляет собой сложную задачу, поскольку «случайные» афферентные потоки, пики кальция, щелевые контакты, нейрон-глиальные взаимодействия и эфаптические эффекты могут влиять на конфигурацию ЛПП. Тем не менее ЛПП считаются наиболее информативными сигналами базисной нейронной активности, генерируемой ансамблем связанных нейронов [101]. В клинических исследованиях, по результатам магнитоэнцефалографии в состоянии покоя, увеличение функциональных связей альфа-диапазона между пораженной и контралатеральной корой коррелировало с лучшими исходами восстановления нарушенных функций рук у пациентов, перенесших инсульт [102]. В более ранних экспериментальных исследованиях посредством фМРТ продемонстрирована отчетливая связь между степенью сенсомоторных расстройств после инсульта и масштабом нарушения межполушарных функциональных связей [103]. В клинических исследованиях межполушарные взаимодействия оценивались в основном с помощью фМРТ в состоянии покоя [7, 96, 97]. Было выявлено, что потеря когерентности полушарной активности позволяет прогнозировать постинсультный поведенческий дефицит. В свою очередь результаты анализа ЭЭГ у пациентов, перенесших инсульт, подтверждают корреляцию между снижением межполушарного взаимодействия и степенью неврологического дефицита, что определяет значимость межполушарного взаимодействия как терапевтической мишени для повышения эффективности реабилитации [104–106]. Наиболее детально нейропластическая реорганизация в премоторной области коры изучена на фототромботической модели инсульта у мышей (одностороннего коркового поражения в каудальной части) [87]. Постишемические электрофизиологические изменения внутри премоторных зон и между ними оценивались с помощью ЛПП, записанных через 9, 16 и 23 дня после операции с обеих ростральных ча-



стей представительств передних конечностей у свободно движущихся мышей [107]. Для оценки продолжительных изменений биоэлектрической нейрональной активности использовались количественные методы анализа временных рядов [87], что позволило выявить ослабление функциональной связи между ростральными отделами премоторной коры у животных с экспериментальной ишемией (по отношению к контрольной группе) на 16-й и 23-й дни после операции [87]. При этом функциональные связи между двумя полушариями после инсульта восстанавливаются медленно параллельно со спонтанными улучшениями двигательных функций. Тем не менее период максимальной интенсивности адаптивной нейропластичности после инсульта составляет три месяца. Эти данные согласуются с результатами МРТ в состоянии покоя у людей [7, 96, 97] и крыс [103]. Снижение межполушарной взаимосвязи больше всего затрагивает гамма-диапазон (30–50 Гц) и дельта-диапазон (0,5–4 Гц) на девятый день после острой ишемии, что предшествует изменениям, наблюдаемым во всем диапазоне сигнала ЛПП. Это обстоятельство подтверждает ключевую роль гамма-колебаний в перекрестном взаимодействии между различными областями мозга [108], особенно в сочетании с более медленными частотами [108, 109], и концепцию развития межполушарного дефицита взаимодействия как основополагающего фактора неврологических расстройств после инсульта [96]. Динамическое моделирование межполушарных связей с помощью фМРТ [110] у пациентов с инсультом выявило снижение возбуждающего действия контралатеральной коры на пораженную, а последняя в свою очередь оказывала значительно меньшее ингибирующее влияние на контралатеральную кору [7]. Однако межполушарные связи налаживались в ходе восстановления нарушенных функций и были прогностическим маркером лучшего функционального исхода через три – шесть месяцев [7]. Это согласуется с концепцией адаптивной (позитивной) нейропластичности, которая за

счет физиологической активизации «коммуникативности» между нейрональными сетями позволяет восстанавливать утраченные навыки, обучаться, запоминать, приспосабливаться к новым условиям на протяжении всей жизни [111, 112]. В случае преобладания патофизиологической доминанты в регистре биоэлектрической активности нейрональных сетей включается негативный тип нейропластичности – маладаптивная нейропластичность, которая проявляется с задержкой компенсаторными или замещающими (ненормальными) движениями в пораженной конечности, ослабляет моторную функцию, ограничивает восстановление двигательной активности после инсульта, способствует формированию фантомной боли и дистонии [78, 113–117]. Полученные результаты создают предпосылки для разработки методов инструментальной и фармакологической модуляции адаптивной нейропластичности для повышения эффективности распространенных нейрореабилитационных методик [83, 118–127]. Среди инструментальных методов особое место занимает ТМС, которая дает возможность изучать и модулировать возбудимость коры головного мозга. Низкочастотная (1 Гц) стимуляция подавляет возбудимость коры, создавая временную «волну депрессии» [128], а высокочастотная (5–20 Гц) – увеличивает возбудимость коры [129, 130]. Применение тета-вспышек (трех импульсов с частотой 50 Гц, последовательно повторяемых с интервалами 200 мс) обеспечивает более длительные нейрофизиологические эффекты. Гибридным методом стимуляции, широко используемым для долгосрочного потенцирования или длительной депрессии мозговой активности, является парная ассоциативная стимуляция – низкочастотная периферическая стимуляция срединного нерва и ТМС контралатеральной моторной коры с интервалом между стимулами 10–25 мс [131]. Интервал между стимулами в 10 мс индуцирует депрессию стимулируемых корковых полей, а в 25 мс – повышает воз-

будимость коры продолжительностью не менее часа.

Для нейромодуляции также широко применяется транскраниальная электростимуляция, которая способствует улучшению поведенческих и когнитивных показателей у здоровых и больных [131]. Различные модификации транскраниальной электростимуляции (которые зависят, например, от того, применяется ток постоянный или переменный) формируют разнонаправленные нейромодулирующие воздействия на корковые сети. Кроме того, ответ коры можно менять в зависимости от полярности электродов: анодная стимуляция вызывает возбуждение, а катодная – торможение [53, 132–134]. Медицинская коррекция межполушарной «конкуренции» базируется на представлении о том, что тяжесть неврологического дефицита после инсульта зависит от уменьшения активности пораженного полушария и торможения, оказываемого здоровым полушарием на поврежденное [78, 135–137]. В связи с этим снижение неврологического дефицита может быть достигнуто путем усиления активности нейрональных сетей пораженного полушария или подавления активности нейрональных сетей контралатерального полушария [94, 138]. В частности, повышение нейрональной активности моторной коры необходимо для обучения двигательным навыкам [139–143]. Именно поэтому стимуляционные методы могут ускорить восстановление двигательных расстройств после инсульта в течение трех месяцев после их применения, прямо или косвенно увеличивая биоэлектрическую активность в ипсилатеральной моторной коре. Более того, комбинирование двигательных тренировок с ритмической ТМС, в отличие от их использования по отдельности, приводит к более стойким эффектам адаптивной нейропластичности в ипсилатеральной моторной коре [94, 144]. При этом, по данным МРТ и ЭЭГ, ТМС способна модулировать нейронные сети даже в отдаленных областях мозга: возбуждающая методика стимуляции



пораженного полушария снижала нейрональную активность в моторной коре противоположного в дополнение к улучшению нейрофизиологического состояния ипсилатеральной моторной коры [145–147]. А ингибирующая ТМС неповрежденного полушария ослабляла межполушарную активность и усиливала связь между первичными и ассоциативными моторными кортикальными полями в пораженном полушарии [146, 147].

Характер активации нейронных сетей в обоих полушариях зависит от фоновой биоэлектрической активности мозга и существенно влияет на эффективность комплексной терапии пациентов, перенесших инсульт [94, 148]. В связи с этим в последнее время предлагается использовать ЭЭГ в сочетании с ТМС, что с точностью до миллисекунды обеспечивает избирательное «вмешательство» в текущую деятельность мозга с высокой временной, пространственной и спектральной точностью. Данный подход имеет важное преимущество, поскольку создает условия для персонализированной медицинской помощи с учетом корковой реорганизации во время реабилитации после инсульта и таким образом оптимизирует нейромодулирующие воздействия. Применение в 1990-х гг. для этих целей роботизированных устройств MIT-Manus и ARM Guide позволило добиться значительного прогресса в нейрореабилитации [149, 150].

В настоящее время устройства для реабилитации больных с двигательными расстройствами верхних конечностей можно разделить на три типа в зависимости от помощи при движении, которую они могут предоставить:

- активные устройства, которые реально помогают при движении и снабжаются по крайней мере одним приводом, способным производить движение верхней конечности вдоль определенной траектории;
- пассивные устройства, которые обеспечивают безграничную поддержку конечности во время попыток движения (эластичные ленты или пружины);

- интерактивные устройства, которые сочетают в себе исполнительные механизмы и системы управления, позволяющие корректировать неправильные движения, а также изменять параметры управления на основе текущих результатов пациента во время тренировки [151].

Эти робототехнические устройства по механической конструкции делятся на два типа: фиксируемые на дистальном отделе конечности и экзоскелет [152]. Более сложный механизм экзоскелета имитирует структуру конечности пациента и имеет большое количество степеней свободы, что обеспечивает значительную повторяемость, возможность выполнять большое количество упражнений за один сеанс и высокую интенсивность целенаправленного обучения [153]. Повысить мотивацию к реабилитации и скорректировать когнитивные нарушения у больных, перенесших инсульт или страдающих сосудистой деменцией, можно путем использования роботизированных устройств в сочетании с элементами виртуальной реальности, например аудиовизуальными стимулами, отображением оценок и когнитивными задачами [154]. Для этого применяются энкодеры, акселерометры, тензодатчики и т.д., которые предоставляют качественную обратную связь и мониторинг прогресса терапии в течение времени, регулируют помощь робота с учетом улучшения двигательной функции пациента [155, 156].

В целом робототехнические технологии и механизированные устройства представляют собой современную версию физической реабилитации, обеспечивающую высокую эффективность целенаправленных тренировок при различной степени функциональных нарушений (в том числе статодинамических) и позволяющую снизить затраты на восстановление больных [157]. Особое значение в практической неврологии имеют роботизированные системы для восстановления походки: G-EO System [158], LokoHelp [159] и Gait Trainer GT 1 [158], а среди экзоскелетных систем выделяются LOPES [160] и Lokomat

[161]. Тем не менее результаты исследований не подтверждают явного преимущества роботизированной физической реабилитации по сравнению с занятиями со специалистом лечебной физкультуры [155, 162–167]. По крайней мере роботизированная тренировка ходьбы эквивалентна тренировке на беговой дорожке под контролем врача с точки зрения эффективности, но приводит к меньшей спастичности, формированию более симметричного рисунка и более физиологической кинематики ходьбы [168, 169].

Большинство роботизированных устройств, применяемых в клинической практике, предлагают возможность выбора между четырьмя режимами реабилитации: активным, активно-вспомогательным, пассивным и резистивным [170]. В активном режиме производительность зависит только от пациента, тогда как в пассивном режиме движение выполняется роботом, независимо от усилий больного. В активно-вспомогательном режиме пользователь сам инициирует активное движение, а робот действует только в определенных условиях (например, если цель не достигнута за определенное время), систематически приводя к достижению результата. Наконец, при резистивном режиме больной совершает движение, преодолевая сопротивление устройства, поэтому данный режим наиболее трудный для пациента [171]. При этом положительное влияние роботизированной терапии на возможность осуществлять повседневную деятельность выявлено только в раннем восстановительном периоде инсульта, хотя рандомизированных контролируемых исследований на эту тему пока не проводилось [170]. Следовательно, в настоящее время нет достаточных данных для однозначного понимания реальной эффективности экзоскелета для реабилитации больных после инсульта.

Нейрофизиологические механизмы, лежащие в основе терапевтической эффективности роботизированной реабилитации, активно изучаются в экспериментальных условиях [154, 172–175]. Роботы,

ДИВАЗА

Голова ясная – жизнь прекрасна!

**Современный ноотроп,
нормализует мозговое
кровообращение**

рекомендуется курсовой прием



улучшает память, внимание, обучение¹



уменьшает интенсивность головной боли,
головокружений, шум/звон в ушах²



снижает слабость, быструю утомляемость²

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Диваза

2. Табеева Г.Р. Возможности таргетной терапии хронической ишемии мозга. Лечащий врач. 2018;5:19-23.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

горячая линия: 8 (495) 681 93 00
www.materiamedica.ru

реклама
РУ ЛП-Н (000033)-(РГ-РУ)



ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», 127473, Россия, г. Москва, 3-й Самотечный пер. д.9, +7 (495) 681 93 00

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



предназначенные для использования у животных, имитируют взаимодействие «робот – человек» и дают возможность исследовать механизмы, лежащие в основе реабилитации. Первый образец экзоскелета Rat-Stepper был предложен для грызунов [176]. Это устройство состоит из двух легких роботизированных передних лап, соединенных с задними конечностями крысы, системы поддержки массы тела и моторизованной беговой дорожки. Та же научная группа сконструировала похожее устройство меньшего размера Mice-Stepper для реабилитации мышей со спинальной травмой. Его использование в комбинации с агонистом серотонина квипазином позволило достичь значительного восстановления двигательных функций [177]. Кроме того, разработано роботизированное устройство для реабилитации с М-платформой с одной степенью свободы, которое имитирует систему «робот – человек» и применяется после инсульта верхних конечностей у мышей [150, 178]. Необходимо отметить, что в настоящее время исследуется совместное использование этой системы и передовых технологий (оптогенетики и мезомасштабной визуализации мозга) для изучения механизмов нейропластичности после инсульта и фармакологиче-

ских методов лечения, позволяющих ускорить выздоровление.

Таким образом, в основе эффективной нейрореабилитации лежит контролируемая рациональная модуляция адаптивной нейропластичности, которая формирует функционально полезную реструктуризацию нейросетей, направленную на восстановление или компенсацию неврологического дефицита при острой или хронической ишемии мозговой ткани. В реализации адаптивной нейропластичности участвуют различные нейромедиаторные системы, контролируемые метаболические и биоэлектрические процессы в поврежденном и контралатеральном полушариях головного мозга. В частности, после инсульта зарегистрированы дополнительная активность и изменение карты нейронных полей в противоположном поражению полушарии и у людей, и у животных, особенно в острой стадии инсульта. Однако роль неповрежденного полушария в восстановлении нарушенных функций остается спорной и еще исследуется, хотя известно, что у пациентов, перенесших инсульт, изменяются межполушарные связи, вероятно, из-за уменьшения активности ипсилатеральных ишемическому очагу нейронов и повышения активности нейронов противополо-

ложной стороны. Их нормализация происходит в случае обратного развития неврологического дефицита как при острой, так и при хронической ишемии мозга и может быть ускорена с помощью роботизированных технологий, фармакологической коррекции (приема нейропротекторов) и нейростимуляции. При этом выбор препаратов из группы нейропротекторов определяется спектром их действия, в большей степени способностью влиять на принципиальные механизмы адаптивной нейропластичности. К таким нейропротекторам по праву относятся Кавинтон форте и Диваза, которые, обладая мультимодальным действием, позволяют контролировать несколько патофизиологических каскадов ишемического повреждения мозговой ткани и поддерживать принципиальные компоненты адаптивной нейропластичности, что создает предпосылки для успешной нейрореабилитации. Однако необходимы дальнейшие исследования механизмов нейропластического действия нейропротекторов для разработки персонифицированных протоколов комплексной профилактики и лечения острых и хронических ишемических поражений нервной системы. *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Нейропластичность – патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109. № 4. С. 78–84.
2. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Сыроежкин Ф.А. Современная концепция нейропластичности (теоретические аспекты и практическая значимость) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 10. С. 102–108.
3. Kwakkel G., Kollen B., Lindeman E. Understanding the pattern of functional recovery after stroke: facts and theories // Restor. Neurol. Neurosci. 2004. Vol. 22. № 3–5. P. 281–299.
4. Cramer S.C. Repairing the human brain after stroke. II. Restorative therapies // Ann. Neurol. 2008. Vol. 63. № 5. P. 549–560.
5. Darling W.G., Pizzimenti M.A., Morecraft R.J. Functional recovery following motor cortex lesions in non-human primates: experimental implications for human stroke patients // J. Integr. Neurosci. 2011. Vol. 10. № 3. P. 353–384.
6. Ward N. Assessment of cortical reorganisation for hand function after stroke // J. Physiol. 2011. Vol. 589. Pt. 23. P. 5625–5632.
7. Grefkes C., Fink G.R. Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function // Lancet Neurol. 2014. Vol. 13. № 2. P. 206–216.
8. Carmichael S.T. Rodent models of focal stroke: size, mechanism, and purpose // NeuroRx. 2005. Vol. 2. № 3. P. 396–409.
9. Sale A., Berardi N., Maffei L. Enrich the environment to empower the brain // Trends Neurosci. 2009. Vol. 32. № 4. P. 233–239.
10. Nudo R.J. Mechanisms for recovery of motor function following cortical damage // Curr. Opin. Neurobiol. 2006. Vol. 16. № 6. P. 638–644.
11. Gerloff C., Bushara K., Sailer A. et al. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke // Brain. 2006. Vol. 129. Pt. 3. P. 791–808.
12. Nudo R.J. Postinfarct cortical plasticity and behavioral recovery // Stroke. 2007. Vol. 38. № 2. Suppl. P. 840–845.



13. *Stroemer R.P., Kent T.A., Hulsebosch C.E.* Acute increase in expression of growth associated protein GAP-43 following cortical ischemia in rat // *Neurosci. Lett.* 1993. Vol. 162. № 1–2. P. 51–54.
14. *Li S., Carmichael S.T.* Growth-associated gene and protein expression in the region of axonal sprouting in the aged brain after stroke // *Neurobiol. Dis.* 2006. Vol. 23. № 2. P. 362–373.
15. *Harrison T.C., Silasi G., Boyd J.D., Murphy T.H.* Displacement of sensory maps and disorganization of motor cortex after targeted stroke in mice // *Stroke.* 2013. Vol. 44. № 8. P. 2300–2306.
16. *Cicinelli P., Pasqualetti P., Zaccagnini M. et al.* Interhemispheric asymmetries of motor cortex excitability in the postacute stroke stage: a paired-pulse transcranial magnetic stimulation study // *Stroke.* 2003. Vol. 34. № 11. P. 2653–2658.
17. *Cicinelli P., Traversa R., Rossini P.M.* Post-stroke reorganization of brain motor output to the hand: a 2-4 month follow-up with focal magnetic transcranial stimulation // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1997. Vol. 105. № 6. P. 438–450.
18. *Traversa R., Cicinelli P., Bassi A. et al.* Mapping of motor cortical reorganization after stroke. A brain stimulation study with focal magnetic pulses // *Stroke.* 1997. Vol. 28. № 1. P. 110–117.
19. *Liepert J., Miltner W.H., Bauder H. et al.* Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients // *Neurosci. Lett.* 1998. Vol. 250. № 1. P. 5–8.
20. *Rossini P.M., Tecchio F., Pizzella V. et al.* Interhemispheric differences of sensory hand areas after monohemispheric stroke: MEG/MRI integrative study // *Neuroimage.* 2001. Vol. 14. № 2. P. 474–485.
21. *Nudo R.J., Milliken G.W.* Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys // *J. Neurophysiol.* 1996. Vol. 75. № 5. P. 2144–2149.
22. *Nishibe M., Urban E.T.R., Barbay S., Nudo R.J.* Rehabilitative training promotes rapid motor recovery but delayed motor map reorganization in a rat cortical ischemic infarct model // *Neurorehabil. Neural Repair.* 2015. Vol. 29. № 5. P. 472–482.
23. *Alia C., Spalletti C., Lai S. et al.* Reducing GABA_A-mediated inhibition improves forelimb motor function after focal cortical stroke in mice // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. ID 37823.
24. *Nudo R.J.* Recovery after brain injury: mechanisms and principles // *Front. Hum. Neurosci.* 2013. Vol. 7. ID 887.
25. *Combs H.L., Jones T.A., Kozlowski D.A., Adkins D.L.* Combinatorial motor training results in functional reorganization of remaining motor cortex after controlled cortical impact in rats // *J. Neurotrauma.* 2016. Vol. 33. № 8. P. 741–747.
26. *Krakauer J.W.* Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation // *Curr. Opin. Neurol.* 2006. Vol. 19. № 1. P. 84–90.
27. *Ramanathan D., Conner J.M., Tuszynski M.H.* A form of motor cortical plasticity that correlates with recovery of function after brain injury // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. Vol. 103. № 30. P. 11370–11375.
28. *Conner J.M., Chiba A.A., Tuszynski M.H.* The basal forebrain cholinergic system is essential for cortical plasticity and functional recovery following brain injury // *Neuron.* 2005. Vol. 46. № 2. P. 173–179.
29. *Hays S.A., Ruiz A., Bethea T. et al.* Vagus nerve stimulation during rehabilitative training enhances recovery of forelimb function after ischemic stroke in aged rats // *Neurobiol. Aging.* 2016. Vol. 43. P. 111–118.
30. *Berends H.I., Nijlant J.M., Movig K.L. et al.* The clinical use of drugs influencing neurotransmitters in the brain to promote motor recovery after stroke: a Cochrane systematic review // *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2009. Vol. 45. № 4. P. 621–630.
31. *Murphy T.H., Corbett D.* Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour // *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. Vol. 10. № 12. P. 861–872.
32. *Dancause N., Nudo R.J.* Shaping plasticity to enhance recovery after injury // *Prog. Brain Res.* 2011. Vol. 192. P. 273–295.
33. *Tennant K.A., Kerr A.L., Adkins D.L. et al.* Age-dependent reorganization of peri-infarct “premotor” cortex with task-specific rehabilitative training in mice // *Neurorehabil. Neural Repair.* 2015. Vol. 29. № 2. P. 193–202.
34. *Touvykine B., Mansoori B.K., Jean-Charles L. et al.* The effect of lesion size on the organization of the ipsilesional and contralesional motor cortex // *Neurorehabil. Neural Repair.* 2016. Vol. 30. № 3. P. 280–292.
35. *Okabe N., Shiromoto T., Himi N. et al.* Neural network remodeling underlying motor map reorganization induced by rehabilitative training after ischemic stroke // *Neuroscience.* 2016. Vol. 339. P. 338–362.
36. *Fawcett J.W.* The extracellular matrix in plasticity and regeneration after CNS injury and neurodegenerative disease // *Prog. Brain Res.* 2015. Vol. 218. P. 213–226.
37. *Pizzorusso T., Medini P., Berardi N. et al.* Reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex // *Science.* 2002. Vol. 298. № 5596. P. 1248–1251.
38. *Deidda G., Allegra M., Cerri C. et al.* Early depolarizing GABA controls critical-period plasticity in the rat visual cortex // *Nat. Neurosci.* 2015. Vol. 18. № 1. P. 87–96.
39. *Bradbury E.J., Moon L.D.F., Popat R.J. et al.* Chondroitinase ABC promotes functional recovery after spinal cord injury // *Nature.* 2002. Vol. 416. № 6881. P. 636–640.
40. *Soleman S., Yip P.K., Duricki D.A., Moon L.D.* Delayed treatment with chondroitinase ABC promotes sensorimotor recovery and plasticity after stroke in aged rats // *Brain.* 2012. Vol. 135. Pt. 4. P. 1210–1223.
41. *Gherardini L., Genmaro M., Pizzorusso T.* Perilesional treatment with chondroitinase ABC and motor training promote functional recovery after stroke in rats // *Cereb. Cortex.* 2015. Vol. 25. № 1. P. 202–212.
42. *Madden K., Clark W., Lessov N.* Failure of ischemic neuroprotection by potentiators of gamma-aminobutyric acid // *Clin. Med. Res.* 2003. Vol. 1. № 2. P. 119–124.
43. *Lazar R.M., Berman M.F., Festa J.R. et al.* GABAergic but not anti-cholinergic agents re-induce clinical deficits after stroke // *J. Neurol. Sci.* 2010. Vol. 292. № 1–2. P. 72–76.



44. Kim Y.K., Yang E.J., Cho K. et al. Functional recovery after ischemic stroke is associated with reduced GABAergic inhibition in the cerebral cortex: a GABA PET study // *Neurorehabil. Neural Repair*. 2014. Vol. 28. № 6. P. 576–583.
45. Cherubini E. Phasic GABA_A-mediated inhibition // *Jasper's basic mechanisms of the epilepsies* / ed. by J.L. Noebels, M. Avoli, M.A. Rogawski et al. Bethesda, MD: National Center for Biotechnology Information (US), 2012. P. 127–146.
46. Farrant M., Nusser Z. Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA_A receptors // *Nat. Rev. Neurosci.* 2005. Vol. 6. № 3. P. 215–229.
47. Fritschy J.M., Panzanelli P. GABA_A receptors and plasticity of inhibitory neurotransmission in the central nervous system // *Eur. J. Neurosci.* 2014. Vol. 39. № 11. P. 1845–1865.
48. Clarkson A.N., Huang B.S., Macisaac S.E. et al. Reducing excessive GABA-mediated tonic inhibition promotes functional recovery after stroke // *Nature*. 2010. Vol. 468. № 7321. P. 305–309.
49. Schiene K., Bruehl C., Zilles K. et al. Neuronal hyperexcitability and reduction of GABA_A-receptor expression in the surround of cerebral photothrombosis // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1996. Vol. 16. № 5. P. 906–914.
50. Lake E.M., Chaudhuri J., Thomason L. et al. The effects of delayed reduction of tonic inhibition on ischemic lesion and sensorimotor function // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2015. Vol. 35. № 10. P. 1601–1609.
51. Parfenov V.A., Ostroumova O.D., Ostroumova T.M. et al. Vascular cognitive impairment: pathophysiological mechanisms, insights into structural basis, and perspectives in specific treatments // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2019. Vol. 15. P. 1381–1402.
52. Clarkson A.N., Carmichael S.T. Cortical excitability and post-stroke recovery // *Biochem. Soc. Trans.* 2009. Vol. 37. Pt. 6. P. 1412–1414.
53. Fritsch B., Reis J., Martinowich K. et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning // *Neuron*. 2010. Vol. 66. № 2. P. 198–204.
54. López-Valdés H.E., Clarkson A.N., Ao Y. et al. Memantine enhances recovery from stroke // *Stroke*. 2014. Vol. 45. № 7. P. 2093–2100.
55. Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Бутакова Ю.С. и др. Эффективность длительного приема винпоцетина при лечении головокружения и ассоциированных статодинамических нарушений у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения (исследование ЭДЕЛЬВЕЙС) // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019. Т. 11. № 1. С. 36–47.
56. Парфенов В.А., Живолупов С.А., Никулина К.В. и др. Диагностика и лечение когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга: результаты Всероссийской неинтервенционной наблюдательной программы ДИАМАНТ // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018. Т. 118. № 6. С. 15–23.
57. García-Álías G., Barkhuysen S., Buckle M., Fawcett J.W. Chondroitinase ABC treatment opens a window of opportunity for task-specific rehabilitation // *Nat. Neurosci.* 2009. Vol. 12. № 9. P. 1145–1151.
58. Maier I.C., Ichiyama R.M., Courtine G. et al. Differential effects of anti-Nogo-A antibody treatment and treadmill training in rats with incomplete spinal cord injury // *Brain*. 2009. Vol. 132. Pt. 6. P. 1426–1440.
59. Alilain W.J., Horn K.P., Hu H. et al. Functional regeneration of respiratory pathways after spinal cord injury // *Nature*. 2011. Vol. 475. № 7355. P. 196–200.
60. Wahl A.S., Schwab M.E. Finding an optimal rehabilitation paradigm after stroke: enhancing fiber growth and training of the brain at the right moment // *Front. Hum. Neurosci.* 2014. Vol. 8. ID 381.
61. Жавберт Е.С., Гурьянова Н.Н., Суркова Е.И. и др. Исследование влияния Дивазы на процессы перекисного окисления липидов // *Сборник материалов XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство»: тезисы докладов*. М., 2014. С. 242.
62. Caleo M. Rehabilitation and plasticity following stroke: insights from rodent models // *Neuroscience*. 2015. Vol. 311. P. 180–194.
63. Carmichael S.T., Archibeque I., Luke L. et al. Growth-associated gene expression after stroke: evidence for a growth-promoting region in peri-infarct cortex // *Exp. Neurol.* 2005. Vol. 193. № 2. P. 291–311.
64. Carmichael S.T., Wei L., Rovainen C.M., Woolsey T.A. New patterns of intracortical projections after focal cortical stroke // *Neurobiol. Dis.* 2001. Vol. 8. № 5. P. 910–922.
65. Dancause N., Touvykine B., Mansoori B.K. Inhibition of the contralesional hemisphere after stroke reviewing a few of the building blocks with a focus on animal models // *Prog. Brain Res.* 2015. Vol. 218. P. 361–387.
66. Jones T.A. Multiple synapse formation in the motor cortex opposite unilateral sensorimotor cortex lesions in adult rats // *J. Comp. Neurol.* 1999. Vol. 414. № 1. P. 57–66.
67. Jones T.A., Jefferson S.C. Reflections of experience-expectant development in repair of the adult damaged brain // *Dev. Psychobiol.* 2011. Vol. 53. № 5. P. 466–475.
68. Papadopoulos C.M., Tsai S.Y., Cheatwood J.L. et al. Dendritic plasticity in the adult rat following middle cerebral artery occlusion and Nogo-A neutralization // *Cereb. Cortex*. 2006. Vol. 16. № 4. P. 529–536.
69. Witte O.W., Bidmon H.J., Schiene K. et al. Functional differentiation of multiple perilesional zones after focal cerebral ischemia // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2000. Vol. 20. № 8. P. 1149–1165.
70. Marshall R.S., Perera G.M., Lazar R.M. et al. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction // *Stroke*. 2000. Vol. 31. № 3. P. 656–661.
71. Ward N.S., Brown M.M., Thompson A.J., Frackowiak R.S. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study // *Brain*. 2003. Vol. 126. Pt. 11. P. 2476–2496.



72. *Dijkhuizen R.M., Ren J., Mandeville J.B. et al.* Functional magnetic resonance imaging of reorganization in rat brain after stroke // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 98. № 22. P. 12766–12771.
73. *Takatsuru Y., Fukumoto D., Yoshitomo M. et al.* Neuronal circuit remodeling in the contralateral cortical hemisphere during functional recovery from cerebral infarction // J. Neurosci. 2009. Vol. 29. № 32. P. 10081–10086.
74. *Biernaskie J., Chernenko G., Corbett D.* Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury // J. Neurosci. 2004. Vol. 24. № 5. P. 1245–1254.
75. *Gonzalez C.L., Gharbawie O.A., Williams P.T. et al.* Evidence for bilateral control of skilled movements: ipsilateral skilled forelimb reaching deficits and functional recovery in rats follow motor cortex and lateral frontal cortex lesions // Eur. J. Neurosci. 2004. Vol. 20. № 12. P. 3442–3452.
76. *Brown C.E., Li P., Boyd J.D. et al.* Extensive turnover of dendritic spines and vascular remodeling in cortical tissues recovering from stroke // J. Neurosci. 2007. Vol. 27. № 15. P. 4101–4109.
77. *Mansoori B.K., Jean-Charles L., Touvykine B. et al.* Acute inactivation of the contralesional hemisphere for longer durations improves recovery after cortical injury // Exp. Neurol. 2014. Vol. 254. P. 18–28.
78. *Murase N., Duque J., Mazzocchio R., Cohen L.G.* Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke // Ann. Neurol. 2004. Vol. 55. № 3. P. 400–409.
79. *Hummel F.C., Celnik P., Pascual-Leone A. et al.* Controversy: noninvasive and invasive cortical stimulation show efficacy in treating stroke patients // Brain Stimul. 2008. Vol. 1. № 4. P. 370–382.
80. *Di Pino G., Pellegrino G., Assenza G. et al.* Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation // Nat. Rev. Neurol. 2014. Vol. 10. № 10. P. 597–608.
81. *Assenza G., Zappasodi F., Pasqualetti P. et al.* A contralesional EEG power increase mediated by interhemispheric disconnection provides negative prognosis in acute stroke // Restor. Neurol. Neurosci. 2013. Vol. 31. № 2. P. 177–188.
82. *Biernaskie J., Szymanska A., Windle V., Corbett D.* Bi-hemispheric contribution to functional motor recovery of the affected forelimb following focal ischemic brain injury in rats // Eur. J. Neurosci. 2005. Vol. 21. № 4. P. 989–999.
83. *Kinsbourne M., McMurray J.* The effect of cerebral dominance on time sharing between speaking and tapping by preschool children // Child Dev. 1974. Vol. 46. № 1. P. 240–242.
84. *Bütefisch C.M., Weßling M., Netz J. et al.* Relationship between interhemispheric inhibition and motor cortex excitability in subacute stroke patients // Neurorehabil. Neural Repair. 2008. Vol. 22. № 1. P. 4–21.
85. *Kobayashi M., Pascual-Leone A.* Transcranial magnetic stimulation in neurology // Lancet Neurol. 2003. Vol. 2. № 3. P. 145–156.
86. *Mohajerani M.H., Aminoltejari K., Murphy T.H.* Targeted mini-strokes produce changes in interhemispheric sensory signal processing that are indicative of disinhibition within minutes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. Vol. 108. № 22. P. E183–E191.
87. *Vallone F., Lai S., Spalletti C. et al.* Post-stroke longitudinal alterations of inter-hemispheric correlation and hemispheric dominance in mouse pre-motor cortex // PLoS One. 2016. Vol. 11. № 1. ID e0146858.
88. *Meyer B.U., Röricht S., Gräfin von Einsiedel H. et al.* Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum // Brain. 1995. Vol. 118. Pt. 2. P. 429–440.
89. *Loubinoux I., Carel C., Pariente J. et al.* Correlation between cerebral reorganization and motor recovery after subcortical infarcts // Neuroimage. 2003. Vol. 20. № 4. P. 2166–2180.
90. *Nair D.G., Hutchinson S., Fregni F. et al.* Imaging correlates of motor recovery from cerebral infarction and their physiological significance in well-recovered patients // Neuroimage. 2007. Vol. 34. № 1. P. 253–263.
91. *Fregni F., Pascual-Leone A.* Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS // Nat. Clin. Pract. Neurol. 2007. Vol. 3. № 7. P. 383–393.
92. *Barry M.D., Boddington L.J., Igelström K.M. et al.* Utility of intracerebral theta burst electrical stimulation to attenuate interhemispheric inhibition and to promote motor recovery after cortical injury in an animal model // Exp. Neurol. 2014. Vol. 261. P. 258–266.
93. *Kim D.Y., Lim J.Y., Kang E.K. et al.* Effect of transcranial direct current stimulation on motor recovery in patients with subacute stroke // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2010. Vol. 89. № 11. P. 879–886.
94. *Nowak D.A., Grefkes C., Ameli M., Fink G.R.* Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand // Neurorehabil. Neural Repair. 2009. Vol. 23. № 7. P. 641–656.
95. *Silasi G., Murphy T.H.* Stroke and the connectome: how connectivity guides therapeutic intervention // Neuron. 2014. Vol. 83. № 6. P. 1354–1368.
96. *Carter A.R., Shulman G.L., Corbetta M.* Why use a connectivity-based approach to study stroke and recovery of function? // Neuroimage. 2012. Vol. 62. № 4. P. 2271–2280.
97. *Grefkes C., Fink G.R.* Reorganization of cerebral networks after stroke: new insights from neuroimaging with connectivity approaches // Brain. 2011. Vol. 134. Pt. 5. P. 1264–1276.
98. *Sporns O., Tononi G., Kötter R.* The human connectome: a structural description of the human brain // PLoS Comput. Biol. 2005. Vol. 1. № 4. ID e42.
99. *James G.A., Lu Z.L., VanMeter J.W. et al.* Changes in resting state effective connectivity in the motor network following rehabilitation of upper extremity poststroke paresis // Top. Stroke Rehabil. 2009. Vol. 16. № 4. P. 270–281.
100. *Logothetis N.K.* What we can do and what we cannot do with fMRI // Nature. 2008. Vol. 453. № 7197. P. 869–878.



101. *Buzsáki G., Anastassiou C.A., Koch C.* The origin of extracellular fields and currents – EEG, ECoG, LFP and spikes // *Nat. Rev. Neurosci.* 2012. Vol. 13. № 6. P. 407–420.
102. *Westlake K.P., Hinkley L.B., Bucci M. et al.* Resting state α -band functional connectivity and recovery after stroke // *Exp. Neurol.* 2012. Vol. 237. № 1. P. 160–169.
103. *Van Meer M.P., van der Marel K., Otte W.M. et al.* Correspondence between altered functional and structural connectivity in the contralesional sensorimotor cortex after unilateral stroke in rats: a combined resting-state functional MRI and manganese-enhanced MRI study // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010. Vol. 30. № 10. P. 1707–1711.
104. *Barbeau H., Visintin M.* Optimal outcomes obtained with body-weight support combined with treadmill training in stroke subjects // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2003. Vol. 84. № 10. P. 1458–1465.
105. *Finnigan S., van Putten M.J.* EEG in ischaemic stroke: quantitative EEG can uniquely inform (sub-)acute prognoses and clinical management // *Clin. Neurophysiol.* 2013. Vol. 124. № 1. P. 10–19.
106. *Wu W., Sun J., Jin Z. et al.* Impaired neuronal synchrony after focal ischemic stroke in elderly patients // *Clin. Neurophysiol.* 2011. Vol. 122. № 1. P. 21–26.
107. *Zeiler S.R., Krakauer J.W.* The interaction between training and plasticity in the poststroke brain // *Curr. Opin. Neurol.* 2013. Vol. 26. № 6. P. 609–616.
108. *Buzsáki G., Schomburg E.W.* What does gamma coherence tell us about inter-regional neural communication? // *Nat. Neurosci.* 2015. Vol. 18. № 4. P. 484–489.
109. *Lisman J.E., Jensen O.* The θ - γ neural code // *Neuron.* 2013. Vol. 77. № 6. P. 1002–1016.
110. *Friston K., Moran R., Seth A.K.* Analysing connectivity with Granger causality and dynamic causal modelling // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2013. Vol. 23. № 2. P. 172–178.
111. *Hosp J.A., Luft A.R.* Cortical plasticity during motor learning and recovery after ischemic stroke // *Neural Plast.* 2011. Vol. 2011. ID 871296.
112. *Rossi S., Pasqualetti P., Tecchio F. et al.* Corticospinal excitability modulation during mental simulation of wrist movements in human subjects // *Neurosci. Lett.* 1998. Vol. 243. № 1–3. P. 147–151.
113. *Rijntjes M.* Mechanisms of recovery in stroke patients with hemiparesis or aphasia: new insights, old questions and the meaning of therapies // *Curr. Opin. Neurol.* 2006. Vol. 19. № 1. P. 76–83.
114. *Takeuchi N., Tada T., Chuma T. et al.* Disinhibition of the premotor cortex contributes to a maladaptive change in the affected hand after stroke // *Stroke.* 2007. Vol. 38. № 5. P. 1551–1556.
115. *Quartarone A., Siebner H.R., Rothwell J.C.* Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you? // *Trends Neurosci.* 2006. Vol. 29. № 4. P. 192–199.
116. *Takeuchi N., Izumi S.* Maladaptive plasticity for motor recovery after stroke: mechanisms and approaches // *Neural Plast.* 2012. Vol. 2012. ID 359728.
117. *Flor H.* Maladaptive plasticity, memory for pain and phantom limb pain: review and suggestions for new therapies // *Expert Rev. Neurother.* 2008. Vol. 8. № 5. P. 809–818.
118. *Chisari C.* Bottom-up or top-down approach? Understanding the way to reach the milestone of recovery in stroke // *Int. J. Neurorehabil.* 2015. Vol. 2. № 1. ID e107.
119. *Chisari C., Bertolucci F., Monaco V. et al.* Robot-assisted gait training improves motor performances and modifies Motor Unit firing in poststroke patients // *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2015. Vol. 51. № 1. P. 59–69.
120. *Dayan E., Censor N., Buch E.R. et al.* Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back // *Nat. Neurosci.* 2013. Vol. 16. № 7. P. 838–844.
121. *Dayan E., Cohen L.G.* Neuroplasticity subserving motor skill learning // *Neuron.* 2011. Vol. 72. № 3. P. 443–454.
122. *Sandrini M., Cohen L.G.* Noninvasive brain stimulation in neurorehabilitation // *Handb. Clin. Neurol.* 2013. Vol. 116. P. 499–524.
123. *Wessel M.J., Zimmerman M., Hummel F.C.* Non-invasive brain stimulation: an interventional tool for enhancing behavioral training after stroke // *Front. Hum. Neurosci.* 2015. Vol. 9. ID 265.
124. *Huang Y.Z., Edwards M.J., Rounis E. et al.* Theta burst stimulation of the human motor cortex // *Neuron.* 2005. Vol. 45. № 2. P. 201–206.
125. *Hummel F.C., Cohen L.G.* Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? // *Lancet Neurol.* 2006. Vol. 5. № 8. P. 708–712.
126. *Ziemann U., Rothwell J.C., Ridding M.C.* Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex // *J. Physiol.* 1996. Vol. 496. Pt. 3. P. 873–881.
127. *Liew S.L., Santarnecchi E., Buch E.R., Cohen L.G.* Non-invasive brain stimulation in neurorehabilitation: local and distant effects for motor recovery // *Front. Hum. Neurosci.* 2014. Vol. 8. ID 378.
128. *Chen R., Classen J., Gerloff C. et al.* Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation // *Neurology.* 1997. Vol. 48. № 5. P. 1398–1403.
129. *Pascual-Leone A., Grafman J., Hallett M.* Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge // *Science.* 1994. Vol. 263. № 5151. P. 1287–1289.
130. *Huerta P.T., Volpe B.T.* Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2009. Vol. 6. ID 7.
131. *Stefan K., Kunesch E., Cohen L.G. et al.* Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation // *Brain.* 2000. Vol. 123. Pt. 3. P. 572–584.



132. *Nitsche M.A., Paulus W.* Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation // *J. Physiol.* 2000. Vol. 527. Pt. 3. P. 633–639.
133. *Utz K.S., Dimova V., Oppenländer K., Kerkhoff G.* Electrified minds: transcranial direct current stimulation (tDCS) and galvanic vestibular stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology: a review of current data and future implications // *Neuropsychologia.* 2010. Vol. 48. № 10. P. 2789–2810.
134. *Liebetanz D., Nitsche M.A., Tergau F., Paulus W.* Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability // *Brain.* 2002. Vol. 125. Pt. 10. P. 2238–2247.
135. *Kinsbourne M.* Hemi-neglect and hemisphere rivalry // *Adv. Neurol.* 1977. Vol. 18. P. 41–49.
136. *Kinsbourne M.* Dichotic imbalance due to isolated hemisphere occlusion or directional rivalry? // *Brain Lang.* 1980. Vol. 11. № 1. P. 221–224.
137. *Takeuchi N., Chuma T., Matsuo Y. et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke // *Stroke.* 2005. Vol. 36. № 12. P. 2681–2686.
138. *Ward N.S., Cohen L.G.* Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke // *Arch. Neurol.* 2004. Vol. 61. № 12. P. 1844–1848.
139. *Censor N., Dimyan M.A., Cohen L.G.* Modification of existing human motor memories is enabled by primary cortical processing during memory reactivation // *Curr. Biol.* 2010. Vol. 20. № 17. P. 1545–1549.
140. *Muellbacher W., Ziemann U., Wissel J. et al.* Early consolidation in human primary motor cortex // *Nature.* 2002. Vol. 415. № 6872. P. 640–644.
141. *Pascual-Leone A., Tarazona F., Keenan J. et al.* Transcranial magnetic stimulation and neuroplasticity // *Neuropsychologia.* 1998. Vol. 37. № 2. P. 207–217.
142. *Reis J., Schambra H.M., Cohen L.G. et al.* Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol. 106. № 5. P. 1590–1595.
143. *Schambra H.M., Abe M., Luckenbaugh D.A. et al.* Probing for hemispheric specialization for motor skill learning: a transcranial direct current stimulation study // *J. Neurophysiol.* 2011. Vol. 106. № 2. P. 652–661.
144. *Takeuchi N., Tada T., Tushima M. et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation over bilateral hemispheres enhances motor function and training effect of paretic hand in patients after stroke // *J. Rehabil. Med.* 2009. Vol. 41. № 13. P. 1049–1054.
145. *Ameli M., Grefkes C., Kemper F. et al.* Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke // *Ann. Neurol.* 2009. Vol. 66. № 3. P. 298–309.
146. *Grefkes C., Nowak D.A., Wang L.E. et al.* Modulating cortical connectivity in stroke patients by rTMS assessed with fMRI and dynamic causal modeling // *Neuroimage.* 2010. Vol. 50. № 1. P. 233–242.
147. *Takeuchi N., Tada T., Tushima M., Ikoma K.* Correlation of motor function with transcallosal and intracortical inhibition after stroke // *J. Rehabil. Med.* 2010. Vol. 42. № 10. P. 962–966.
148. *Agostino R., Iezzi E., Dinapoli L. et al.* Effects of 5 Hz subthreshold magnetic stimulation of primary motor cortex on fast finger movements in normal subjects // *Exp. Brain Res.* 2007. Vol. 180. № 1. P. 105–111.
149. *Aisen M.L., Krebs H.I., Hogan N. et al.* The effect of robot-assisted therapy and rehabilitative training on motor recovery following stroke // *Arch. Neurol.* 1997. Vol. 54. № 4. P. 443–446.
150. *Reinkensmeyer D.J., Kahn L.E., Averbuch M. et al.* Understanding and treating arm movement impairment after chronic brain injury: progress with the ARM guide // *J. Rehabil. Res. Dev.* 2000. Vol. 37. № 6. P. 653–662.
151. *Marchal-Crespo L., Reinkensmeyer D.J.* Review of control strategies for robotic movement training after neurologic injury // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2009. Vol. 6. ID 20.
152. *Maciejasz P., Eschweiler J., Gerlach-Hahn K. et al.* A survey on robotic devices for upper limb rehabilitation // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2014. Vol. 11. ID 3.
153. *Posteraro F., Mazzoleni S., Aliboni S. et al.* Robot-mediated therapy for paretic upper limb of chronic patients following neurological injury // *J. Rehabil. Med.* 2009. Vol. 41. № 12. P. 976–980.
154. *Novak D., Nagle A., Keller U. et al.* Increasing motivation in robot-aided arm rehabilitation with competitive and cooperative gameplay // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2014. Vol. 11. ID 64.
155. *Hidler J., Nichols D., Pelliccio M., Brady K.* Advances in the understanding and treatment of stroke impairment using robotic devices // *Top. Stroke Rehabil.* 2005. Vol. 12. № 2. P. 22–35.
156. *Prange G.B., Jannink M.J., Groothuis-Oudshoorn C.G. et al.* Systematic review of the effect of robot-aided therapy on recovery of the hemiparetic arm after stroke // *J. Rehabil. Res. Dev.* 2006. Vol. 43. № 2. P. 171–184.
157. *Fasoli S.E., Krebs H.I., Stein J. et al.* Robotic therapy for chronic motor impairments after stroke: follow-up results // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2004. Vol. 85. № 7. P. 1106–1111.
158. *Hesse S., Waldner A., Tomelleri C.* Innovative gait robot for the repetitive practice of floor walking and stair climbing up and down in stroke patients // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2010. Vol. 7. ID 30.
159. *Freivogel S., Schmalohr D., Mehrholz J.* Improved walking ability and reduced therapeutic stress with an electromechanical gait device // *J. Rehabil. Med.* 2009. Vol. 41. № 9. P. 734–739.
160. *Veneman J.F., Ekkelenkamp R., Kruidhof R. et al.* A series elastic and Bowden cable-based actuation system for use as torque-actuator in exoskeleton-type robots // *Int. J. Rob. Res.* 2006. Vol. 25. № 3. P. 261–268.



161. Colombo G., Joerg M., Schreier R., Dietz V. Treadmill training of paraplegic patients using a robotic orthosis // J. Rehabil. Res. Dev. 2000. Vol. 37. № 6. P. 693–700.
162. Hornby T.G., Campbell D.D., Kahn J.H. et al. Enhanced gait-related improvements after therapist- versus robotic-assisted locomotor training in subjects with chronic stroke // Stroke. 2008. Vol. 39. № 6. P. 1786–1792.
163. Husemann B., Müller F., Krewer C. et al. Effects of locomotion training with assistance of a robot-driven gait orthosis in hemiparetic patients after stroke: a randomized controlled pilot study // Stroke. 2007. Vol. 38. № 2. P. 349–354.
164. Colombo G., Wirz M., Dietz V. Driven gait orthosis for improvement of locomotor training in paraplegic patients // Spinal Cord. 2001. Vol. 39. № 5. P. 252–255.
165. Schwartz I., Sajin A., Fisher I. et al. The effectiveness of locomotor therapy using robotic-assisted gait training in subacute stroke patients: a randomized controlled trial // PM R. 2009. Vol. 1. № 6. P. 516–523.
166. Werner C., von Frankenberg S., Treig T. et al. Treadmill training with partial body weight support and an electromechanical gait trainer for restoration of gait in subacute stroke patients: a randomized crossover study // Stroke. 2002. Vol. 33. № 12. P. 2895–2901.
167. Westlake K.P., Patten C. Pilot study of Lokomat versus manual-assisted treadmill training for locomotor recovery post-stroke // J. Neuroeng. Rehabil. 2009. Vol. 6. ID 18.
168. Chisari C., Fanciullacci C., Lamola G. et al. NIBS-driven brain plasticity // Arch. Ital. Biol. 2014. Vol. 152. № 4. P. 247–258.
169. Mayr A., Kofler M., Quirbach E. et al. Prospective, blinded, randomized crossover study of gait rehabilitation in stroke patients using the Lokomat gait orthosis // Neurorehabil. Neural Repair. 2007. Vol. 21. № 4. P. 307–314.
170. Chang W.H., Kim Y.H. Robot-assisted therapy in stroke rehabilitation // J. Stroke. 2013. Vol. 15. № 3. P. 174–181.
171. Basteris A., Nijenhuis S.M., Stienen A.H. et al. Training modalities in robot-mediated upper limb rehabilitation in stroke: a framework for classification based on a systematic review // J. Neuroeng. Rehabil. 2014. Vol. 11. ID 111.
172. Edwards D.J. On the understanding and development of modern physical neurorehabilitation methods: robotics and non-invasive brain stimulation // J. Neuroeng. Rehabil. 2009. Vol. 6. ID 3.
173. Pellegrino G., Tomasevic L., Tombini M. et al. Inter-hemispheric coupling changes associate with motor improvements after robotic stroke rehabilitation // Restor. Neurol. Neurosci. 2012. Vol. 30. № 6. P. 497–510.
174. Takahashi C.D., Der-Yeghiaian L., Le V. et al. Robot-based hand motor therapy after stroke // Brain. 2008. Vol. 131. Pt. 2. P. 425–437.
175. Várkuti B., Guan C., Pan Y. et al. Resting state changes in functional connectivity correlate with movement recovery for BCI and robot-assisted upper-extremity training after stroke // Neurorehabil. Neural Repair. 2013. Vol. 27. № 1. P. 53–62.
176. Nessler J.A., Timoszyk W., Merlo M. et al. A robotic device for studying rodent locomotion after spinal cord injury // IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng. 2005. Vol. 13. № 4. P. 497–506.
177. Fong A.J., Cai L.L., Otsoshi C.K. et al. Spinal cord-transected mice learn to step in response to quipazine treatment and robotic training // J. Neurosci. 2005. Vol. 25. № 50. P. 11738–11747.
178. Spalletti C., Lai S., Mainardi M. et al. A robotic system for quantitative assessment and poststroke training of forelimb retraction in mice // Neurorehabil. Neural Repair. 2014. Vol. 28. № 2. P. 188–196.

Adaptive Neuroplasticity After Ischemic Brain Damage and Its Contribution to the Recovery of Patients After Stroke: Theoretical Prerequisites for Effective Neurorehabilitation

S.A. Zhivolupov, PhD, Prof.¹, I.A. Voznyuk, PhD, Prof.^{1,2}, I.N. Samartsev, PhD¹, A.Yu. Kravchuk¹, Zh.E. Bondarenko¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov

² Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine

Contact person: Sergey A. Zhivolupov, peroslava@yandex.ru

Ischemic brain damage, like other pathogenic factors, initiates the reorganization of cortical centers and conductive pathways beyond the 'nuclear zone' of the heart attack, which limits spontaneous recovery of functions in victims. Accordingly, knowledge of the underlying patterns of post-ischemic neuroplastic remodeling is critical to the development of more effective post-stroke rehabilitation strategies. The paper discusses modern insights into the patterns of post-insult reorganization of the central nervous system, studied in rodents as well as in clinical settings, which has revealed the mechanisms behind the remodeling of neural networks in the penumbra zone and contralateral hemisphere following ischemic damage. At the same time, analysis of electrophysiological experimental data demonstrated the restructuring of functional bonds in both hemispheres, far beyond the infarct focus; and biochemical studies on the model of chronic brain ischemia in patients revealed key trophic factors determining compensatory recovery processes. The obtained results allow to justify the use of methods of non-invasive brain stimulation and some pharmacological agents to accelerate recovery of disturbed functions in patients of this profile, which allows to form rehabilitation protocols using robotic devices, as a tool contributing to the development of adaptive neuroplasticity and functional recovery.

Key words: stroke, motor cortex, neuroplasticity, interfloor connections, non-invasive brain stimulation, local field potentials, rehabilitation, robotics



Когнитивная дисфункция. Современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и терапию

В.В. Ковальчук, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Ковальчук В.В. Когнитивная дисфункция. Современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и терапию // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 31. С. 40–52.
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-31-40-52

В статье изложены современные представления об этиопатогенезе когнитивной дисфункции, знание которого является залогом успешной терапии. Проанализированы методы диагностики и клиническая картина нейродегенеративных и сосудистых заболеваний, на фоне которых нарушается когнитивная деятельность, а также вопросы терапии. Особое внимание обращено на необходимость адекватного и дифференцированного выбора нейроцитопротекторной терапии. Проанализированы особенности действия лекарственного средства Целлекс – препарата выбора в подобной ситуации.

Ключевые слова: когнитивные расстройства, деменция, болезнь Альцгеймера, болезнь диффузных телец Леви, кортикобазальная дегенерация, хроническая ишемия головного мозга, болезнь Бинсвангера, сахарный диабет, инсульт, Целлекс

«Владычество мое с годами все прочней – сегодня человек безумнее, чем прежде...» Такие слова вложил Бернар де Фонтенель в уста Безумия более 300 лет назад, но и сейчас они не менее, а скорее более актуальны, чем в то время. Когнитивные расстройства являются одной из важнейших медико-социальных проблем современного общества. В настоящее время в мире насчитывается около 50 млн человек, страдающих различными формами деменции. Число пациентов с выраженными когнитивными расстройствами каждые десять лет возрастает в два раза, и к 2050 г. общее число пациентов на Земле с данным недугом достигнет 130 млн [1].

Широкая распространенность когнитивных расстройств влечет за собой не только медицинские и социальные, но также экономические проблемы. Это прежде всего связано с тем, что материальные затраты как на лечение пациентов, так и обеспечение их жизнедеятельности крайне высоки и имеют тенденцию к постоянному увеличению.

Согласно последнему пересмотру международных рекомендаций по диагностике психических расстройств (Diagnostic and statistical manual of mental diseases, DSM-V), когнитивные расстройства представляют собой снижение по сравнению с преморбидным уровнем одной или нескольких высших мозговых

функций, обеспечивающих процессы восприятия, сохранения, преобразования и передачи информации [2].

При сохранении самостоятельности и независимости в повседневной жизнедеятельности, несмотря на имеющиеся интеллектуальные нарушения, верифицируются недементные когнитивные расстройства. В то же время пациент предъявляет жалобы на определенные трудности при выполнении умственной работы, которые он в состоянии преодолеть без посторонней помощи [2].

В основе классификации когнитивных расстройств лежит прежде всего их выраженность: легкая, умеренная и тяжелая [3]. Данная классификация представляет интерес и имеет существенное значение с практической точки зрения, поскольку и терапевтическая тактика, и прогноз развития заболевания, и возможности адаптации пациента к условиям повседневной жизни и деятельности во многом определяются выраженностью когнитивных нарушений.

Легкие когнитивные расстройства отличаются преимущественно нейродинамическим характером и проявляются отдельными когнитивными симптомами: легкими нарушениями оперативной памяти, скорости обработки информации, концентрации внимания, способности быстрого переключе-



чения с одного вида деятельности на другой. Легкие когнитивные нарушения находят отражение в жалобах пациента, но не привлекают внимания окружающих. Симптомы когнитивных нарушений при легких когнитивных расстройствах не образуют целостный синдром, возникают периодически, обычно при утомлении или эмоциональном стрессе, и не влияют на бытовую, профессиональную и социальную деятельность пациента.

Объективизация легких когнитивных расстройств вызывает определенные сложности, поскольку даже с помощью высокочувствительных нейропсихологических тестов не всегда удается выявить отклонения в когнитивной деятельности или подобные отклонения выражены незначительно и часто невоспроизводимы при повторном тестировании.

Когнитивные расстройства легкой степени в одних случаях могут длительное время не усугубляться, в других прогрессируют и переходят в умеренные когнитивные расстройства, а затем в деменцию. Умеренные когнитивные расстройства представляют собой моно- или полифункциональные расстройства когнитивных функций, которые значимо выходят за рамки среднестатистической возрастной нормы, но не способствуют нарушению адаптации при осуществлении повседневных обязанностей, хотя иногда приводят к трудностям в неординарных и непривычных для пациента ситуациях.

В отличие от легких умеренные когнитивные расстройства представляют собой не отдельные симптомы, а клинически определенный синдром умеренной когнитивной недостаточности, при котором когнитивные нарушения отражаются в жалобах пациента и его родственников и подтверждаются результатами различных нейропсихологических тестов.

Умеренные когнитивные расстройства вызывают чрезмерное психофизиологическое напряжение при интеллектуальной работе, но не приводят к социально-быто-

вой и профессиональной дизадаптации.

Диагностические критерии синдрома умеренной когнитивной недостаточности следующие [4]:

- наличие умеренного когнитивного дефицита, который не достигает выраженности деменции;
- жалобы самого пациента на нарушение когнитивных функций и/или сообщения родственников и коллег о когнитивных нарушениях пациента;
- объективные свидетельства когнитивных нарушений, выявленные по результатам нейропсихологических тестов;
- отсутствие выраженных нарушений повседневной активности.

Рассмотрим основные клинические варианты синдрома умеренной когнитивной недостаточности.

Монофункциональный амнестический вариант. Для него характерно нарушение лишь памяти, иные когнитивные функции сохранены. Монофункциональный амнестический вариант нередко является продромальным периодом болезни Альцгеймера.

Монофункциональный неамнестический вариант. Данный вариант отличается нарушением любой когнитивной функции, кроме памяти. Конкретная пострадавшая когнитивная функция будет свидетельствовать о причине, вызвавшей когнитивную дисфункцию. Так, дисрегуляторные нарушения свидетельствуют либо о сосудистом заболевании головного мозга, либо о дебюте лобно-височной дегенерации, зрительно-пространственные нарушения – о нейродегенеративном процессе с тельцами Леви, первичная прогрессирующая афазия – о лобно-височной дегенерации.

Полифункциональный вариант с наличием нарушений памяти отличается нарушением ряда когнитивных функций, в том числе памяти, и нередко прогрессирует вплоть до деменции альцгеймеровского типа.

Полифункциональный вариант без нарушений памяти характеризуется расстройством ряда когни-

тивных функций, за исключением памяти. Необходимо отметить, что деменция альцгеймеровского типа при данном варианте развивается крайне редко.

Тяжелые когнитивные нарушения определяются как моно- или полифункциональные расстройства когнитивных функций, которые приводят к полной или частичной потере самостоятельности и независимости пациента в социально-бытовой и профессиональной деятельности и необходимости в посторонней помощи в рамках повседневной жизнедеятельности [2].

К тяжелым когнитивным расстройствам можно отнести деменцию и выраженные монофункциональные когнитивные расстройства: грубую афазию, агнозию, апраксию, Корсаковский синдром.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), деменция – прогрессирующее нарушение памяти и формирования мысли, достаточно значительное для того, чтобы вызвать затруднения в активной повседневной жизни, характеризуется нарушением памяти, речи, ориентировки, абстрактного мышления, праксиса, эмоционально-аффективного и социального поведения, мотиваций, способности к обучению и суждениям.

Верификация диагноза «деменция» возможна при наличии следующих критериев:

- ✓ расстройства памяти в виде нарушения способности к запоминанию новой информации и вспоминанию ранее усвоенной информации. Данные нарушения могут проявляться как в вербальной, так и невербальной модальности;
- ✓ нарушение способности к мышлению, выработке суждений, планированию и организации деятельности, а также переработке информации;
- ✓ нарушение когнитивных функций определяется на фоне сохраненного сознания;
- ✓ нарушение эмоционального контроля или мотиваций либо изменение социального поведения,



проявляющееся по меньшей мере в виде одного из следующих отклонений: эмоциональная лабильность, раздражительность, апатия, асоциальное поведение.

Перечисленные признаки наблюдаются в течение по крайней мере шести месяцев. При более коротком наблюдении диагноз деменции может быть лишь предположительным.

Необходимое условие установления диагноза «деменция» – снижение когнитивных функций по сравнению с более высоким исходным интеллектуальным уровнем.

Диагностические критерии деменции, согласно МКБ-10, в последние годы все чаще подвергаются критике из-за чрезмерной привязанности к клинической картине болезни Альцгеймера. Действительно, расстройства памяти, которые обязательны для диагностики деменции по МКБ-10, относятся к одним из основных проявлений болезни Альцгеймера, но могут отсутствовать или быть выражены в незначительной степени при некоторых формах сосудистой деменции, лобно-височной деменции, других заболеваниях головного мозга. Поэтому правильно определять деменцию как выраженные нарушения в разных когнитивных сферах, которые часто, но не всегда затрагивают сферу памяти.

В последнее время как в литературе, так и в повседневной клинической практике специалисты стали выделять еще более раннюю, чем легкие когнитивные расстройства, стадию когнитивной дисфункции. Выделение данной стадии способствует более раннему началу и более эффективному проведению терапии у пациентов с когнитивной недостаточностью.

Эта стадия, чаще описываемая как субъективные когнитивные нарушения, имеет статус отдельного самостоятельного диагноза, который верифицируется при наличии жалоб когнитивного характера в отсутствие нарушений при выполнении различных когнитивных тестов.

При субъективных когнитивных нарушениях пациенты предъявляют жалобы на повышенную забывчивость и утомляемость при выполнении умственной работы, снижение концентрации внимания. В большинстве случаев подобные проявления представляют ощутимую проблему для пациентов и могут стать самостоятельной и основной причиной обращения к врачу. Безусловно, пациенты с субъективными когнитивными расстройствами полностью независимы в повседневной жизнедеятельности и отмечаемые ими некоторые интеллектуальные проблемы незаметны для родственников и коллег по работе.

Существуют определенные международные диагностические критерии синдрома субъективных когнитивных нарушений [5]:

- жалобы на стойкое возникшее без видимой причины ухудшение умственной работоспособности;
- отсутствие каких-либо отклонений от возрастной нормы, по данным когнитивных тестов, используемых для диагностики болезни Альцгеймера и других заболеваний, протекающих с деменцией;
- жалобы на когнитивные нарушения не связаны с каким-либо верифицированным диагнозом неврологического или психиатрического заболевания или интоксикацией.

Наблюдаемое при синдроме субъективных когнитивных нарушений несоответствие между жалобами и повседневной активностью, а также результатами тестирования вызывает вопросы об истинной природе предъявляемых пациентами жалоб, которые могут быть связаны как с наиболее ранними стадиями развития когнитивной недостаточности, так и с психоэмоциональными расстройствами (депрессивные и тревожные переживания в рамках псевдодеменции, ипохондрические настроения) и соматическими заболеваниями [6].

Так, пациенты с высоким уровнем тревоги выражают крайнюю степень беспокойности по поводу

даже незначительной ситуационно обусловленной забывчивости. Например, пациент не смог вспомнить знакомого человека, его имя и фамилию, забыл, куда положил тот или иной предмет, не вспомнил, с какой целью пришел в комнату, и т.д. Подобная забывчивость нередко является причиной обращения к врачу.

Кроме того, преимущественно субъективный характер когнитивных нарушений может быть связан с определенными трудностями объективного определения состояния когнитивных функций. В рутинной клинической практике специалисты пользуются тестами, которые отличаются чувствительностью, специфичностью, воспроизводимостью. Использование тестов с низкой чувствительностью ассоциируется с недостаточной диагностикой легких и умеренных когнитивных нарушений и избыточным выявлением субъективных нарушений.

Кроме того, на диагностику влияет исходный интеллектуальный уровень пациентов. Так, среди пациентов с высоким преморбидным уровнем интеллектуального развития значительно чаще верифицируется синдром субъективных когнитивных нарушений.

Как показывают результаты ряда исследований, риск развития деменции у лиц с субъективными когнитивными нарушениями статистически значимо выше, чем в среднем в общей популяции [5]. Поэтому изолированные жалобы, не подтвержденные результатами проведенных тестов, не должны игнорироваться специалистами. Такие жалобы нередко служат показанием для проведения активной профилактики дальнейшего развития когнитивной дисфункции, прежде всего немедикаментозной. Речь, в частности, идет об умственной и физической активности, изменении образа жизни, характера питания.

Одним из наиболее ранних клинических проявлений когнитивной дисфункции может быть снижение толерантности к умственным нагрузкам, в связи с чем выявля-



ние данного феномена имеет важное практическое значение.

На самых ранних стадиях развития когнитивной недостаточности, несмотря на наличие органического поражения головного мозга, клиническая симптоматика может не проявляться, что объясняется резервами мозга и его компенсаторными возможностями, наличие которых способствует получению ложноотрицательных результатов тестирования. В то же время пациенты на данной стадии когнитивной недостаточности в повседневной жизни при определенных обстоятельствах, например при выраженном утомлении и/или эмоциональном стрессе, на фоне истощения мозговых ресурсов могут сталкиваться с трудностями.

В настоящее время для анализа степени выраженности толерантности к повышенным умственным нагрузкам в мире разрабатывается методология так называемого интеллектуального тредмилла [6].

Результаты ряда исследований последних лет свидетельствуют о том, что деменция относится к потенциально предотвратимым заболеваниям. Так, согласно данным европейских исследований, уровень заболеваемости деменцией различных форм стабилизируется, несмотря на тенденцию к увеличению продолжительности жизни. Это прежде всего связано с повышением качества диагностики, особенно на ранних стадиях развития заболевания, большей осторожностью специалистов относительно когнитивной дисфункции, своевременным началом терапии, а также внедрением и распространением современной стратегии профилактики когнитивных нарушений [6]. Вместе с тем предотвращение распространения деменции встречает на своем пути ряд препятствий как субъективного, так и объективного характера.

Большое число пациентов своевременно не обращаются к специалистам по поводу различной степени проявления когнитивной недостаточности. Выявление начальных признаков когнитивной

дисфункции весьма проблематично. Дело в том, что широко распространенные в клинической практике краткие тесты, шкалы и опросники для анализа состояния когнитивных функций достаточно чувствительны для выявления выраженных нарушений. Когнитивные нарушения легкой степени с помощью данных тестов выявляются далеко не всегда [1]. Нередко начальные проявления когнитивных нарушений не верифицируются, поскольку скрываются под маской различных психоэмоциональных нарушений – невротических, астенических и аффективных расстройств (депрессивные переживания, тревожность, эмоциональная лабильность).

Учитывая сказанное, необходимо отметить, что в большинстве случаев для верификации истинных когнитивных нарушений необходимо тщательное, углубленное и всестороннее нейропсихологическое обследование для выявления или исключения как когнитивной дисфункции, так и психоэмоциональных расстройств.

Когнитивные расстройства представляют собой полиэтиологический синдром, который развивается при больших органических поражениях головного мозга. Это обусловлено тем, что ответственные за осуществление когнитивных процессов вторичные и третичные корковые поля занимают более 90% площади коры головного мозга.

Перечислим основные заболевания головного мозга, которые способствуют развитию когнитивной дисфункции:

- 1) нейродегенеративные:
 - ✓ болезнь Альцгеймера;
 - ✓ деменция с тельцами Леви;
 - ✓ лобно-височная (фронтотемпоральная) деменция (болезнь Пика);
 - ✓ кортикобазальная дегенерация;
 - ✓ болезнь Паркинсона;
 - ✓ прогрессирующий надъядерный паралич;
 - ✓ хорея Гентингтона;
- 2) сосудистые:
 - ✓ хроническая ишемия головного мозга;

✓ постинсультные когнитивные расстройства;

3) черепно-мозговая травма;

4) нейроинфекции и демиелинизирующие заболевания:

✓ ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия;

✓ прогрессирующий супрануклеарный паралич (болезнь Крейцфельда – Якоба, синдром Стилла – Ричардсона – Ольшевского);

✓ прогрессирующие панэнцефалиты;

✓ последствия острых и подострых менингоэнцефалитов;

✓ рассеянный склероз;

✓ прогрессирующая дизиммунная мультифокальная лейкоэнцефалопатия;

5) опухоли головного мозга;

6) ликвородинамические нарушения, в частности нормотензивная (арезорбтивная) гидроцефалия.

Рассмотрим основные особенности заболеваний, приводящих к развитию когнитивной недостаточности, в том числе деменции.

Нейродегенеративные заболевания

Болезнь Альцгеймера (БА) – наиболее частое из дегенеративных заболеваний головного мозга, приводящее к развитию деменции. БА определяется как нейродегенеративное расстройство, в основе которого лежит повышенный синтез бета-амилоида, приводящий к образованию сенильных бляшек, и гиперфосфорилирование таупротейнов с последующим формированием нейрофибриллярных клубочков.

Фосфорилированный таупротейн выявляется в гиппокампе, теменной и лобной долях головного мозга, то есть в тех зонах, которые прежде всего поражаются при БА.

Кроме того, в патогенезе БА важную роль играет дефицит ацетилхолина, обусловленный утратой холинергических нейронов. Страдают и другие нейротрансмиттерные системы: норадренергическая и серотонинергическая.

Значение в патогенезе БА имеет активизация так называемых возбуждающих аминокислот.



Экспериментально установлено, что апоптоз может быть результатом повышенной активности глутаматергических систем головного мозга. Высокая концентрация глутамата и аспартата выявляется в гиппокампе, кортико-кортикальных и кортико-стриарных путях. В свою очередь гиперстимуляция глутаматных рецепторов может вызывать нейротоксический эффект.

Перечислим основные стадии БА и характерные для нее основные когнитивные и поведенческие нарушения, проявляющиеся в рамках каждой стадии [7].

- стадия I: субъективные и объективные нарушения памяти и других когнитивных функций отсутствуют;
- стадия II: очень легкие расстройства, проявляющиеся прежде всего субъективными жалобами на легкое снижение памяти: забывчивость на имена близких людей, на то, что пациент желал сделать в данный конкретный момент, куда положил те или иные предметы. При беседе и тестировании пациента нарушения памяти практически не выявляются. Данная стадия характеризуется независимостью и полной адаптацией к повседневной бытовой и профессиональной жизнедеятельности;
- стадия III: выявляются легкие расстройства в виде негрубой, но клинически очерченной симптоматики. Для верификации данной стадии необходимо наличие не менее двух из следующих симптомов:
 - ✓ невозможность найти путь при поездке в мало знакомые места;
 - ✓ коллеги пациента понимают наличие у него проблем когнитивного свойства;
 - ✓ трудности при подборе слов и забывчивость на имена очевидна для родственников пациента;
 - ✓ пациент не в состоянии запомнить только что прочитанную информацию;
 - ✓ пациент не запоминает имена людей, с которыми знакомится;

- ✓ невозможность вспомнить, где находится положенный пациентом тот или иной предмет;
- ✓ при нейропсихологическом тестировании наблюдается нарушение серийного счета.

Отмеченные выше нарушения отрицательно сказываются на профессиональной и бытовой деятельности пациента. Кроме того, на данной стадии проявляется отрицание пациентом имеющихся у него нарушений;

■ стадия IV: умеренные нарушения. Основные проявления:

- ✓ недостаточная осведомленность пациента о происходящих вокруг него событиях;
- ✓ нарушение памяти на некоторые события жизни;
- ✓ нарушение серийного счета;
- ✓ нарушение способности находить дорогу, осуществлять финансовые операции и т.д.

В то же время на данной стадии обычно не наблюдаются нарушения ориентации в собственной личности, узнавании близких людей и способности находить хорошо знакомую дорогу. Для пациента основным механизмом психологической защиты является отрицание дефекта и всяческое избегание проблемных и конфликтных ситуаций;

■ стадия V: умеренно тяжелые нарушения. Наблюдается потеря независимости и самостоятельности. Отмечается отсутствие возможности вспоминания важной жизненной информации (домашний адрес, номер телефона, имена членов семьи), дезориентация во времени и пространстве. В то же время основная информация о себе и окружающих сохранена, отсутствует необходимость в посторонней помощи при приеме пищи, посещении туалета. Однако не исключены трудности при одевании;

■ стадия VI: тяжелые нарушения. Проявляется неспособность пациента вспомнить имена близких людей, от которых он полностью зависит в повседневной жизни. Наблюдаются амнезия на большинство событий, дезориентация во времени, трудности счета от десяти до одного,

а в ряде случаев и от одного до десяти, бред и галлюцинации, разговоры с воображаемыми лицами или собственным отражением в зеркале, навязчивые состояния, тревожность, психомоторное возбуждение, агрессия. Кроме того, характерным симптомом данной стадии является когнитивная абулия, то есть отсутствие целенаправленной деятельности в результате утраты способности к ней. Большую часть времени пациенты нуждаются в посторонней помощи, хотя в ряде случаев сохраняется способность находить хорошо знакомую дорогу и узнавать знакомых людей;

■ стадия VII: очень тяжелые нарушения: отсутствие речи, возможности самостоятельного приема пищи, недержание мочи, утрата психомоторных навыков, в том числе навыка ходьбы.

Деменция с тельцами Леви (болезнь диффузных телец Леви) – нейродегенеративное заболевание, при котором патологический очаг нейродегенерации затрагивает практически все подкорковые структуры: черную субстанцию, голубое пятно, дорзальное ядро блуждающего нерва, базальное ядро Мейнерта, гипоталамус. Заболевание обычно дебютирует позже, чем БА, в большинстве случаев после 70 лет.

Клинически болезнь диффузных телец Леви характеризуется нарушением когнитивных функций вплоть до деменции, паркинсонизмом и психическими нарушениями, среди которых наиболее часто наблюдаются зрительные галлюцинации.

Международные диагностические критерии деменции с тельцами Леви следующие [8]:

1) обязательны прогрессирующие расстройства когнитивных функций, которые в конечном итоге приводят к социально-бытовой и профессиональной дизадаптации пациента. Нарушения памяти не обязательны на начальных стадиях заболевания, но выражены на стадии развернутой клинической кар-



- тины. Наличие лобно-подкорковых когнитивных нарушений (нарушение мышления, концентрации внимания, зрительно-пространственных функций, праксиса и гнозиса);
- 2) не менее двух признаков, необходимых для верификации диагноза «вероятная деменция с тельцами Леви», и один признак, необходимый для верификации диагноза «возможная деменция с тельцами Леви»:
 - ✓ флюктуация когнитивных и эмоционально-аффективных нарушений;
 - ✓ преходящие подробные детальные хорошо очерченные зрительные галлюцинации;
 - ✓ паркинсонизм, не связанный с предыдущим приемом нейролептиков;
 - 3) дополнительные критерии:
 - ✓ падения;
 - ✓ периодически повторяющиеся потери сознания;
 - ✓ иллюзии; галлюцинации других модальностей;
 - ✓ периферическая вегетативная недостаточность;
 - ✓ нарушение сна;
 - ✓ клинические или электрофизиологические изменения стадии быстрого сна (отсутствие фазы быстрого движения глаз);
 - ✓ повышенная чувствительность к нейролептикам;
 - 4) диагноз деменции с тельцами Леви маловероятен при наличии:
 - ✓ очаговой неврологической симптоматики, связанной с перенесенным инсультом, диагностированным на основании клинических, анамнестических и нейровизуализационных данных;
 - ✓ иной мозговой или соматической патологии, достаточной для объяснения клинических симптомов.
- Наиболее часто дифференциальный диагноз проводится между деменцией с тельцами Леви и БА и между деменцией с тельцами Леви и болезнью Паркинсона с деменцией.
- При деменции с тельцами Леви наблюдается замедление психической деятельности в сочетании

с ярко выраженным нарушением внимания, зрительно-пространственными расстройствами и истощаемостью психической деятельности. При БА преобладают модально-неспецифические гиппокампальные нарушения памяти. Деменцию с тельцами Леви отличает симметричный паркинсонизм с брадикинезией и постуральным тремором, в то время как при болезни Паркинсона с деменцией наблюдается преимущественно асимметричный паркинсонизм с выраженными в одинаковой степени ригидностью и брадикинезией и тремором покоя.

В то же время нередко двигательные нарушения у пациентов с деменцией с тельцами Леви и у пациентов с болезнью Паркинсона с деменцией не имеют принципиальных отличий. В данном случае диагноз верифицируется согласно времени развития деменции после появления признаков паркинсонизма. Так, появление признаков деменции в течение трех и менее лет после появления симптомов паркинсонизма свидетельствует в пользу деменции с тельцами Леви, появление симптомов деменции спустя три года и более после развития признаков паркинсонизма – в пользу болезни Паркинсона с деменцией.

Кортикобазальная дегенерация представляет собой нейродегенеративное заболевание, связанное с поражением лобно-теменной коры и черной субстанции, реже стриатума, вентролатерального таламуса, ядер среднего мозга, зубчатых ядер мозжечка, нижних олив. Для данного заболевания характерно постепенное и непрерывное прогрессирование.

В клинической картине преобладают симптомы поражения коры головного мозга и базальных ганглиев в любой комбинации. Ведущим клиническим проявлением считается паркинсонизм, симптомы которого при кортикобазальной дегенерации и болезни Паркинсона отличаются.

К отличительным признакам паркинсонизма при кортикобазальной дегенерации относятся:

- асимметричная симптоматика, нередко односторонняя;

- выраженность ригидности значительно преобладает над выраженностью брадикинезии и тремора;
 - отсутствие эффекта от препаратов леводопы, что подтверждается отсутствием клинического ответа на использование этих препаратов в максимальных или субмаксимальных дозах в течение не менее трех месяцев и отсутствием нарастания симптомов паркинсонизма при отмене препаратов леводопы.
- Кортикобазальную дегенерацию можно верифицировать при наличии по крайней мере трех из указанных критериев [9]:
- ✓ L-дофа-резистентный акинетико-ригидный синдром;
 - ✓ феномен «чужой конечности»;
 - ✓ апраксия или нарушение сложных видов глубокой чувствительности;
 - ✓ фокальная дистония в конечности;
 - ✓ миоклонии;
 - ✓ грубый постуральный или кинетический тремор.
- Характерный для кортикобазальной дегенерации феномен «чужой конечности» представляет собой сложный психосенсорный феномен, заключающийся в сочетании субъективных ощущений отчуждения конечности с объективной автономной непроизвольной двигательной активностью.
- Можно предложить достаточно простой тест для выявления данного феномена: при выключении зрительного контроля, например заведении рук за спину, пациент не может отличить свою руку от руки врача.
- Для движений «чужой» руки характерны:
- разнообразные движения: левитация, прикосновения к голове и другим частям тела, доставание из кармана каких-либо предметов и т.д.;
 - синкинетические движения: «чужая» рука повторяет действия здоровой руки;
 - движения «чужой» руки, противоречащие действиям другой руки (здоровая рука причесывает волосы, «чужая» рука в это же время взлохмачивает их);



- опасность движений и действий:
 - «чужая» рука может щипать, бить хозяина, рвать на нем одежду, пытаться задушить;
 - «чужая» рука способна нанести вред самой себе, хватаясь за оголенные провода, касаясь горячих предметов и т.д.

Выделяют три варианта «чужой» конечности:

- 1) лобный (поражение дополнительной моторной коры и медиальной части префронтальной коры доминантного полушария) проявляется в доминантной руке лобными знаками (хватательный рефлекс, феномен противодержания);
- 2) каллозальный (поражение передней и средней части мозолистого тела) проявляется в недоминантной руке. Для данного варианта характерен интермануальный конфликт, когда «чужая» рука вмешивается в движения здоровой руки;
- 3) задний, или сенсорный (поражение теменно-затылочной области и таламуса недоминантного полушария) характеризуется одновременным нарушением кинестетического и зрительного контроля за движением руки: конечность пытается уклониться от любого возможного контакта.

Сосудистые когнитивные расстройства

Нарушения мозгового кровообращения представляют вторую по частоте после болезни Альцгеймера причину деменции. Сосудистая деменция составляет от 10 до 30% в общей структуре деменций [10].

Необходимо отметить, что в большинстве случаев деменции фиксируются смешанные формы, когда наблюдается сочетание БА и сосудистой деменции, причем их комбинация – более сложное явление, чем банальная случайность, поскольку в данном случае имеет место общность факторов риска, патогенетических механизмов развития, клинических признаков, характерных как для БА, так и для сосудистой деменции.

Как известно, наличие факторов риска сосудистой деменции повышает риск развития БА. Так, бета-амилоид негативно влияет на мозговой кровоток, а ишемия головного мозга в свою очередь способствует расщеплению белков – предшественников амилоида и бета-амилоида. Кроме того, сосудистая дисфункция влияет на процесс переноса бета-амилоида через гематоэнцефалический барьер, снижая степень выведения бета-амилоида из тканей головного мозга. Холинергические механизмы также играют существенную роль в модуляции регионарного мозгового кровотока. В то же время холинергический дефицит наблюдается как при БА, так и при сосудистой деменции.

К основным факторам риска и патоморфологическим причинам сосудистых когнитивных расстройств относят хроническую ишемию головного мозга (ХИГМ), инсульт, артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), тромбоцитарные и другие нарушения крови, центральное абдоминально-висцеральное ожирение, пожилой возраст, низкую физическую активность и низкий уровень образования. Нередко указанные факторы оказывают взаимное влияние друг на друга, способствуя существенному повышению вероятности развития сосудистых когнитивных расстройств.

Выделяют легкие и умеренные сосудистые когнитивные расстройства, а также сосудистую деменцию.

Рассмотрим ряд особенностей возникновения, течения, профилактики и терапии некоторых из перечисленных выше факторов риска и патоморфологических причин сосудистых когнитивных расстройств.

Хроническая ишемия головного мозга

Особой формой патологии сосудов головного мозга, обусловленной прогрессирующей недостаточностью кровоснабжения тканей головного мозга, является ХИГМ, частота и распространенность которой

постоянно увеличиваются. В России число пациентов с ХИГМ составляет не менее 700 на 100 тыс. населения [11].

Прогрессирование ишемического поражения клеток головного мозга происходит в результате существенного уменьшения притока артериальной крови к тканям мозга, что в свою очередь обусловлено полной или частичной окклюзией или длительно существующим стенозом сосудов головного мозга. Как следствие – очаговое или диффузное поражение головного мозга. Выраженное нарушение микроциркуляции приводит к развитию множественных микроинфарктов, в то время как окклюзионные поражения крупных артерий способствуют формированию обширных инфарктов головного мозга [12].

Факторы риска развития сосудистых заболеваний головного мозга хорошо известны, но для клиницистов наиболее значимы патоморфологические причины таких заболеваний, в том числе ХИГМ. Основные из них – атеросклероз, АГ, извитость, травматическое расслоение и компрессия брахиоцефальных артерий, патология сердца, СД, васкулиты и коагулопатии, метаболический синдром, синдром обструктивного апноэ сна, аномалии развития сосудов большого круга кровообращения и артерий головного мозга, наследственные ангиопатии, патологические процессы венозной системы, артериальная гипотензия, амилоидоз, заболевания крови.

Перечисленные заболевания приводят к изменению мозгового кровотока с развитием гипоксии тканей мозга, нарушением питания и энергообеспечения нейронов, что способствует развитию внутриклеточных биохимических изменений и диффузного мультифокального поражения головного мозга.

В основе патогенетических механизмов развития ХИГМ лежат следующие процессы [13]: нарушение микроциркуляции, дефицит энергетических ресурсов, которые призваны обеспечивать нормальное



функционирование головного мозга, глутаматный эксайтотоксикоз, внутриклеточное накопление кальция, лактатацидоз, увеличение синтеза оксида азота и в конечном итоге развитие окислительного стресса, нарушение ликвороциркуляции и венозного оттока из полости черепа.

Артериальная гипертензия. Болезнь Бинсвангера

Артериальная гипертензия является одной из основных патоморфологических причин ХИГМ. Механизмы патологического влияния АГ на сосуды и ткани мозга заключаются в развитии патологии мелких артерий и артериол, что приводит к нарушению цереброваскулярной реактивности, а именно к уменьшению способности сосудов артериального русла к расширению при снижении артериального давления (АД) и возрастанию их способности к сужению при повышении АД.

Кроме того, АГ способствует развитию хронической гипоксии белого вещества, что вызывает распад миелина, расширение периваскулярных пространств и гидроцефалию, в конечном итоге приводя к болезни Бинсвангера – подкорковой атеросклеротической энцефалопатии. Безусловно, основной причиной болезни Бинсвангера является АГ (95–98% всех случаев данного заболевания), однако причинами развития данного заболевания могут быть амилоидная ангиопатия и CADASIL (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией).

Развитию болезни Бинсвангера способствуют резкие колебания АД, нарушения циркадного ритма АД (незначительное снижение или вовсе отсутствие снижения АД во сне и повышение АД непосредственно перед пробуждением).

Кроме того, в качестве фактора риска развития болезни Бинсвангера может рассматриваться наследственная предрасположенность, а именно тяжелая АГ, инсульты и когнитивные расстройства у родственников.

В основе патоморфологических нарушений при болезни Бинсвангера лежат определенные механизмы: сужение просвета мелких перфорирующих артерий перивентрикулярного белого вещества, значительное количество некротических очагов в тканях головного мозга, диффузный спонгиоз, распад миелина осевых цилиндров, диффузная пролиферация астроцитов, наличие лакунарных инфарктов в белом веществе и подкорковых узлах.

Клиническая картина развернутой стадии болезни Бинсвангера определяется тремя основными симптомокомплексами. Первый из них – расстройство когнитивных функций, то есть интеллектуально-мнестические нарушения, расстройство концентрации внимания, брадифрения. Данные нарушения по мере прогрессирования заболевания достигают степени деменции.

У пациентов с болезнью Бинсвангера также выявляется лобная диспраксия ходьбы, что прежде всего проявляется в своеобразном нарушении походки. На начальных стадиях заболевания наблюдается семенящая, шаркающая походка. В развернутой стадии нарушения ходьбы нарастают вплоть до полной обездвиженности (пациент не может ни ходить, ни стоять) в отсутствие парезов, экстрапиримидных нарушений и атаксии.

Наконец, третьим характерным симптомокомплексом развернутой стадии заболевания являются нарушения функции тазовых органов, что сначала проявляется учащением мочеиспускания и перидиетическим недержанием мочи, а впоследствии полной утратой возможности контролировать функцию тазовых органов.

Для пациентов с болезнью Бинсвангера характерны эмоционально-волевые и личностные нарушения: аспонтанность, эмоциональный дефицит, крайне резкое сужение круга интересов, ангедония.

Как уже отмечалось, недостаточное снижение или отсутствие снижения АД ночью может служить одним из факторов развития бо-

лезни Бинсвангера. Говоря об особенностях АД в ночное время, необходимо отметить, что в норме уровень АД во время сна ниже уровня АД в период бодрствования на 10–20%.

Согласно степени снижения АД во время сна всех людей можно подразделить на следующие группы:

- ✓ дипперы – лица с нормальным ночным снижением АД (на 10–20%);
- ✓ нон-дипперы – лица с недостаточным ночным снижением АД (менее чем на 10%);
- ✓ овердипперы – лица с чрезмерным ночным снижением АД (более чем на 20%);
- ✓ найтпикеры – лица, у которых ночной уровень АД превышает дневной.

Недостаточное снижение ночного АД рассматривается и как значимый независимый предиктор смертности. Так, риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в группе гипертоников – нон-дипперов составляет 6,27 (максимальный уровень), в то время как в группе гипертоников-дипперов – 1,92 [14].

Сахарный диабет

При СД значительно повышается риск развития ХИГМ и соответственно когнитивных расстройств. Патогенетическими причинами развития ХИГМ у пациентов с СД являются ускоренное развитие атеросклероза, снижение фибринолитической активности, увеличение способности тромбоцитов к агрегации и адгезии и соответственно повышенный риск развития тромбозов сосудов мозга, эндотелиальная дисфункция, нарушение ауторегуляции кровотока головного мозга и сосудисто-мозговой реактивности, нарушение синтеза простаглицлина. Выделяют так называемую диабетическую энцефалопатию [15], которая рассматривается как стойкая патология головного мозга, возникающая под воздействием острых и хронических диабетических обменных и сосудистых нарушений. В основе патогенетических механизмов диабетической энцефалопатии лежит поражение



мелких мозговых артерий, средних сосудов и магистральных артерий (сонных и позвоночных), что в конечном итоге приводит к гипоксии мозговой ткани.

На фоне гипергликемии повышается синтез конечных продуктов гликирования, активация протеинкиназы С, стимуляция полиолового пути, возрастают уровень свободных радикалов, экспрессия цитокинов и степень сосудистого воспаления, активация тромбоцитов и макрофагов. Это обуславливает развитие и прогрессирование диабетических сосудистых осложнений.

Облигатным признаком диабетической энцефалопатии является нарушение высших мозговых функций, которые включают в себя нарушения речи, праксиса и гнозиса, расстройства пространственных функций, зрительной и слуховой памяти, а также нарушения межполушарных взаимоотношений.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о причинно-следственной связи между СД и когнитивными расстройствами.

Наличие СД 2-го типа увеличивает риск развития когнитивных нарушений и деменции на 40%, причем их проявления манифестируют в более молодом возрасте по сравнению с общей популяцией [16]. При этом наблюдаются нарушения в отдельных сферах когнитивной деятельности, а также снижение общей оценки когнитивных функций.

О роли гипергликемии в развитии когнитивных нарушений свидетельствуют исследования, продемонстрировавшие связь между высоким уровнем гликемии и гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}) и нарушениями высших мозговых функций при СД как 1-го, так и 2-го типа [17].

Резкий подъем уровня глюкозы у пациентов с СД 2-го типа способствует нарушению концентрации внимания и других нейродинамических функций.

Влияние хронической гипергликемии на развитие когнитивной дисфункции может быть связано

с образованием конечных продуктов гликирования, активацией полиолового и гексозного метаболических путей, протеинкиназы С, а также воспалительных процессов в тканях головного мозга, что подтверждается стимуляцией синтеза провоспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли альфа [18]. Вместе с тем гипогликемия также может способствовать развитию когнитивных расстройств, поскольку приводит к нейрогликопении и соответственно нарушениям функций головного мозга, развитию ишемии и нейрональному некрозу, особенно в наиболее уязвимых зонах головного мозга – коре и гиппокампе.

Кроме того, гипогликемия способствует активации свертывающей системы крови вследствие повышения агрегации тромбоцитов и концентрации фибриногена.

Гипогликемия признается одним из важнейших факторов, способствующих снижению концентрации внимания и скорости психомоторных процессов.

Наличие эпизодов тяжелой гипогликемии, требующих обращения за неотложной помощью и госпитализации, существенно повышает риск развития деменции. Так, абсолютный риск развития деменции после подобного тяжелого эпизода гипогликемии возрастает на 2,4% в год [19].

Особую значимость у пациентов с СД приобретает проблема влияния инсулина на когнитивные функции. Вопросы влияния инсулина на мозговые структуры с течением времени претерпели ряд изменений. Ранее считалось, что головной мозг не подвержен влиянию инсулина и абсолютно к нему не чувствителен из-за неспособности инсулина проникать через гематоэнцефалический барьер. Однако в конце 1960-х гг. было показано повышение уровня инсулина в ликворе собак при его внутривенном введении. Это позволило говорить о потенциальной способности инсулина проникать через гематоэнцефалический барьер посредством высоко специализированной транспортной

системы [20]. Прохождение инсулина через гематоэнцефалический барьер подтверждает тот факт, что концентрация гормона в ликворе возрастает после приема пищи и при периферической инфузии инсулина [21].

Как известно, транспортная система инсулина в различных структурах головного мозга человека значительно отличается, чем объясняется неодинаковая степень выраженности проникновения инсулина в разные области головного мозга. Так, наиболее высокая концентрация инсулина наблюдается в гипоталамусе, продолговатом мозге, варолиевом мосту, низкая – в затылочной доле и таламусе.

Транспортная система инсулина в тканях головного мозга непостоянна и существенно изменяется в зависимости от условий, в частности при голодании, обильном приеме пищи, ожирении, процессах старения организма, СД 2-го типа, БА.

Кроме того, ранее отрицалась возможность синтеза инсулина в структурах головного мозга. В настоящее время это утверждение подвергается сомнению. Ряд исследователей сходятся во мнении, что синтез инсулина происходит и в тканях головного мозга. Данное суждение основано на обнаружении мРНК для инсулина в гипоталамусе, гиппокампе и культурах нейронов [20].

Как известно, инсулин играет важную роль в обеспечении жизнедеятельности нейронов и жизнедеятельности всего головного мозга, поскольку задействован в реализации механизмов адаптивной нейропластичности, основанной прежде всего на формировании адекватных межнейронных взаимодействий. Безусловно, нарушения обменных процессов инсулина и системы передачи сигналов инсулина в центральной нервной системе могут способствовать развитию различных заболеваний головного мозга, следствием чего в большинстве случаев становятся когнитивные расстройства. Результаты многочисленных исследований послед-



них двух десятилетий убедительно продемонстрировали связь между нарушением передачи сигналов инсулина в структурах головного мозга и развитием нейродегенеративных заболеваний [22, 23].

С одной стороны, инсулинотерапия снижает токсический эффект хронической гипергликемии, что, несомненно, положительно влияет на ткани головного мозга. Так, на фоне экстренного введения инсулина улучшаются когнитивные функции вследствие, как полагают исследователи, прямого действия на специфические инсулиновые рецепторы, расположенные на нейронах и астроцитах коры головного мозга, а также в лимбических структурах [24]. Инсулин и инсулиновые рецепторы играют важную роль в синаптической передаче и могут быть связаны с такими важнейшими функциями головного мозга, как пищевое поведение, обучение и память. С другой стороны, инсулинотерапия приводит к гиперинсулинемии. Инсулин негативно воздействует на мозговую ткань в связи с нарастающими изменениями в синаптических структурах и клеточных мембранах. Гиперинсулинемия может вызывать когнитивные расстройства. Нарушения в системе обмена инсулина негативно отражаются на когнитивных функциях вплоть до развития БА. Вступая в конкурентные взаимоотношения с бета-амилоидом, инсулин может приводить к повышению его уровня в тканях головного мозга. Гликирование бета-амилоида повышает его способность к агрегации. Соудистые осложнения СД приводят к ишемии мозговой ткани.

Взаимодействие между нарушенным метаболизмом глюкозы в структурах головного мозга, окислительным стрессом и накоплением конечных продуктов гликирования имеет существенное значение в образовании порочно-патогенетического круга, способствующего прогрессированию когнитивной недостаточности.

Исходя из сказанного, становится понятно, что инсулин играет важную роль в патогенезе диабе-

тической энцефалопатии с сопутствующими когнитивными нарушениями.

Еще одним фактором, играющим существенную роль в развитии когнитивной недостаточности на фоне СД, является генетическая детерминированность: у больных СД – носителей аллеля $\epsilon 4$ гена аполипопротеина Е риск развития деменции при БА и смешанной деменции возрастает в 4,6 и 3,9 раза соответственно [25].

Таким образом, пациенты с СД составляют группу высокого риска развития когнитивных расстройств и деменции.

Инсульт

Когнитивные нарушения являются извечными спутниками инсульта и способствуют повышению уровня инвалидизации, препятствуя проведению адекватной реабилитации пациентов, активизации их социальной и бытовой роли в жизни, чем, безусловно, ухудшают качество жизни как самих больных, так и их родственников [26].

Инсульт и деменция тесно взаимосвязаны: эти нозологические формы имеют сходные факторы риска и взаимно повышают риск развития друг друга. Распространенность деменции среди лиц, перенесших инсульт, сопоставима с таковой среди лиц более старшего возраста (разница – десять лет) без инсульта [27].

Распространенность когнитивных нарушений у больных, перенесших инсульт, достигает 68%, распространенность деменции у пациентов после инсульта составляет 26% [28].

К когнитивным расстройствам и деменции на фоне инсульта может приводить острое нарушение мозгового кровообращения в виде:

- ✓ массивных внутримозговых кровоизлияний и обширных инфарктов головного мозга;
- ✓ множественных инфарктов головного мозга;
- ✓ единичных относительно небольшого размера инфарктов головного мозга в функционально значимых зонах: переднемеди-

альных отделах зрительного бугра и близрасположенных к нему областях, лобных долях, теменно-височно-затылочной области головного мозга, медиобазальных отделах височной доли, бледном шаре.

Когнитивные расстройства после инсульта тесно связаны с факторами, характеризующими очаг и течение инсульта (размер очага, наличие множественного поражения, а также повторные инсульты), что указывает на возможную роль оптимальной медицинской помощи пациентам с инсультом в снижении распространенности когнитивных расстройств и деменции.

Таким образом, многообразие этиопатогенетических механизмов развития когнитивных нарушений необходимо учитывать при проведении профилактики и терапии у данной категории пациентов.

Лекарственные средства для лечения пациентов с когнитивной недостаточностью

Среди препаратов, назначаемых пациентам с когнитивной недостаточностью, следует выделить ингибиторы холинэстеразы и глутаматергические препараты.

В последние годы мировое сообщество ведет активный поиск новых лекарственных средств, потенциально эффективных при когнитивных расстройствах.

Так, летом 2020 г. появились сообщения о синтезе препарата, способного уменьшать количество амилоидных накоплений в тканях головного мозга. Кроме того, в стадии разработки находится препарат, потенциально способный ингибировать образование бляшек бета-амилоида и скопления тау-белка.

Ведется также разработка препаратов, которые могут оказывать необходимое влияние на те гены хромосом X и Y, которые негативно или позитивно воздействуют на головной мозг и отвечают за когнитивные функции его структуры.

Особое место в комплексной терапии пациентов с нарушением когнитивных функций занимают



Нейротрофины, содержащиеся в препарате Целлекс

Нейротрофин	Мишень воздействия	Оказываемый эффект
IGF-1, 2 (инсулиноподобный фактор роста)	Нейробласты, альфа-мотонейроны, чувствительные нейроны коры, глиальные клетки, симпатические нейроны	Ускорение дифференцировки элементов глии (астроциты, олигодендроциты, эпендимные клетки, микроглиальные клетки) и гранулярных нейронов
GGF (нейрегулин)	Нейробласты	Ускорение миграции прогениторных клеток в нейропаренхиму, ускорение дифференцировки
CDF (церебральный дифференцировочный фактор)	Центральные и периферические мотонейроны, глиальные клетки, нейроны коры головного мозга	Ускорение дифференцировки
CDNF (церебральный дофаминовый нейротрофический фактор)	Дофаминергические нейроны среднего мозга (полосатое тело, гиппокамп, гипоталамус)	Ингибирование внутриклеточного окислительного стресса, обеспечение выживания нейронов в условиях воспаления
GDNF (глиальный нейротрофический фактор)	Нейробласты, нейроны коры головного мозга, глиальные клетки	Ключевая роль в нейрогенезе (стимуляция нейробластов, дифференцировки и синаптогенеза). Подавление апоптоза и окислительного стресса
PDGF (тромбоцитарный фактор роста)	Нейробласты, нейроны коры головного мозга, глиальные клетки, эпителиоциты, эндотелий сосудов	Образование и дифференциация новых нейронов. Участие в регуляции процессов острого воспаления. Стимуляция ангиогенеза
TGF-бета (трансформирующий фактор роста бета)	Нейроны коры головного мозга, эндотелий сосудов	Фактор обратной регуляции иммунного ответа и воспалительной реакции. Стимуляция ангиогенеза
NGF (nerve growth factor)	Холинергические нейроны переднего мозга, большинство нейронов симпатической нервной системы	Влияние на рост аксонов и образование синаптических связей
BDNF (brain derived neurotrophic factor)	Дофаминергические нейроны черной субстанции, мотонейроны, нейроны реснитчатого ганглия, ГАМКергические нейроны переднего, промежуточного мозга и стриатума, нейроны гиппокампа, некоторые сенсорные нейроны периферической нервной системы, холинергические нейроны переднего мозга	Блокада апоптоза. Поддержание роста и выживаемости нейронов. Потенцирование нейропластичности
NT-3 (neurotrophin 3)	Дофаминергические и ГАМКергические нейроны среднего мозга, нейроны гиппокампа, мотонейроны спинного мозга, сенсорные нейроны	Обеспечение роста и дифференцировки новых нейронов и синапсов
NT-4 (neurotrophin 4)	Сенсорные нейроны, мотонейроны, нейроны реснитчатого ганглия	Обеспечение выживания и дифференцировки нейронов различных популяций
NT-4/5 (neurotrophin 4/5)	Сенсорные нейроны, мотонейроны, нейроны реснитчатого ганглия	Обеспечение выживания и дифференцировки нейронов различных популяций. Ускорение образования дендритов
NT-6 (neurotrophin 6)	Холинергические нейроны переднего мозга и нейроны симпатической нервной системы	Обеспечение роста и выживаемости аксонов
CNTF (цилиарный нейротрофический фактор)	Астроциты	Синтез нейротрансмиттеров. Обеспечение выживаемости нейронов в условиях воспаления

нейроцитопротекторы. Но, как показывают результаты исследований и клиническая практика, не все нейроцитопротекторы демонстрируют выраженную и ожидаемую эффективность. Поэтому в целях нормализации когнитивных функций следует использовать нейроцитопротекторы, отвечающие определенным требованиям. Речь, в частности, идет о способности препарата к восстановлению нейрональных мембран, клеточной саморегуляции, межклеточных взаимоотношений. Одним из основных требований, предъявляемых к нейроцитопротекторам, эффективным при когнитивной недостаточности, а также предупреждающим ее развитие, считается способность обеспечивать существенное повышение концентрации нейротрофических факторов роста, прежде всего BDNF (brain derived neurotrophic factor). Снижение экспрессии последнего наблюдается при многочисленных сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях: ХИГМ, сосудистых когнитивных расстройствах, болезнях Альцгеймера, Пика, Паркинсона и др.

Основными мишенями действия BDNF служат дофаминергические нейроны черной субстанции, мотонейроны, нейроны реснитчатого ганглия, ГАМКергические нейроны переднего, промежуточного мозга и стриатума, нейроны гиппокампа, холинергические нейроны переднего мозга, сенсорные нейроны периферической нервной системы.

Основные механизмы действия BDNF заключаются в ингибировании апоптоза, поддержании роста и выживаемости нейронов, потенцировании процессов нейропластичности.

Кроме того, достаточно важным условием эффективного применения нейроцитопротектора считается активация синтеза и других нейротрофинов. Основные нейротрофины, а также их эффекты и точки приложения представлены в таблице.

Одним из препаратов, который в полной мере отвечает перечис-



сленным требованиям, является Целлекс. В его состав входит ряд сигнальных белков и пептидов – факторы роста и дифференцировки нервных клеток, а также сигнальные молекулы клеточных ядер, цитоплазмы и межклеточного матрикса с молекулярной массой от 10 до 250 кДа. Препарат обеспечивает существенное повышение концентрации практически всех нейротрофических факторов роста, высокая концентрация которых в тканях головного мозга необходима для эффективной профилактики и терапии когнитивной дисфункции (таблица). Основные клинические эффекты Целлекса связаны с существенным уменьшением или полным устранением последствий перенесенного повреждения мозгового вещества, обусловленного, в частности, ишемией, посредством нормализации кровоснабжения, синтеза белков, восстановления баланса нейротрансмиттеров и нейромедиаторов, а также активации процессов нейрорегенерации и нейрорепарации. Целлекс оказывает прямое нейрорепаративное действие, что объясняется эффектом, оказываемым входящими в его состав тканеспецифическими сигнальными белками

и полипептидами – факторами роста и дифференцировки нервных клеток и сосудов. При этом тканеспецифическое и системное репаративное действие препарата способствует восстановлению регенеративного и репаративного потенциала клеток головного мозга [29].

Кроме того, препарат активирует вторичную нейропротекцию за счет восстановления сигналов аутофагии, улучшения тканевой иммунорегуляции с торможением иммуногенной цитотоксичности макрофагов.

В экспериментальных условиях показано, что нейропротективное действие Целлекса связано с наличием в его составе сигнальных молекул. Вследствие конкурентного ингибирования сигналов к апоптозу сохраняются нейроны в зоне пенумбры, тормозится местная воспалительная реакция, уменьшается отек, восстанавливается локальный кровоток ишемизированной зоны с ее реперфузией, превосходящей уровень, наблюдаемый до ишемии [30, 31].

Нейротрофические свойства Целлекса также связаны с его активирующим влиянием на процессы нейропластичности, активацией

процессов синаптогенеза сохраненных нейронов, что важно для проведения эффективной реабилитации.

В целях повышения эффективности Целлекса целесообразно его курсовое и повторяющееся (два-три раза в год) применение: два терапевтических курса по десять инъекций (по 1,0 мл один раз в сутки, подкожно). Перерыв между курсами – один месяц.

Заключение

Для успешного решения такой актуальной медико-социальной проблемы, как когнитивные нарушения и деменция, крайне важна своевременная диагностика на начальных стадиях развития когнитивной дисфункции, а также терапия и профилактика ее дальнейшего прогрессирования.

Комплексная терапия и профилактика когнитивных нарушений предполагает адекватное применение лекарственных средств, в том числе нейроцитопротекторов. Одним из препаратов, которые можно рекомендовать к широкому использованию в клинической практике при терапии и профилактике когнитивных нарушений, признан Целлекс. *

Литература

1. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я., Чугунов А.В. Ведение больных с когнитивными нарушениями // Нервные болезни. 2015. № 4. С. 18–22.
2. Diagnostic and statistical manual of mental diseases (DSM-V). London: American Psychiatric Association, 2013.
3. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврологический журнал. 2006. Т. 11. Приложение 1. С. 4–12.
4. Portet F., Ousset P.J., Visser P.J. et al. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2006. Vol. 77. № 6. P. 714–718.
5. Jessen F., Amariglio R.E., van Boxtel M. et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease // Alzheimer's Dement. 2014. Vol. 10. № 6. P. 844–852.
6. Захаров В.В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 1. С. 22–30.
7. Reisberg B., Ferris S.H., de Leon M.J., Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia // Am. J. Psychiatry. 1982. Vol. 139. № 9. P. 1136–1139.
8. McKeith I.G., Galasko D., Iosaka K., Perry E.K. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies // Neurology. 1996. Vol. 47. № 5. P. 1113–1123.
9. Ling H., O'Sullivan S.S., Holton J.L. et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation // Brain. 2010. Vol. 133. Pt. 7. P. 2045–2057.
10. Boller F., Lopez O.L., Moosy J. Diagnosis of dementia: clinicopathologic correlations // Neurology. 1989. Vol. 39. № 1. P. 76–79.
11. Суслина З.А., Румянцева С.А. Нейрометаболическая терапия хронической ишемии мозга. Методическое пособие. М.: ВУНМИЦ МЗ РФ, 2005.



12. Ковальчук В.В., Баранцевич Е.П. Хроническая ишемия головного мозга. Современные представления об этиопатогенезе, диагностике и терапии // Эффективная фармакотерапия. 2017. № 19. С. 26–32.
13. Федин А.И. Избранные лекции по амбулаторной неврологии. М.: АСТ 345, 2014.
14. Jonas M., Garfinkel D., Zisapel N. et al. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients // Blood Press. 2003. Vol. 12. № 1. P. 19–24.
15. De Jong R.N. The nervous system complications in diabetes mellitus with special reference to cerebrovascular changes // J. Nerv. Ment. Dis. 1950. Vol. 111. P. 181–206.
16. Мохорт Т.В., Мохорт Е.Г. Когнитивные нарушения и сахарный диабет: возможности предупреждения и лечения // Медицинские новости. 2014. № 12. С. 6–10.
17. Cox D.J., Kovatchev B.P., Gonder-Frederick L.A. et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. № 1. P. 71–77.
18. Biessels G.J., Staekenborg S., Brunner E. et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review // Lancet Neurol. 2006. Vol. 5. № 1. P. 64–74.
19. Whitmer R.A., Karter A.J., Yaffe K. et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus // JAMA. 2009. Vol. 301. № 15. P. 1565–1572.
20. Tumminia A., Vinciguerra F., Parisi M., Frittitta L. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: role of insulin signalling and therapeutic implications // Int. J. Mol. Sci. 2018. Vol. 19. № 11. P. 3306.
21. Woods S.C., Seeley R.J., Baskin D.G., Schwartz M.W. Insulin and the blood-brain barrier // Curr. Pharm. Des. 2003. Vol. 9. № 10. P. 795–800.
22. Kleinridders A., Ferris H.A., Cai W., Kahn C.R. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function // Diabetes. 2014. Vol. 63. № 7. P. 2232–2243.
23. Biessels G.J., Strachan M.W., Visseren F.L. et al. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions // Lancet Diabetes Endocrinol. 2014. Vol. 2. № 3. P. 246–255.
24. Strachan M.W., Reynolds R.M., Frier B.M. et al. The relationship between type 2 diabetes and dementia // Br. Med. Bul. 2008. Vol. 88. № 1. P. 131–146.
25. Kalaria R.N. Neurodegenerative disease: diabetes, microvascular pathology and Alzheimer disease // Nat. Rev. Neurol. 2009. Vol. 5. № 6. P. 305–306.
26. Ковальчук В.В. Коррекция когнитивных и психоэмоциональных расстройств у пациентов, перенесших инсульт // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. № 10. С. 81–86.
27. De Ronchi D., Palmar K., Pioggiosi P. et al. The combined effect of age, education, end stroke on dementia and cognitive impairment no dementia in the elderly // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2007. Vol. 24. № 4. P. 266–273.
28. Дамулин И.В. Постинсультная деменция. Некоторые диагностические и терапевтические аспекты // Психиатрия и психофармакотерапия. 2005. № 1. С. 28–32.
29. Романова Г.А., Шакова Ф.М., Барсков И.В. и др. Функциональные и морфологические повреждения при фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга крыс; коррекция с помощью препарата Целлекс // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. № 5. С. 34–39.
30. Сборник отчетов «Доклинические исследования субстанции и препарата Целлекс 2007–2008 гг.» ЗАО «Фарм-Синтез». М., 2009.
31. Романова Г.А., Шакова Ф.М., Барсков И.В. и др. Влияние Целлекса на функциональные и морфологические изменения при экспериментальной фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. № 9-2. С. 52–56.

Cognitive Dysfunction. A Modern View on Etiology, Pathogenesis, Diagnostics and Therapy

V.V. Kovalchuk, PhD, Prof.

City Hospital № 38 named after N.A. Semashko, Saint Petersburg

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

Article is devoted to cognitive dysfunction and contains the detailed description of different aspects and features cognitive dysfunction's etiology and pathogenesis. Also diagnostic and clinical features of neurodegenerative and vascular diseases which are the reasons of cognitive dysfunction are presented. Questions of therapy of this category of patients with the address of special attention to the adequate and differentiated choice of neurocytoprotective therapy are taken up. Features of activity of Cellex which demonstrates essential efficiency are presented.

Key words: cognitive disorders, dementia, Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, corticobasal degeneration, Binswanger's disease, diabetes, stroke, Cellex

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp

(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

5105
статей

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.



Актуальность фармакологической поддержки и реабилитации больных трудоспособного возраста с рассеянным склерозом

В.Г. Помников, д.м.н., проф., Г.А. Делокян, А.Г. Сенькина, Н.Л. Абазиева, д.м.н.

Адрес для переписки: Виктор Григорьевич Помников, v.pomnikov@yandex.ru

Для цитирования: Помников В.Г., Делокян Г.А., Сенькина А.Г., Абазиева Н.Л. Актуальность фармакологической поддержки и реабилитации больных трудоспособного возраста с рассеянным склерозом // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 31. С. 54–58. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-31-54-58

Актуальность изучения особенностей течения рассеянного склероза у лиц трудоспособного возраста очевидна. По мнению многих исследователей, применение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (а таких препаратов на фармацевтическом рынке появляется все больше), будет способствовать уменьшению выраженности инвалидизирующих проявлений при определенных формах этого тяжелого заболевания. Для предотвращения прогрессирования нарушений функций нервной системы используется также широкий спектр симптоматических препаратов и восстановительных процедур. В группе из 126 пациентов молодого возраста с рассеянным склерозом продемонстрированы современные возможности диагностики и лечения с прогнозированием потенциальных социальных последствий. Группу сравнения составили 150 аналогичных больных, получавших лечение несколькими годами ранее. Показано, что использование только медицинского раздела в реабилитации данной многочисленной группы пациентов не всегда помогает закрепить полученный лечебный эффект на длительное время. Только тесное межведомственное взаимодействие медицинских организаций, медико-социальной экспертизы и социальных институтов способно реально улучшить показатели реабилитации.

Ключевые слова: *рассеянный склероз, трудоспособный возраст, магнитно-резонансная томография, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, лечение, состояние жизнедеятельности, комплексные подходы к реабилитации*

Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее аутоиммунно-воспалительное заболевание, характеризующееся образованием множественных очагов поражения преимущественно в белом веществе центральной нервной системы и прогрессированием очаговой и диффузной атрофии мозга [1, 2].

В развернутой стадии заболевания клиническая симптоматика полиморфна и в зависимости от вариантов течения приобретает стойкий и выраженный характер, что приводит к выраженному нарушению функций нервной системы и ограничениям жизнедеятельности. В связи с этим возникает необходимость в социальной защите и признании больных инвалидами тяжелых групп [3, 4]. РС – наиболее частая причина тяжелой инвалидности у неврологических больных молодого возраста. В большинстве случаев (70%) начало заболевания приходится на возраст 20–40 лет. Инвалидность вследствие РС в 30% случаев насту-



пает в течение первых двух лет от начала заболевания [4]. Время установления адекватного диагноза имеет решающее значение для отдаления сроков утяжеления состояния жизнедеятельности больного РС. В настоящее время ведущим методом, подтверждающим диагноз РС, является магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Этот метод позволяет не только оценить наличие и характерное топографическое распределение предполагаемых и немых очагов демиелинизации, но и судить об их эволюции [2, 5].

Цель работы – улучшить модель реабилитации больных трудоспособного возраста с РС на основании выявления особенностей жизнедеятельности на фоне проводимого лечения и реабилитации в 2010–2015 и 2016–2018 гг.

Материал и методы

Для уточнения клинко-функциональных и нейровизуализационных особенностей РС проведено комплексное клинко-инструментальное обследование двух групп больных РС трудоспособного возраста. Проанализированы 150 клинко-экспертных наблюдений больных, средний возраст ко-

торых составил $35 \pm 7,5$ года. В соответствии с расширенной шкалой оценки степени инвалидизации при РС (Expanded Disability Status Scale, EDSS) пациентов разделили на две группы. Первую группу составили 79 больных РС легкой степени, вторую – 71 пациент с умеренной степенью РС. Мы специально не включали в исследование тяжелых больных как данной группы, так и из тех, кто получал лечение стационарно, с учетом задач исследования.

У пациентов (условно) первой (экспертной) группы степень инвалидизации по EDSS составляла $2,3 \pm 0,2$ балла (легкая), у пациентов второй – $3,2 \pm 0,2$ балла (умеренная). Степень выраженности неврологических нарушений оценивали по функциональной шкале (Functional System Scale, FS), а также модифицированной шкале Рэнкин (Modified Rankin Scale, mRS). Всем больным этой группы была проведена МРТ головного мозга в режимах T1, T2 с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла и в ряде случаев – спинного мозга. Было обследовано также (при наличии информированного согласия) с проведением МРТ головного мозга 20 человек (десять женщин и десять мужчин) в возрасте от 32 до 47 лет

без заболеваний центральной нервной системы и органической симптоматики.

В таблице 1 выборочно представлены данные пациентов экспертной группы.

В группу больных, обследованных в условиях стационара в 2016–2018 гг., с учетом включения/выключения вошли с их согласия 126 пациентов с достоверно подтвержденным РС трудоспособного возраста (от 20 до 46 лет (33 ± 12)). Среди них преобладали женщины – 95 (75,4%). Больные находились в определенном возрастном диапазоне, но это соответствовало поставленной цели и задачам исследования.

Границы EDSS в данной группе были на уровне $2,7 \pm 0,3$. Всем пациентам проводилась МРТ головного мозга в режимах T1, T2 и FLAIR с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла. В стационаре формы РС распределились в зависимости от течения. Рецидивирующий РС имел место у 118 (93,65%) пациентов, вторично прогрессирующий – у восьми (6,35%).

Результаты и их обсуждение

Для сопоставления клинко-экспертных проявлений с результатами анализа МРТ 150 больных были разделены

Таблица 1. Выборочные показатели пациентов экспертной группы с РС и III и II группой инвалидности

Всего инвалидов с РС, абс.	Возраст, лет M ± m	Показатели по EDSS		Группа инвалидности, абс. (%)		Время от установленного диагноза РС до инвалидности, мес. M ± m	Время от начала заболевания до впервые проведенной МРТ, мес. M ± m
		Легкая степень (n = 79)	Средняя степень (n = 71)	III	II		
150	$35 \pm 7,5$	$2,3 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,2$	60 (40)	90 (60)	33 ± 16	30 ± 15

Таблица 2. Сопоставление клинко-экспертных проявлений у экспертных больных с РС с результатами анализа МРТ

Всего инвалидов, абс.	Группа инвалидности	Показатели EDSS	Показатели mRS	Выявленные изменения, по данным МРТ (количество очагов демиелинизации)
150				
90	II	$2,9 \pm 0,3$	3	Множественные >5
60	III	$2,2 \pm 0,2$	2	Одиночные – до 5



на группы в соответствии со степенью инвалидизации по EDSS и mRS. В таблице 2 представлены некоторые данные пациентов этой группы.

Освидетельствование в бюро медико-социальной экспертизы (МСЭ) проводилось с учетом основополагающих документов Государственной службы МСЭ на период освидетельствования. Не было никаких оснований сомневаться в правильности принятия экспертных решений [6]. Тем более что многие акты освидетельствования, особенно лиц трудоспособного возраста, в порядке контроля изучаются и в вышестоящих организациях. Мы анализировали показатели шкал и данные МРТ с учетом групп инвалидности. Данные mRS и МРТ головного мозга (по количеству выявленных очагов) четко коррелировали с тяжестью инвалидности. На EDSS сказанное с большей долей вероятности не распространяется. Мы неоднократно в публикациях отмечали определенную «порочность» данных EDSS как инвалидирующего показателя именно для отечественной системы здравоохранения и МСЭ [3]. Если в системе здравоохранения еще возможно применение данного положения, преимущественно в амбулаторной практике и с определенными оговорками, то переносить термин «инвалидизация» из EDSS в систему социальной защиты наших граждан некорректно. Количество очагов (на период обследования, согласно форме 088У), выявленных с помощью МРТ даже в относительно далеком периоде, коррелировало с установленной тяжестью инвалидности лиц трудоспособного возраста. На тот период (с учетом данных формы 088У) нам не удалось на основании данных МРТ более точно разделить количество выявляемых очагов.

Что касается лечения больных указанной группы, рекомендованные протоколы [7–10], учтивавшие экономические воз-

можности российских регионов в 2010 г., в основном соблюдались. Правда, определенные сложности (с учетом достаточного количества рекомендованных препаратов) встречались. Следует также иметь в виду, что до 2010 г. во многих регионах пациентов с РС снабжали препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), за счет федерального и регионального бюджетов при условии, что больные имеют группу инвалидности, установленную в учреждениях МСЭ России. Как следствие, очень часто пациентов, особенно молодого трудоспособного возраста с начальными проявлениями РС, направляли в бюро МСЭ для освидетельствования без достаточных клинико-экспертных оснований. Когда в ряде регионов сочли возможным снабжать пациентов с достоверно установленным РС ПИТРС из территориального бюджета, количество необоснованных направлений на МСЭ значительно сократилось. Санкт-Петербург один из первых в России принял такую программу. В Санкт-Петербурге при наличии заключения специалистов городского центра РС о необходимости назначения соответствующих препаратов из группы ПИТРС больные получают их за счет территориального бюджета. В результате существенно уменьшается количество необоснованных направлений на МСЭ лиц молодого возраста с незначительными и легкими функциональными проявлениями на фоне установленного диагноза РС.

Пациентам назначали глюкокортикостероиды, при необходимости проводили пульс-терапию. В ряде случаев рекомендованные ПИТРС (интерфероны для подкожного и внутримышечного введения, глатирамера ацетат) применялись в стационарных условиях с рекомендациями амбулаторного приема у больных преимущественно с рециди-

вирующим РС. По показаниям широко использовалась и симптоматическая терапия [8–10].

Мы проанализировали период времени, когда больные с достоверным РС были впервые признаны инвалидами, а также утяжеление состояния жизнедеятельности (установление (впервые) после III группы инвалидности II группы). 150 пациентов-инвалидов экспертной группы через 3,5 года при направлении в бюро МСЭ из медицинских учреждений были освидетельствованы (табл. 1). 102 из них были впервые признаны инвалидами III группы, 48 – инвалидами II группы. Относительно незначительный процент впервые признанных инвалидами II группы связан в определенной степени с выборкой больных для исследования. Из впервые признанных инвалидами III группы 42 человека в течение 24 ± 11 месяцев при очередном переосвидетельствовании были признаны инвалидами II группы, то есть состояние их жизнедеятельности значительно ухудшилось.

Длительность РС варьировалась в данной группе от трех до 19 лет. При этом у 72% пациентов длительность заболевания не превышала десяти лет, у остальных составила преимущественно от 11 до 13 лет. Данные показатели необходимо интерпретировать с учетом возраста больных РС до 46 лет.

Длительность заболевания у пациентов с вторично прогрессирующим РС превышала таковую у пациентов с ремиттирующим течением РС ($p < 0,01$) из группы 126 больных, обследованных стационарно.

Возраст дебюта РС у больных, обследованных в стационарах, составил от 17 до 38 лет. Подавляющее большинство пациентов имели типичный возраст начала болезни, что также частично можно объяснить существующей выборкой больных.

Длительность первой ремиссии РС варьировалась от шести до 35 месяцев. По динамике первой



ремиссии пациенты с ремиттирующим течением и вторично прогрессирующим РС существенно не отличались.

Как известно, клиническая картина РС отличается значительным полиморфизмом, нестойкостью и вариабельностью симптомов на протяжении недели, месяца и даже суток, что обусловлено возникновением обратимого блока проведения нервных импульсов по частично демиелинизированным волокнам белого вещества мозга в результате естественных, обусловленных биоритмами, суточных колебаний температуры тела, а также влиянием факторов окружающей среды [1–4]. В связи с этим положителен тест «горячей ванны»: во время приема горячей ванны наблюдается обычно субъективное и объективное ухудшение состояния больного [5, 11]. Из-за температурных феноменов, а также наличия клинических диссоциаций РС часто называют органическим хамелеоном [12, 13].

Значительного отличия по клиническим проявлениям в двух группах не зарегистрировано.

Пациенты, находившиеся на лечении в стационарных условиях, обязательно обследовались нами по многим параметрам на этапе окончания стационарного лечения, как правило при получении положительной реакции на терапию с целью прогнозирования возможной определяемой группы инвалидности в системе МСЭ, если больные будут направлены на такую экспертизу.

В таблице 3 представлены некоторые характеристики по двум группам больных – клинико-экспертных и клинических. Подобное деление в клинической медицине достаточно условное, поскольку в значительном проценте случаев при прогрессирующих заболеваниях большая часть пациентов проходит освидетельствование в бюро МСЭ с установлением группы инвалидности, что отражается на экономике любой цивилизованной страны. Условно мы сравниваем клиническую группу больных, но в ней также более половины (74 человека) были ранее освидетельствованы в бюро МСЭ и им установлена группа инвалидности (преимущественно III – 59 человек).

Согласно полученным данным, в группе больных с РС, обследованных в стационарных условиях в 2016–2018 гг., значительно раньше была проведена МРТ с установлением достоверного РС и назначения большему количеству больных соответствующих ПИТРС. На этом фоне отмечается также статистически достоверное более позднее установление (впервые) группы инвалидности. Отметим, что представленные больные проживали преимущественно в Санкт-Петербурге или Ленинградской области, то есть доступ к МРТ практически не зависел от территориальной принадлежности. Хотя использование МРТ-исследования в динамике, а также лечение ПИТРС требуют значительных экономических затрат. Удлинение сроков первого об-

ращения в бюро МСЭ для установления инвалидности определенным образом нивелирует значительные материальные потери для общества.

После признания в бюро МСЭ больного с РС инвалидом для него оформляется индивидуальная программа реабилитации/абилитации (ИПРА), в которую вносятся все необходимые реабилитационные составляющие – медицинские, профессиональные, социальные и т.п. Анализ изучения выполненных мероприятий у инвалидов вследствие РС в трудоспособном возрасте демонстрирует, что только медицинский раздел реализуется в удовлетворительном объеме. Профессиональный, социальный и иные разделы осуществляются не более чем на 15–35%. Актуальность данного вопроса обусловлена тем, что с учетом возможностей и доступности в настоящее время раннего проведения МРТ головного мозга с достоверным подтверждением диагноза РС у лиц молодого трудоспособного возраста при назначении соответствующего лечения с применением ПИТРС хорошее состояние жизнедеятельности удается сохранить надолго. В ряде случаев при установлении больным III группы инвалидности на фоне успешно проводимой терапии, в частности ПИТРС, при использовании возможностей социального, профессионального и других разделов ИПРА возможна полная реабилитация. Такие результаты в последние годы имеют место

Таблица 3. Некоторые показатели двух основных групп исследования

Показатель	Годы обследования	Время от первых симптомов до впервые проведенной МРТ, мес.	Количество больных, получавших ПИТРС, абс.	Время от первых симптомов до первого признания инвалидами, мес.
Группа больных: ■ экспертная (n = 150) ■ клиническая (n = 126, из них 74 с группой инвалидности)	2010–2015 2016–2018	34 ± 11 25 ± 6	62 118	36 ± 4 47 ± 6
P_{1-2}		< 0,01		< 0,01



в отдельных регионах нашей страны.

Заключение

Результаты проведенного исследования в двух группах больных с достоверным РС демонстрируют, что внедрение новых высокоинформативных методов

диагностики и раннее начало лечения качественными препаратами, в том числе ПИТРС, больных трудоспособного возраста ассоциируются с увеличением периода удовлетворительного состояния жизнедеятельности. В случае установления группы инвалидности целесообразно ак-

тивно использовать все разделы ИПРА для освидетельствования пациента. Это будет способствовать реабилитации большого количества молодых людей с РС в условиях тесного межведомственного взаимодействия медицинской и медико-социальной службы нашей страны. *

Литература

1. Бойко А.Н., Фаворова О.О., Кулакова О.Г., Гусев Е.И. Эпидемиология и этиология рассеянного склероза // Рассеянный склероз / под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. М.: Реал Тайм, 2011. С. 7–43.
2. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., Захарова М.Н. Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы. Рассеянный склероз // Неврология. Национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой. Т. 1. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 448–478.
3. Макаров А.Ю., Помников В.Г., Прохоров А.А. Рассеянный склероз (клиника, диагностика, организация медико-социальной помощи). Учебно-методическое пособие. СПб.: СПбИУВЭК, 2012.
4. Помников В.Г., Пенина Г.О., Прохоров А.А. Рассеянный склероз // Справочник по медико-социальной экспертизе и реабилитации / под ред. В.Г. Помникова, М.В. Коробова. 4-е изд. СПб.: Гиппократ, 2017. С. 585–590.
5. Скоромец А.А. Справочник врача-невролога. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2017. С. 449–457.
6. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 27.08.2019 № 5854н «Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».
7. Рекомендации Всероссийского общества неврологов для проведения курса лечения препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС) // Журнал неврологии и психиатрии. 2009. Т. 109. № 7 (2). С. 129–134.
8. Беркович Р.Р., Тотолян Н.А., Соколов А.Ю. и др. Лечение обострений рассеянного склероза (обзор) // Журнал неврологии и психиатрии. 2013. Т. 113. № 2 (2). С. 69–77.
9. Бойко А.Н., Бойко О.В., Гусев Е.И. Выбор оптимального препарата патогенетического лечения рассеянного склероза. Современное состояние проблемы // Журнал неврологии и психиатрии. 2014. Т. 114. № 10 (2). С. 77–91.
10. Бойко А.Н. Выбор оптимального препарата для лечения рассеянного склероза // Медицинский совет. 2015. № 5. С. 78–86.
11. Одинак М.М. Частная неврология. М.: Медицинское информационное агентство, 2009.
12. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Столяров И.Д. Рассеянный склероз: справочник терминов. 2-е изд. М.: Здоровье человека, 2015.
13. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. Руководство для врачей. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2012.

The Relevance of Pharmacological Support and Rehabilitation of Patients of Working Age with Multiple Sclerosis

V.G. Pomnikov, PhD, Prof., G.A. Delokyan, A.G. Senkina, N.L. Abazyeva, PhD

Saint Petersburg Institute of Advanced Medical-Experts

Contact person: Viktor G. Pomnikov, v.pomnikov@yandex.ru

The relevance of studying the features of multiple sclerosis in people of working age is obvious. Currently, many researchers hope that the use of multiple sclerosis-altering drugs, which are increasingly on the drug market, will reduce the severity of disabling manifestations in some forms of this severe disease. A wide range of symptomatic drugs and regenerative procedures are also used to prevent the progression of existing dysfunctions. A group of 126 young patients with multiple sclerosis are shown to be diagnosed and treated at present, predicting possible social consequences compared to similar 150 patients treated several years earlier. It is shown that the use of only the medical section in the rehabilitation of this large group of patients can always for a long time can consolidate the received treatment.

Key words: multiple sclerosis, working age, magnetic resonance imaging, drugs that alter the course of multiple sclerosis, treatment, state of life, complex approaches to rehabilitation

IV междисциплинарная научная
конференция Московского региона

10 февраля 2021 г.
Москва

Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии

*Подано на аккредитацию в НМО
Участие бесплатное*



Место проведения:
онлайн-формат



GASTROMEDFORUM

Подробная информация и регистрация
www.gastromedforum.ru



Реклама



Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
Управления делами Президента Российской Федерации



¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

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

³ Омский государственный медицинский институт

⁴ НИИ хирургии и неотложной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Эффективность нейроцитопротекторов метаболической и медиаторной групп и их комбинаций при астеническом синдроме

В.В. Афанасьев, д.м.н. проф.¹, Е.Л. Пугачева, к.м.н.², Е.Р. Баранцевич, д.м.н., проф.², Н.В. Петрова, к.м.н.¹, Г.Я. Лапкина, к.м.н.¹, Ю.П. Орлов, д.м.н., проф.³, А.А. Лебедева⁴

Адрес для переписки: Василий Владимирович Афанасьев, sobaka-liza@mail.ru

Для цитирования: Афанасьев В.В., Пугачева Е.Л., Баранцевич Е.Р. и др. Эффективность нейроцитопротекторов метаболической и медиаторной групп и их комбинаций при астеническом синдроме // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 31. С. 60–66.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-31-60-66

Цель работы – снизить клинические проявления астенического синдрома (АС) у пациентов средней возрастной группы.

Материал и методы. В проспективном открытом исследовании принимали участие 90 пациентов обоого пола в возрасте 35–55 лет с АС (по Международной классификации 10-го пересмотра – F48, R13, R53), без противопоказаний к проводимой терапии. Изучено действие цитофлавина (Ц), холина альфосцерата (ХАС), мельдония (М) и их комбинаций Ц + ХАС, Ц + М, Ц + М + ХАС в дозах 17 мг/кг (в пересчете на суццинат, две таблетки два раза в день), 8,5 мг/кг (один флакон два раза в день), 14,2 мг/кг (1 г один раз в день) соответственно (в комбинациях дозы не меняли). Препараты назначали дважды в день в течение 60 дней. Пациенты были разделены на семь групп, включая контрольную. Исследование проводилось с марта 2018 г. по декабрь 2019 г. Диагноз формулировали на основании клинических и нейропсихологических показателей: тревоги (тест Спилберга – Ханина), продуктивности внимания (тест Ландольта), качества сна (показатель PSQI) и степени астении (шкала астенического состояния Л.Д. Малковой и Т.Г. Чертовой). На этапе скрининга использовали шкалу MMSE.

Результаты. В исходном периоде выявлены высокая степень АС, тревоги и нарушение качества сна, превышавшие вариант нормы в 2,4, 2,5 и 5,3 раза ($p < 0,01$) соответственно, а также снижение продуктивности внимания в 1,6 раза ниже нормы. К 30-му дню закономерности в ряду составили: Ц + ХАС + М > Ц + ХАС > М > Ц и Ц + М > ХАС; по купированию тревожности:

Ц + ХАС > ХАС > Ц > Ц + ХАС + М > Ц + М > М; усилению продуктивности внимания:

Ц + ХАС + М > Ц + М > Ц + ХАС > М > Ц > ХАС; улучшению качества сна:

Ц + ХАС > ХАС и Ц + ХАС + М > Ц + ХАС + М > ХАС > Ц и Ц + М.

Выводы. На фоне нейроцитопротекторов метаболической и медиаторной групп снизились клинические и нейрофизиологические проявления АС. Препараты и их комбинации по-разному влияли на динамику нейрофизиологических показателей на 30-й и 60-й дни исследования. Определены закономерности на 60-й день исследования:

✓ по силе противоастенического действия: Ц + ХАС > Ц + ХАС + М = Ц + М;

✓ купированию тревоги: Ц + ХАС > Ц + ХАС + М = Ц + М;

✓ продуктивности внимания: Ц + ХАС + М > Ц + М > Ц;

✓ улучшению качества сна: Ц + ХАС > Ц + ХАС + М > Ц + М.

Применять нейроцитопротекторы метаболической и медиаторной групп следует длительно: на 30-й и 60-й дни исследования зафиксированы отличия между препаратами и их комбинациями по влиянию на степень астении, продуктивность внимания и качество сна.

Ключевые слова: астения, качество сна, продуктивность внимания, тревожность, цитофлавин, холина альфосцерат, мельдоний, лекарственные комбинации



Введение

Астенический синдром (АС) проявляется повышенной утомляемостью, эмоциональной неустойчивостью, нарушением сна, снижением умственной и физической работоспособности, раздражительностью и быстро наступающей истощаемостью. Астенические проявления увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома у молодых лиц и усугубляются психогенными нагрузками. Нормализация режима труда, отдыха и соблюдение диеты не дают должного результата. Назначение антидепрессантов и нейрелептиков для устранения клинических симптомов астении у лиц трудоспособного возраста сопровождается нарушением качества жизни. На фоне АС отмечаются гипоксия головного мозга, угнетение холинергической реакции и снижение интенсивности промежуточного обмена веществ. Отдельную проблему представляет астенический постоперационный синдром. Сказанное обуславливает актуальность поиска и изучения препаратов, одновременно повышающих когнитивный резерв и устраняющих симптомы астении.

Цель исследования – снизить клинические проявления АС у пациентов средней возрастной группы. **Задачи исследования** включали:

- ✓ сравнение эффективности нейротропных (НЦП) метаболотропной и синаптотропной групп и их комбинаций у больных АС;
- ✓ оценку влияния метаболотропных и синаптотропных НЦП на степень астении, тревожности, качество сна и продуктивность выполненной работы;
- ✓ анализ эффективности препаратов в комбинации и монорегиме;
- ✓ обоснование необходимости применения НЦП при АС.

Материал и методы

Работа выполнена на базе Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова и Первого Санкт-Петербургского государственного

медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

В исследовании принимали участие 90 пациентов обоего пола в возрасте 40–55 лет с выявленным АС (согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, F48, R13, R53) в отсутствие противопоказаний к проводимому лечению и непереносимости изучаемых препаратов. Исследование проводилось с марта 2018 г. по декабрь 2019 г. АС оценивали клинически и верифицировали нейрофизиологически на основании стандартизованных шкал. Применяли Краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE – Mini-Mental State Examination) (на этапе скрининга в исследование включали пациентов, набравших свыше 24 баллов). Уровень реактивной тревоги оценивали по шкале Спилбергера – Ханина (< 30 баллов – отсутствие тревоги, 31–44 – умеренная тревога, > 45 баллов – выраженная тревога), степень астении – по шкале астенических состояний (ШАС) Л.Д. Малковой и Т.Г. Чертовой (30–50 баллов – отсутствие астении, 51–70 – слабая астения, 71–100 – умеренная астения, 101–120 баллов – выраженная астения). Динамику качества сна определяли на основании Питтсбургского опросника индекса качества сна (PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Index) (< 5 – хороший сон, от 5 до 10 – сон среднего качества, от 10 до 21 – сон плохого качества). Динамику средней продуктивности внимания за пять минут работы характеризовал показатель S по тесту Ландольта.

Характеристика исследуемых препаратов

Изучено влияние аденозинергического антигипоксанта цитофлавина (Ц) из расчета 17 мг/кг (две таблетки два раза в день) в пересчете на сукцинат (первая группа больных), холинергического препарата холина альфосцерата (ХАС) в дозе 8,5 мг/кг, один флакон два раза в день (вторая группа), актопротектора мельдония (М) 14,2 мг/кг (третья группа), а также их комбинаций Ц + ХАС, Ц + М, Ц + М + ХАС. При назначении комбинаций дозы

препаратов не меняли. Назначения выполняли дважды в день *per os* (второе назначение не позднее 18.00) в течение 60 дней. Пациенты были разделены на семь групп, включая контрольную (здоровые добровольцы, у которых функциональные показатели находились в пределах нормы).

Дизайн исследования

Первый визит – скрининг – выявление больных с клиническими проявлениями АС и его нейропсихологической верификацией. Второй и третий визиты – 30-й и 60-й дни. На всех визитах проводились рутинные клинико-лабораторные исследования и нейропсихологическое тестирование по указанным шкалам.

Критерии включения в исследование: диагностированный клинически и нейрофизиологически АС (тест Спилбергера – Ханина > 31 балла, ШАС > 60 баллов, PSQI > 9 баллов). Тест MMSE (> 24 баллов) выполняли на этапе скрининга.

Критерии невключения: АС при тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях, перенесенных черепно-мозговых травмах, инсультах, инфарктах, тяжелых инфекциях в анамнезе, сахарный диабет 2-го типа, психические заболевания, хроническая интоксикация этанолом, гепатиты, вирус иммунодефицита человека, туберкулез в анамнезе, а также участие в других клинических исследованиях и непереносимость препаратов.

Результаты обработаны с применением пакета статистических программ SPSS 12RU и критерия U (Вилкоксона – Манна – Уитни, $p = 0,05$).

Результаты и их обсуждение

При поступлении у всех пациентов степень астении и реактивная тревожность превосходили вариант нормы в 2,5 раза – $92,1 \pm 8,3$ и $45,0 \pm 1,2$ соответственно. При этом показатель качества сна был снижен почти в пять раз – $16,3 \pm 1,5$ и $3,1 \pm 0,2$ соответственно (таблица). У всех пациентов отмечалось уменьшение продуктивности мышления за единицу времени по пока-



Сравнительная динамика показателей при лечении метаболотропными и нейротропными нейроцитопротекторами в монорежиме и комбинации ($M \pm m; f_1 \div f_2$)

Интервал наблюдения	Ц	ХАС	М	Ц + ХАС	Ц + М	Ц + ХАС + М
Динамика степени астении (ШАС)						
Вариант нормы: $38,2 \pm 1,5$ ($42 \div 34$)						
Степень астении в начале наблюдения: $92,1 \pm 8,3$ ($102,1 \div 72,1$)						
30-й день	$72,1 \pm 0,2$ ($87,3 \div 54,2$)	$80 \pm 3,5$ ($88,5 \div 71,5$)	$68,4 \pm 7,02$ ($79,1 \div 57,7$)	$63,3 \pm 3,9$ ($72,7 \div 53,9$)	$72,2 \pm 3,1$ ($79,7 \div 64,5$)	$52,2 \pm 4,4$ ($62,9 \div 41,3$)
60-й день	$65,8 \pm 7,6$ ($84,2 \div 47,4$)	$73,8 \pm 73,5$ ($82,8 \div 64,8$)	$75,2 \pm 3,7$ ($84,2 \div 66,2$)	$52,1 \pm 3,0$ ($59,3 \div 44,8$)	$65,5 \pm 4,6$ ($76,6 \div 54,4$)	$64,8 \pm 3,3$ ($72,9 \div 56,7$)
Оценка качества сна (PSQT)						
Вариант нормы: $3,1 \pm 0,2$ ($3,3 \div 2,8$)						
Степень инсомнии в начале наблюдения: $6,3 \pm 1,5$ ($20,1 \div 12,5$)						
30-й день	$15,1 \pm 0,4$ ($15,9 \div 14,3$)	$12,8 \pm 0,8$ ($13,2 \div 12,0$)	$18,2 \pm 1,6$ ($22,1 \div 14,3$)	$10,0 \pm 2,0$ ($14,6 \div 5,4$)	$12,0 \pm 0,9$ ($14,2 \div 10,2$)	$12,0 \pm 0,9$ ($14,2 \div 10,2$)
60-й день	$8,8 \pm 1,3$ ($11,7 \div 5,9$)	$7,1 \pm 1,7$ ($11,3 \div 2,9$)	$10,0 \pm 1,5$ ($13,6 \div 6,4$)	5 ± 1 ($7,6 \div 2,4$)	$8,0 \pm 0,9$ ($10,2 \div 5,8$)	$8,0 \pm 0,9$ ($10,2 \div 5,8$)
Оценка продуктивности внимания по тесту Ландольта за 5 минут						
Вариант нормы: $290 \pm 10,6$ ($315,7 \div 264,3$)						
Продуктивность внимания в начале наблюдения: $175,2 \pm 6,2$ ($193,3 \div 163,1$)						
30-й день	$200,0 \pm 4,0$ ($210 \div 190$)	$190,0 \pm 6,2$ ($205 \div 175$)	205 ± 6 ($221 \div 189$)	229 ± 4 ($240 \div 218$)	240 ± 12 ($266 \div 213$)	292 ± 5 ($301 \div 282$)
60-й день	$240,0 \pm 5,0$ ($251 \div 229$)	$242,0 \pm 5,0$ ($236 \div 208$)	$260,0 \pm 6,0$ ($276 \div 245$)	$249,0 \pm 5,0$ ($260 \div 238$)	$278,0 \pm 5,0$ ($288 \div 268$)	$292,0 \pm 1,7$ ($302 \div 288$)
Оценка реактивной тревоги (тест Спилберга)						
Вариант нормы: $18,2 \pm 0,5$ ($19,5 \div 16,9$)						
Степень тревоги в начале наблюдения: $45,0 \pm 1,2$ ($47,9 \div 43,1$)						
30-й день	$28,0 \pm 1,0$ ($30,6 \div 26,4$)	$25,0 \pm 0,9$ ($27,1 \div 23,9$)	$35,0 \pm 2,5$ ($40,2 \div 28,9$)	$21,0 \pm 0,7$ ($24,8 \div 21,2$)	$32,0 \pm 3,0$ ($39,2 \div 24,8$)	$30,0 \pm 1,0$ ($35,2 \div 24,5$)
60-й день	$25,0 \pm 0,9$ ($27,6 \div 23,9$)	$20,0 \pm 0,9$ ($23,2 \div 26,8$)	$28,0 \pm 1,6$ ($30,1 \div 23,9$)	$21,0 \pm 0,5$ ($22,1 \div 19,5$)	$24,0 \pm 1,4$ ($27 \div 21$)	$23,0 \pm 2,1$ ($25,7 \div 21,3$)

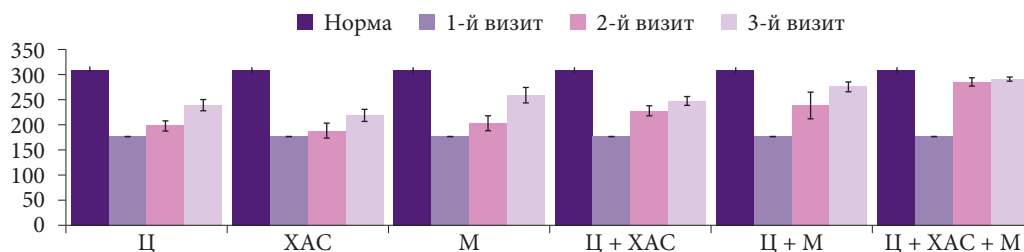


Рис. 1. Динамика средней продуктивности мышления за единицу времени (показатель S, тест Ландольта)

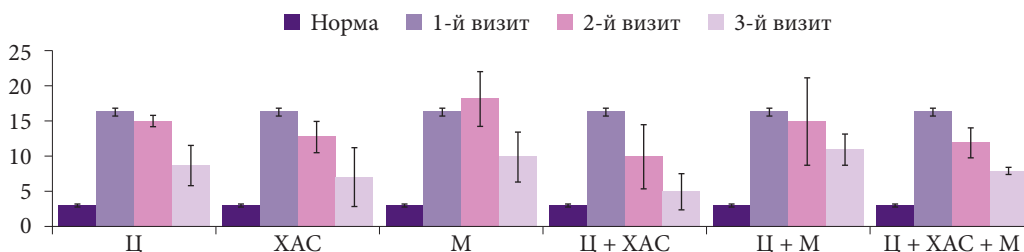


Рис. 2. Динамика качества сна (PSQI)

зателю S в два раза по сравнению с исходным значением (рис. 1). Больные предъявляли жалобы на трудности засыпания, плохой, прерывистый сон, слабость, утомляемость, снижение работоспособности. Наиболее часто звучали жалобы следующего характера: «еле ноги таскаю», «нет сил», «ничего не хочется».

Применение Ц в течение 30 дней сопровождалось уменьшением показателя астении (ШАС) на 29% ($p < 0,05$) и тревоги на 60% ($p = 0,01$) по сравнению с исходным (почти в 1,3 и 1,6 раза соответственно). При этом незначительно, но достоверно увеличилась продуктивность мышления – на 12%, или в 1,1 раза, по сравнению с первым визитом (рис. 1). Качество сна улучшилось незначительно ($p > 0,05$) (рис. 2).

В группе ХАС показатель астении снизился на 15% (в 1,2 раза) по сравнению с исходным ($p = 0,05$), но был на 11% выше, чем в первой группе (Ц) ($p > 0,05$, абсолютные цифры). Уровень тревоги на фоне приема ХАС также был снижен по сравнению с исходным, но различий между первой и второй группами не выявлено ($p > 0,05$). В отношении показателя S (тест Ландольта) различий в механизме действия ХАС и Ц не зарегистрировано ($p > 0,05$) (рис. 1). Важно, что на фоне применения ХАС у больных существенно повысилось качество сна: показатель PSQI улучшился на 22% по сравнению с исходным (почти в 1,3 раза; $p = 0,05$) и на 17% относительно показателя первой группы ($p < 0,05$) (рис. 2).

В третьей группе (М) степень астении составила $68,4 \pm 4,4$ ($92,1 \pm 8,3$) на первом визите (таблица), то есть показатель улучшился на 34% ($p < 0,01$) и достоверно отличался от показателя второй группы на 25% ($p < 0,05$) (рис. 3). Отметим, что колебания доверительных интервалов были наименьшими среди трех групп, то есть достоверность изменений была выше. Интересно, что при достоверном снижении астении уровень тревоги в третьей группе превосходил аналогичные показатели в группах Ц и ХАС на 20 и 29% соответ-



ственно ($p = 0,05$). По сравнению с контрольной группой тревожность снизилась на 28% (в 1,3 раза) ($p = 0,05$) (рис. 4). Возможно, это отразилось на качестве сна больных, которое, исходя из абсолютных значений, ухудшилось по сравнению с исходным фоном на 11% ($p > 0,05$) с большим разбросом доверительных интервалов PSQI (рис. 2). Жалоб по поводу тревоги больные не предъявляли. М продемонстрировал лучший эффект, о чем свидетельствовал тест Ландольта (продуктивность внимания) – снижение АС на 8 и 3% ($p > 0,05$) (рис. 1). Такие разнонаправленные изменения могли быть связаны с особенностями действия М как актопротектора. Хотя известно, что ХАС способен активировать восходящие холинергические проекции и вызывать возбуждение коры мозга [1–3]. Полученные результаты подтверждают данные об актопротекторном эффекте М.

Была предпринята попытка изучить эффективность комбинации исследуемых препаратов. Показано, что эффективность комбинации Ц + ХАС (четвертая группа) в отношении редукции АС по абсолютным цифрам ШАС превышала таковую препаратов, используемых в монорежиме: в 1,1 раза (на 12%) по сравнению с Ц ($p > 0,05$), в 1,3 раза (на 21%) по сравнению с ХАС ($p = 0,05$) и на 8% по сравнению с М ($p = 0,05$) (таблица, рис. 3). Уровень тревоги существенно снизился и был наименьшим среди всех групп наблюдений. Так, к 30-му дню он составил $23,0 \pm 0,7$ ($45 \pm 1,2$ исходно и $18,2 \pm 0,5$ в норме). Противотревожное действие комбинации превышало таковое Ц (на 25%; $p = 0,05$), ХАС (на 8%; $p > 0,05$) и М (на 52%; $p = 0,05$), причем с наименьшим разбросом доверительных интервалов (рис. 4). Иными словами, комбинация Ц + ХАС оказала наиболее выраженный противотревожный эффект на 30-й день лечения (по сравнению с другими вариантами лечения). Можно предположить, что действие Ц, который «открывает» метаболический шунт в биотрансформации ацетил-КоА – субстрата гликолиза, обеспечивает

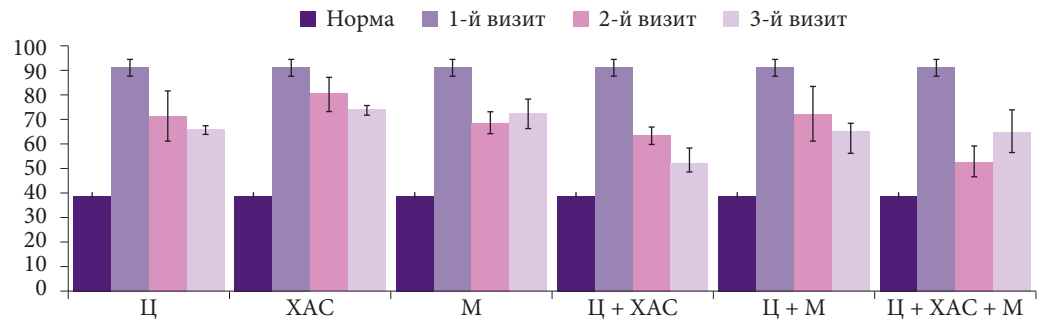


Рис. 3. Динамика противоанксиозного действия (ШАС)

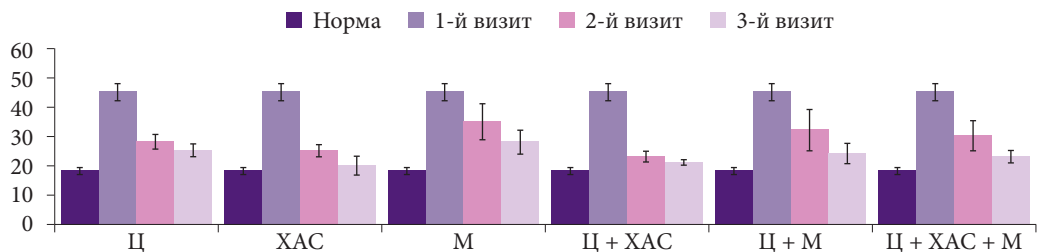


Рис. 4. Динамика реактивной тревоги (тест Spielberger – Ханина)

высокую скорость оборота ацетилхолина, для которого ХАС является донатором. Продуктивность внимания по показателю S (тест Ландольта) увеличилась в 1,3 раза (на 23%) по сравнению с исходным фоном ($p = 0,01$), 1,1 (на 13%), 1,2 (на 18%) и 1,1 раза (на 11%) по сравнению с Ц, ХАС и М соответственно ($p = 0,05$) (рис. 1). Отметим, что действие комбинации Ц + ХАС приводило к нормализации сна, хотя и с максимальным разбросом доверительных интервалов: абсолютные значения показателя составили 10 ± 2 ($14,6 \div 5,4$) при норме $3,1 \pm 0,2$ ($3,3 \div 2,8$) (таблица, рис. 2). Полученные результаты скорее всего обусловлены усилением действия ХАС на фоне применения Ц, поскольку химический синтез ацетилхолина, основного трофотропного медиатора центральной нервной системы, связан со скоростью образования ацетил-КоА, которая возрастает под действием Ц [4, 5].

При изучении комбинации Ц + М отмечалось снижение уровня АС в 1,3 раза (на 22%) по сравнению с исходным ($p = 0,05$). Достоверных различий в редукции АС между группами Ц, ХАС и М и группой Ц + М не выявлено. Уровень тревожности в группе Ц + М был ниже по сравнению

с исходным (на 29%; $p = 0,01$), но по сравнению с группой М изменений практически не наблюдалось (рис. 4). Важной особенностью комбинации было повышение продуктивности внимания по тесту Ландольта по сравнению с исходной в 1,4 раза (26%) ($p = 0,01$) и действием препаратов в монотерапии. Эффективность комбинации Ц + М была сравнима с таковой комбинации Ц + ХАС (рис. 1). В отличие от монорежима М на фоне применения комбинации Ц + М отмечалось улучшение сна больных ($p > 0,05$). Ц активирует гликолиз, а М блокирует окисление жирных кислот, направляя их энергетический потенциал в реакции гликолиза [6]. Возможно, сочетанное действие сказалось на продуктивности внимания по показателю S (тест Ландольта) и одновременном снижении степени астении. Действие комбинации превысило действие ХАС в монотерапии. На приеме пациенты отмечали, что «сил стало больше». Вероятно, добавление к комбинации корректирующего сон препарата призвано улучшить показатели последнего не в ущерб основному действию комбинации в отношении продуктивности работы, что станет предметом будущих исследований.



На 30-й день исследования зафиксировано значительное снижение степени АС на фоне применения трехкомпонентной комбинации Ц + ХАС + М: на 44% относительно исходного уровня ($p < 0,01$) (рис. 3), на 36% – относительно Ц ($p < 0,01$), на 53% – ХАС ($p < 0,01$), на 31% – М ($p = 0,05$), на 21% – Ц + ХАС ($p = 0,05$), на 38% – Ц + М ($p = 0,05$) (рис. 3). Данная комбинация продемонстрировала максимальное снижение показателя среди всех исследуемых препаратов и их комбинаций. Кроме того, при использовании трехкомпонентной комбинации увеличилась продуктивность внимания: величина показателя S превысила исходный фон в 1,64 раза (на 40%), аналогичные показатели, достигнутые на фоне применения комбинаций Ц + ХАС, Ц + М и монотерапии, – на 22, 18 ($p < 0,01$) и более чем на 30% соответственно ($p < 0,01$) (рис. 1). При этом данная комбинация практически не повлияла на степень тревоги, чем практически не отличалась от М и его комбинации с Ц, но имела достоверное преимущество перед Ц, ХАС и Ц + ХАС ($p = 0,05$). Можно предположить, что противоастеническое действие и продуктивность мышления происходили за счет потенцирования действия ингредиентов комбинированных препаратов, работающих в одном ключе. Важно, что редукция тревоги и астении наряду с увеличением продуктивности не ухудшали качества сна больных (Ц – $15,1 \pm 0,4$, ХАС – $12,8 \pm 0,9$, Ц + ХАС – $10,0 \pm 2,0$, Ц + М – $15,0 \pm 3,3$) (таблица). Качество сна улучшилось на 35% (по сравнению с улучшением на фоне монотерапии М) ($p = 0,01$) (рис. 2). Таким образом, на 30-й день исследования были установлены закономерности:

- ✓ по силе противоастенического действия: Ц + ХАС + М > Ц + ХАС > М > Ц и Ц + М > ХАС;
- ✓ купированию тревожности: Ц + ХАС > ХАС > Ц > Ц + ХАС + М > Ц + М > М;
- ✓ усилению продуктивности внимания: Ц + ХАС + М > Ц + М > Ц + ХАС > М > Ц > ХАС;
- ✓ улучшению качества сна: Ц + ХАС > ХАС и Ц + ХАС + М > Ц + ХАС + М > ХАС > Ц и Ц + М.

Назначение М в монорежиме имело тенденцию к ухудшению качества сна к 30-му дню исследования (без субъективных жалоб больных) при одновременном выраженном увеличении работоспособности.

На 60-й день (третий визит) в группах Ц, ХАС и М наблюдалась стабилизация динамики астении (различия по группам при $p > 0,05$). Уровень тревоги снизился во всех группах пациентов, получавших монотерапию. Однако достоверными были только изменения в группе ХАС, причем они достигали нормы. Важный момент: по сравнению с исходным фоном при использовании Ц реактивная тревога снизилась на 45% ($p < 0,01$), на фоне применения ХАС – на 55%, М – на 40% (рис. 4). По показателю S (тест продуктивности внимания) наибольшие изменения зафиксированы в группе М: увеличение продуктивности мышления на 40% по сравнению с исходным, на 22% – по сравнению с 30-м днем. Действие М превышало таковое Ц и ХАС на 8 и 16% соответственно (рис. 1). При этом в группе М достоверно улучшилось качество сна – на 45% относительно предыдущего периода наблюдения. Больные отмечали уменьшение дневной сонливости, отсутствие трудностей при засыпании в вечернее время, которые имели место на фоне увеличения дневной работоспособности и уменьшения тревоги (таблица). Увеличение дневной активности позволило нормализовать режим сна и бодрствования. Из сказанного следует, что у больных АС прием М (до достижения нормализации качества сна) должен быть длительным и превышать 30 дней. В группах Ц и ХАС качество сна также улучшилось по сравнению с 30-дневным периодом на 42 ($p < 0,05$) и 45% ($p = 0,05$) соответственно и, согласно PSQI, перешло в категорию «среднее качество сна».

Назначение Ц + ХАС сопровождалось максимальным снижением степени астении среди исследуемых групп: состояние улучшилось на 18% по сравнению с показателем, зарегистрированным на 30-й день, и на 45% ($p < 0,05$) по сравне-

нию с исходным ($p < 0,01$), причем действие Ц + ХАС превышало таковое Ц + М и Ц + ХАС + М на 21 и 20% ($p = 0,05$) соответственно. Однако показатель степени астении все же превышал норму на 27% ($p = 0,01$). На фоне применения комбинации Ц + ХАС удалось стабилизировать уровень тревоги ($p > 0,05$). При использовании комбинации Ц + М уровень тревоги снизился на 25% по сравнению уровнем, зафиксированным на 30-й день наблюдения ($p = 0,05$). Трехкомпонентная комбинация позволила снизить уровень тревоги на 24% ($p = 0,05$). По показателю S происходил прирост продуктивности внимания при назначении Ц + ХАС на 9% ($p = 0,05$), Ц + М – на 14% ($p = 0,05$), Ц + ХАС + М – на 1% ($p > 0,05$) (рис. 1). По абсолютным значениям показателя качества сна максимальное улучшение показателя PSQI отмечалось на фоне применения Ц + ХАС: он находился на уровне нормы, но имели место большие колебания доверительных интервалов (рис. 2). При использовании комбинации Ц + М качество сна улучшилось на 27% ($p > 0,05$). Трехкомпонентная комбинация оказала наиболее выраженный эффект: качество сна у больных этой группы улучшилось на 34% относительно показателя предыдущего периода ($p < 0,05$) (рис. 2).

Таким образом, на 60-й день исследования определены закономерности:

- ✓ по силе противоастенического действия: Ц + ХАС > Ц + ХАС + М = Ц + М;
- ✓ купированию тревоги: Ц + ХАС > Ц + ХАС + М = Ц + М;
- ✓ продуктивности внимания: Ц + ХАС + М > Ц + М > Ц + ХАС;
- ✓ улучшению качества сна: Ц + ХАС > Ц + ХАС + М > Ц + М.

Выводы

Исследование показало, что при использовании НЦП метаболической и медиаторной групп снижаются клинические и нейрофизиологические проявления АС.

В действии препаратов и их комбинаций имелись различия по влиянию на динамику показателя тревоги (тест Спилберге-

КОГДА ОДНОГО СУКЦИНАТА НЕДОСТАТОЧНО

 Полисан

Цитофлавин®

Жизнь продолжается!



- Цитофлавин® компенсирует энергодефицит в нервной ткани ^{1,2,3}.
- Цитофлавин® снижает интенсивность цефалгий, уменьшает тревогу, улучшает память и внимание ⁴.
- Цитофлавин® не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами, механизмами ¹.

Включен в
ЖНВЛП



РЕКЛАМА. Регистрационный номер ЛС-001767 от 13.09.2011

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЦИТОФЛАВИН® таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой от 01.04.2019
2. Афанасьев В. В., Баранцевич Е. Р., Вишневская Т. П., Азбука нейроцитопротекции, Издательский дом СТЕЛЛА, Санкт-Петербург. 2016
3. Екушева Е.В. Влияние сукцинатсодержащих препаратов на процессы нейропластичности после ишемического инсульта. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018; 8 с. 41-42
4. Чутко Л. С., Сурушкина С. Ю., Яковенко Е. А., Рожкова А. В., Волов М.Б., Жуковская Н. В., Маджидова Е.Н. Возможности применения Цитофлавина при лечении когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов с головными болями напряжения. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсанова. 2019; 119 (11) с. 32-36.



ра), продуктивности работы (тест Ландольта), качества сна (PSQI) и астении (ШАС), выявленные на 30-й и 60-й дни исследования.

На 60-й день (третий визит) исследования определены закономерности:

✓ по силе противоастенического действия: Ц + ХАС > Ц + ХАС + М = Ц + М;

✓ купированию тревоги: Ц + ХАС > Ц + ХАС + М = Ц + М;

✓ продуктивности внимания: Ц + ХАС + М > Ц + М > Ц + ХАС;

✓ улучшению качества сна: Ц + ХАС > Ц + ХАС + М > Ц + М.

НЦП метаболической (цитофлавин) и медиаторной (холина альфосцерата) групп следует применять длительно: на 30-й и 60-й дни

исследования зафиксированы отличия между препаратами и их комбинациями в отношении влияния на степень астении, продуктивность работы и качество сна.

Цитофлавин, входящий в схему терапии (как двух-, так и трехкомпонентной), оптимизирует сон, повышает внимание и купирует тревогу. *

Литература

1. Денисенко П.П. Роль холинореактивных систем в регуляторных процессах. М.: Медицина, 1981.
2. Li Xiangning, Yu B., Sun Q. et al. Generation of a whole-brain atlas for the cholinergic system and mesoscopic projectome analysis of basal forebrain cholinergic neurons // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2018. Vol. 115. № 2. P. 415–420.
3. Vijayaraghavan S., Sharma G. Editorial: brain cholinergic mechanisms // Front. Synaptic Neurosci. 2015. Vol. 7. ID 14.
4. Афанасьев В.В., Баранцевич Е.Р., Вишневецкая Т.П. Азбука нейроцитопротекции. СПб.: Стрела, 2016.
5. Bhagavan N.V., Ha C.-E. Chapter 16. Lipids I: fatty acids and eicosanoids // Essentials of Medical Biochemistry, 2nd Ed. With Clinical Cases, 2015. P. 269–297.
6. Кольман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Лаборатория знаний, 2018.

Efficacy of Neurocytoprotectors of Metabolic and Neurotransmitter Mimic Groups, and Their Pharmacological Combinations in Patients with Asthenic Syndrome

V.V. Afanasiev, PhD, Prof.¹, Ye.L. Pugachyova, PhD², Ye.R. Barantsevich, PhD, Prof.², N.V. Petrova, PhD¹, G.Ya. Lapkina, PhD¹, Yu.P. Orlov, PhD, Prof.³, A.A. Lebedeva⁴

¹ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg

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

³ Omsk State Medical University

⁴ Academician I.P. Pavlov Research Institute for Surgery and Emergency Medicine of the First St. Petersburg State Medical University

Contact person: Vasily V. Afanasiev, sobaka_liza@mail.ru

Purpose – to reduce clinical manifestations of asthenia in patients of the middle age group.

Material and methods. Prospective, open label, observational study. 90 patients (35-55 y.o.) with identified asthenia (ICD-10: F48, R13, R53), were divided into 7 gr. Interventions were identical, except treated gr. received cytoflavine (C), choline-alfascerate (Ch-α), meldonium (M), and combinations of C + Ch-α, C + M, and C + Ch-α + M in corresponding doses: 17 mg/kg calculated according succinate, 8,5 mg/kg, 14,2 mg/kg BID. Level of asthenia, anxiety status, sleep disturbances and fine motor skills reflecting attention productivity were recorded by clinical evaluation and neuropsychological testing for the period of March 2018 – December 2019. Tests included: Asthenic Scale, Spilberger Test, Sleep Quality Score (PSQI), and Landolt Scale (S criteria).

Results. In the initial period, a high degree of asthenia, anxiety, and impaired sleep quality were detected, exceeding the normal value by 2.4, 2.5, and 5.3 times ($p < 0.01$), decrease in attention productivity by 1.6 times also was recorded. On the 30th day, efficacy patterns in the series were: for asthenia reduction:

$C + Ch-α + M > C + Ch-α > M > C$ and $C + M > Ch-α$;

for anxiety relief: $C + Ch-α > Ch-α > C > C + Ch-α + M > C + M > M$;

productivity of attention: $C + Ch-α + M > C + M > C + Ch-α > M > C > Ch-α$;

quality of sleep improvement: $C + Ch-α > Ch-α$ and $C + Ch-α + M > C + Ch-α + M > Ch-α > C$ and $C + M$ with different reliability.

Conclusions. Neurocytoprotectors of metabolic and neurotransmitter mimic groups reduced the clinical and neurophysiological manifestations of asthenia in middle aged patients. Clinical efficacy of given medications was different on 30th and 60th day according to patient neuropsychologic exam. Final efficacy rates: for asthenia reduction: $C + Ch-α > C + Ch-α + M = C + M$; for anxiety relief: $C + Ch-α > C + Ch-α + M = C + M$; productivity of attention: $C + Ch-α + M > C + M > C$; quality of sleep improvement: $C + Ch-α > C + Ch-α + M > C + M$.

Key words: asthenia, sleep disturbances, anxiety, attention productivity, cytoflavine, choline alfascerate, meldonii, drug combinations



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



¹ Санкт-Петербургский
государственный
педиатрический
медицинский
университет

² Городская
больница № 38
им. Н.А. Семашко,
Санкт-Петербург

³ Первый
Санкт-Петербургский
государственный
медицинский
университет
им. акад. И.П. Павлова

Диабетическая полиневропатия: особенности этиопатогенеза, диагностики и патогенетической терапии

Д.А. Искра, д.м.н., проф.¹, В.В. Ковальчук, д.м.н., проф.²,
Е.Р. Баранцевич, д.м.н., проф.³

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

Для цитирования: Искра Д.А., Ковальчук В.В., Баранцевич Е.Р. Диабетическая полиневропатия: особенности этиопатогенеза, диагностики и патогенетической терапии // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 31. С. 68–73.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-31-68-73

В статье проанализированы особенности этиологии, факторы риска, патоморфологические причины, механизмы патогенеза, основные формы и клинические проявления диабетической полиневропатии. Представлены результаты исследования сравнительной эффективности и безопасности пероральных и инъекционных форм Берлитиона (альфа-липоевой кислоты) у пациентов с диабетической полиневропатией. Результаты терапии оценивали с помощью цифровой рейтинговой шкалы, шкалы оценки невропатической боли DN4 и шкалы неврологических симптомов NSS. Кроме того, всем пациентам по стандартному протоколу проводили электронейромиографическое исследование. Показано, что эффективность ступенчатой терапии и эффективность пероральной формы Берлитиона сопоставимы, но в первом случае эффект наступает на неделю раньше. Повышению эффективности патогенетической терапии Берлитионом способствует его длительное применение (свыше месяца).

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия, болевой синдром, сахарный диабет, Берлитион, альфа-липоевая кислота

Диабетическая полиневропатия (ДПН) входит в состав классической триады поздних осложнений сахарного диабета (СД) наряду с диабетическими ретинопатией и нефропатией. СД является основной причиной полиневропатии – 30% всех случаев [1].

ДПН представляет собой одну из острейших медико-социальных проблем современного общества, поскольку существенно снижает качество жизни пациентов и приводит к глубокой инвалидизации и летальным исходам. ДПН считается одним из основных факторов риска и патоморфологических причин развития язвенных дефек-

тов стоп. Так, по данным разных авторов, от 40 до 70% всех нетравматических ампутаций приходится на пациентов с СД [2].

Симптомы полиневропатии наблюдаются у 50% пациентов с СД, а электронейромиографические признаки поражения периферических нервных стволов – у 90% [2, 3]. Безусловно, ведение пациентов с проявлениями ДПН представляет междисциплинарную проблему, в решении которой должны участвовать неврологи, эндокринологи, терапевты, дерматологи, хирурги, педиатры и реабилитологи.

У пациентов с СД на фоне ДПН отмечается субклиническое или имеющее клинические признаки

поражение периферической нервной системы [4]. При ДПН имеет место прогрессирующая гибель волокон периферических нервов, что проявляется нарушением чувствительности, снижением мышечной силы дистальных отделов нижних конечностей, формированием язв стоп, нарушением сна, снижением трудоспособности и качества жизни, а также увеличением смертности у больных СД [5]. Для верификации ДПН необходимо исключить иные возможные причины развития полиневропатии.

Среди основных факторов риска развития полиневропатии у пациентов с СД выделяют возраст, повышенный уровень триглицеридов в крови, артериальную гипертензию, курение [6, 7]. В последнее время появились данные о генетической предрасположенности к развитию ДПН, а именно генетически детерминированной повышенной активности супероксиддисмутазы и альдозоредуктазы [6, 7].

К основным факторам риска развития ДПН относится продолжительность течения СД. В 40–65% случаев ДПН развивается через 15–25 лет после начала СД, хотя у 5% пациентов с СД симптомы полиневропатии наблюдаются в дебюте заболевания [4].

Среди множества теорий развития ДПН следует в первую очередь выделить метаболическую, сосудистую, наследственную и дизим-



мунную. Но, безусловно, наиболее важным установленным патогенетическим механизмом развития ДПН считается воздействие гипергликемии на нервные стволы [8, 9].

По мнению М.А. Pfeiffer и М.Р. Schuster, патогенетические механизмы развития ДПН условно можно разделить на функциональные и анатомические [10]. Функциональные изменения развиваются на ранних стадиях ДПН и представляют собой полностью или частично обратимые нарушения на фоне постоянного контроля уровня глюкозы в крови [7, 11].

Согласно метаболической теории патогенеза невропатии, ведущим фактором поражения нервной ткани при СД является гипергликемия, которая приводит к значительным патологическим изменениям в метаболизме нервных клеток.

Гипергликемия вызывает нейрональное повреждение вследствие внутриклеточного повышения уровня глюкозы с избыточным метаболизмом: повышение степени действия альдозоредуктазы и соответственно активацию полиолового пути утилизации глюкозы, а также избыточное накопление сорбитола, фруктозы и других токсических продуктов, повышение внутриклеточного осмотического давления и отек нейронов. Кроме того, гипергликемия с накоплением токсических метаболитов и конечных продуктов гликирования активирует синтез свободных радикалов и соответственно развитие окислительного стресса, который рассматривается как ведущая причина поздних осложнений СД, в том числе генерализованного поражения периферических нервов [12].

Снижение уровня факторов роста нервных стволов, наблюдаемое при ДПН, значительно ухудшает регенераторные возможности аксонов, что в свою очередь способствует прогрессированию аксональной дегенерации и сегментарной демиелинизации.

Сосудистая теория развития ДПН также рассматривается как одна из ведущих в патогенезе

ДПН. В рамках данной теории прежде всего выделяют микроангиопатию, которая развивается вследствие гликирования эндотелиальных клеток. В результате поражается *vasa nervorum* и возникают нарушения эндоневральной циркуляции с последующим формированием перикапиллярного отека [8].

Кроме того, эндоневральная гипоксия, метаболические изменения и нарушение выработки вазоактивных агентов способствуют развитию ишемии нервного ствола. Как следствие, в стволах периферических нервов происходят дегенеративные и апоптотические изменения [13].

Как уже отмечалось, в последнее время значение придается наследственной и дизиммунной теориям развития ДПН [14, 15].

Чтобы выбор средств патогенетической терапии ДПН был адекватным, важно понимать патогенетические особенности возникновения боли, которая в данном случае обусловлена прямым поражением Аδ- и С-волокон, а также взаимодействием ноцицептивных и антиноцицептивных путей на различных уровнях нервной системы. Механизмы развития боли в такой ситуации включают спонтанную эктопическую активность поврежденных аксонов, сенсибилизацию болевых рецепторов, взаимодействие периферических сенсорных волокон и извращенную чувствительность к медиаторам. Существенную роль в формировании невропатической боли играют центральная сенсибилизация и недостаточность ингибирующих нисходящих влияний на задние рога спинного мозга, что рассматривается в качестве решающего фактора в формировании невропатической боли, в частности в развитии аллодинии и гиперпатии.

Выделяют следующие клинические формы ДПН: хроническую сенсомоторную полиневропатию (дистальная симметричная полинейропатия), острую сенсорную болевую невропатию, транзиторную гипергликемическую невропатию и другие формы, на долю которых приходится менее 5% [12].

Чаще встречается хроническая сенсомоторная полиневропатия, дебют которой в большинстве случаев отмечается в субклинической стадии в отсутствие симптомов. Данная форма ДПН нередко бывает единственным проявлением СД.

Неврологические нарушения и симптомы у пациентов с хронической сенсомоторной полиневропатией часто обнаруживаются случайно при скрининговом обследовании. Такая симптоматика носит непостоянный и умеренный характер, и ее проявления усиливаются к вечеру. К симптомам данной формы ДПН относят прежде всего онемение, или ощущение «немых ног» (со слов пациента), а также неустойчивость при стоянии и ходьбе, что является следствием нарушения проприоцепции. В свою очередь утрата проприоцепции способствует нарушению походки, последующему развитию стопы Шарко и падениям, риск которых при ДПН увеличивается в 15 раз [12].

Возникающая специфическая деформация стопы с ее высоким сводом и молоткообразной деформацией пальцев способствует развитию синдрома диабетической стопы.

Острая сенсорная болевая невропатия развивается на фоне декомпенсации СД или кетоацидоза. Данная форма ДПН отличается острой, усиливающейся в вечернее и ночное время невропатической болью, гиперестезией и аллодинией. В отличие от хронической сенсомоторной полиневропатии при острой сенсорной невропатии нарушения чувствительности выражены весьма умеренно или не выражены вовсе.

Отличается также характер развития и течения этих двух наиболее распространенных форм ДПН. Для острой болевой невропатии характерно острое или подострое начало и достаточно быстрый регресс или даже купирование симптомов в течение года.

Роль тщательного клинического обследования при диагностике ДПН переоценить сложно. Как уже отмечалось, заболевание за-



частую протекает бессимптомно и отсутствие симптоматики далеко не всегда означает отсутствие заболевания. Тщательное клиническое обследование предполагает использование скрининг-тестов, в частности исследования тактильной чувствительности с помощью монофиламента (Semmes – Weinstein), вибрационной чувствительности – с помощью градуированного камертона, температурной чувствительности – с помощью тестера термочувствительности кожи «Тип-терм». Целесообразно также применение различных шкал и опросников.

Для проведения точной диагностики используются различные электрофизиологические методы (электронейромиография (ЭНМГ), ультразвуковая доплерография, реовазография, тепловизионное исследование) [12].

Выделяют несколько форм болевой ДПН:

- острую болевую полневропатию Элленберга: болевые ощущения локализованы в дистальных отделах нижних конечностей и распределены симметрично;
- острую болевую полиневропатию тонких волокон вследствие нормализации углеводного обмена: болевые ощущения также локализованы в дистальных отделах нижних конечностей и распределены симметрично;
- проксимальную диабетическую невропатию (амиотрофию): болевые ощущения локализованы в области бедер и распределены асимметрично;
- торакоабдоминальную невропатию: болевые ощущения локализованы в области грудной клетки и живота и распределены асимметрично или носят опоясывающий характер;
- карпальный синдром (туннельные мононевропатии верхних конечностей): болевые ощущения локализованы в области кистей и распределены симметрично;
- хронический болевой синдром: болевые ощущения локализованы в дистальных отделах нижних конечностей и распределены симметрично.

Кроме того, выделяют кардиоваскулярный, гастроинтестинальный и урогенитальный варианты диабетической вегетативной невропатии.

Успех терапии пациентов с ДПН во многом обусловлен своевременным началом лечения, поскольку в ряде случаев заболевание быстро и неуклонно прогрессирует.

К основным методам терапии ДПН относятся коррекция модифицируемых факторов риска, патогенетическая и симптоматическая терапия.

Контроль течения СД (инсулинотерапия, использование помп, современные противодиабетические лекарственные средства) способствует достижению у большинства пациентов целевых значений уровня глюкозы в крови как натощак, так и после еды. При ведении пациентов с СД на первый план выходят поздние осложнения данного заболевания, в том числе ДПН [5].

Учитывая сказанное, необходимо отметить исключительную важность и актуальность применения патогенетической терапии ДПН.

Среди средств патогенетической терапии одним из наиболее востребованных препаратов является Берлитион (альфа-липоевая (тиоктовая) кислота). Дело в том, что нарушение метаболизма при СД характеризуется повышенным уровнем образования свободных радикалов при угнетении естественных антиоксидантных систем. В то же время Берлитион относится к препаратам, антиоксидантные свойства которых доказаны в ряде рандомизированных контролируемых исследований, а также при выполнении метаанализа (уровень доказательности А) [7, 16, 17]. Альфа-липоевая кислота представляет собой естественный коэнзим митохондриального мультиэнзимного комплекса, который катализирует окислительное декарбоксилирование альфа-кетокислот [18].

Альфа-липоевая кислота в организме восстанавливается до дигидролипоевой кислоты, которая и обеспечивает основные терапевтические эффекты Берлитиона.

Так, дигидролипоевая кислота служит своеобразной ловушкой для супероксида – основного свободного радикала. В свою очередь на фоне инактивации свободных радикалов уменьшается выраженность окислительного стресса.

Кроме того, Берлитион тормозит ингибирование NO-синтазы и препятствует ухудшению кровотока по *vasa nervorum*, а следовательно, предупреждает ишемическое повреждение нервных волокон [12].

Альфа-липоевая кислота улучшает эндотелий-зависимые реакции сосудистой стенки, уменьшает активацию фактора транскрипции NF-κB, улучшает фильтрационную функцию почек и утилизацию глюкозы [19–21].

Таким образом, Берлитион (альфа-липоевую кислоту) можно рассматривать как препарат выбора патогенетической терапии ДПН.

Целью исследования стала оценка эффективности альфа-липоевой кислоты в целях терапии и реабилитации пациентов с ДПН. Проанализированы безопасность и эффективность пероральных и инъекционных форм Берлитиона (альфа-липоевой кислоты) в отношении влияния на боль при ДПН.

Материал и методы

В исследовании участвовали 47 пациентов с верифицированным диагнозом диабетической полиневропатии.

Критериями включения в исследование служили:

- подтвержденный диагноз СД 2-го типа;
- невропатическая боль (> 4 баллов по шкале оценки невропатической боли DN4) в нижних конечностях слабой или умеренной интенсивности (до 3 баллов включительно по цифровой рейтинговой шкале);
- изменения по данным ЭНМГ (снижение скорости распространения возбуждения (СРВ) по нервам нижних конечностей до 35 м/с и менее, увеличение дистальной латентности, полифазия и нарастание длительности М-ответов, повышение латентности и полифазия F-волн).



Критерии исключения:

- коморбидная патология, которая клинически могла проявляться осложнениями в виде полиневропатии с болевым синдромом (дефицит витамина B₁₂, парапротеинемия, алкоголизм, заболевание почек, гипотиреоз, облитерирующее поражение периферических артерий);
- применение анальгетиков или препаратов, прием которых ассоциировался с поражением периферической нервной системы (нестероидные противовоспалительные препараты, антиконвульсанты, антидепрессанты, амиодарон, иммуносупрессоры, статины, метронидазол, химиотерапия).

Алгоритм дифференциальной диагностики обследуемых пациентов включал рутинное общесоматическое обследование: общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, гликемический профиль, содержание гликированного гемоглобина, электрокардиограмму, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование щитовидной железы, органов брюшной полости и почек, электрофорез белков сыворотки крови, ревматические пробы, а также по показаниям – магнитно-резонансную томографию головного и спинного мозга и скантинграфию костей скелета.

Результаты неврологического обследования валидизировались с помощью опросников и шкал: цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ), шкалы оценки невропатической боли (DN4), шкалы неврологических симптомов (NSS).

Кроме того, всем пациентам по стандартному протоколу проводили ЭНМГ, включавшую нейрографию моторных и сенсорных волокон *nn. tibialis, suralis* с двух сторон. При наличии соответствующих показаний исследовались и другие нервы (*nn. peroneus, femoralis, facialis*), проводились игльчатая электромиография и транскраниальная магнитная стимуляция.

На основании результатов обследования все пациенты были разделены на две группы, сопоставимые

по половозрастным характеристикам и выраженности клинических проявлений (интенсивность боли).

Первую группу составили 23 пациента, вторую – 24 пациента. Больным первой группы назначали внутривенные капельные инфузии Берлитиона 600 мг на 200 мл физиологического раствора ежедневно в течение 14 дней, после чего препарат применяли перорально в утренние часы за полчаса до еды в суточной дозе 600 мг на один прием в течение 16 дней. Пациенты второй группы в течение 30 дней получали Берлитион перорально в дозе 600 мг по аналогичной схеме.

Результаты оценивались в трех контрольных точках – на 15-е, 21-е и 30-е сутки от начала лечения путем проведения повторных клинических тестирований и ЭНМГ. При статистическом анализе данных использовали программу STATISTICA 10.0. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе обследования была установлена валидность групп сравнения по показателям пола, возраста, интенсивности боли (табл. 1). Обращает на себя внимание тот факт, что у всех обследуемых определялась незначительная или умеренная выраженность клинических нарушений по шкале NSS. В неврологическом статусе двигательные и рефлекторные расстройства определялись крайне редко (исключительно в виде снижения ахилловых рефлексов) – лишь у двух (8,6%) пациентов первой группы и трех (12,5%) пациентов второй группы.

Нарушения в рефлекторной сфере не коррелировали с выраженностью изменений, выявленных при проведении ЭНМГ. При этом результаты, полученные при использовании данного метода обследования, свидетельствовали о более значимом снижении значений СРВ по сравнению с амплитудой дистального М-ответа, то есть превалировал демиелинизирующий характер повреждения нервных волокон над аксональным.

Таблица 1. Характеристика пациентов групп сравнения

Показатель	1-я группа (n = 23)	2-я группа (n = 24)
Мужчины/женщины, %	43,4/56,6	37,5/62,5
Возраст, лет	62,9 ± 7,5	65,5 ± 7,9
ЦРШ, балл	2,2 ± 0,5	2,3 ± 0,7
DN4, балл	7,8 ± 1,8	6,5 ± 2,0
NSS, балл	4,9 ± 1,1	4,3 ± 1,3
ЭНМГ:		
■ СРВ (<i>n. tibialis</i>), м/с	32,0 ± 3,1	30,9 ± 4,1
■ амплитуда М-ответа (<i>n. tibialis</i>), мВ	1,8 ± 1,5	2,1 ± 0,9

Отмечалась хорошая переносимость Берлитиона. Нежелательных реакций не зафиксировано, необходимость в отмене данного препарата отсутствовала. В то же время через две недели от начала лечения статистически значимая положительная динамика не зарегистрирована ни по одному анализируемому показателю.

При контрольном обследовании на 21-й день терапии определялись статистически значимые отличия по показателям интенсивности боли (ЦРШ) у пациентов первой группы ($p < 0,05$).

Кроме того, в обеих группах прослеживалась тенденция к улучшению параметров ЭНМГ в виде некоторого нарастания СРВ и амплитуды М-ответа, но эти изменения не достигали уровня статистически значимых. Статистически значимые изменения по шкале NSS через три недели терапии не выявлены.

К 30-му дню лечения статистически значимые изменения показателей интенсивности боли по сравнению с первоначальными значениями, но без достоверных межгрупповых различий зафиксированы в обеих группах (табл. 2). Обращает на себя внимание индивидуальный характер выраженности ответов участников исследования на проводимое лечение. К 30-му дню терапии у пяти (21,7%) пациентов первой и четырех (16,7%) пациентов второй группы болевые ощущения не фиксировались вовсе. Однако эти изменения коррелировали исключительно с достоверной положительной динамикой показателей NSS. У обследуемых обеих



Таблица 2. Динамика клинико-инструментальных показателей

Показатель	15-й день		21-й день		30-й день	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
ЦРШ, балл	2,0 ± 0,7	1,9 ± 1,0	0,9 ± 1,1*	1,9 ± 1,3	0,8 ± 1,1*	0,6 ± 1,7*
NSS, балл	4,3 ± 1,5	4,5 ± 1,5	4,0 ± 1,7	4,1 ± 1,8	3,9 ± 1,9	3,8 ± 2,0
СРВ, м/с	34,1 ± 3,3	32,9 ± 4,2	35,3 ± 3,7	33,1 ± 3,9	36,0 ± 4,1	34,7 ± 3,8
Амплитуда М-ответа, мВ	1,9 ± 1,7	1,9 ± 1,1	2,1 ± 1,4	1,8 ± 1,5	2,3 ± 1,8	2,0 ± 1,4

* Различия статистически значимы по сравнению с первоначальными уровнями.

групп с менее значимыми изменениями интенсивности боли либо не выявлялись подобные связи, либо определялись слабые связи только с изменениями показателей NSS. Статистически значимая динамика параметров ЭНМГ отмечалась у пациентов с регрессированием негативных чувствительных расстройств (гипестезия).

Обсуждение

Слабо выраженный болевой синдром при ДПН наблюдается при умеренной сопутствующей клинической симптоматике, как правило в чувствительной сфере. В основе подобного нарушения лежит смешанное поражение в основном по типу миелопатии, хотя при ДПН, согласно ЭНМГ, могут выявляться признаки, соответствующие как аксонопатии (снижение амплитуды М-ответа), так и демиелинизации (легкое или умеренное снижение скорости проведения по нервам, увеличение дистальной латенции, изменение F-волн) [22]. Возможно снижение скорости проведения импульса по моторным и сенсорным нервам уже на ранней стадии развития невропатии, но затем в течение длительного периода скорость проведения остается стабильной, а признаки аксонопатии неуклонно нарастают. Необходимо также учитывать,

что умеренное снижение скорости проведения импульса по двигательным волокнам может отражать не столько демиелинизацию, сколько значительную утрату крупных аксонов [22].

Согласно результатам исследования, в пользу демиелинизации говорит отсутствие корреляции между результатами ЭНМГ (СРВ по моторным проводникам) и клиническими изменениями в двигательной сфере. В то же время при аксонопатии двигательные нарушения были бы выражены значительно ярче.

Результаты исследования свидетельствуют также об отсутствии корреляции между динамикой интенсивности боли и изменениями параметров ЭНМГ.

Берлитион продемонстрировал эффективность у пациентов с ДПН. Эффективность ступенчатой терапии и эффективность пероральной формы Берлитиона сопоставимы, но в первом случае эффект наступает на неделю раньше.

В целях повышения эффективности патогенетической терапии Берлитионом необходимо его длительное применение (более месяца), что согласуется с результатами ряда других исследований. Так, показана эффективность Берлитиона в дозе от 600 до 1800 мг/сут при его использовании в течение 4–6 месяцев [7, 23]. Тем не менее

результаты первого в истории исследования эффективности пероральной формы альфа-липовой кислоты (ALADIN), выполненного с соблюдением требований доказательной медицины, показали статистически значимый эффект уже через три недели от начала ее применения [24].

В другом известном исследовании Oral Pilot (ORPIL) Study, посвященном анализу эффективности пероральной формы альфа-липовой кислоты, также зафиксирована статистически значимая эффективность Берлитиона уже через три недели после начала терапии [25].

Исследователи единодушно сходятся во мнении, что Берлитион эффективен у пациентов с ДПН. Что касается оптимальных сроков использования и наиболее эффективных доз Берлитиона, точки зрения несколько расходятся. В связи с этим дальнейшие исследования альфа-липовой кислоты у пациентов с СД представляются интересными и весьма полезными с практической точки зрения.

Заключение

Патогенетическая терапия ДПН является важнейшим фактором, определяющим эффективность комплексного лечения пациентов, страдающих данным заболеванием. Препаратом выбора патогенетической терапии при данной патологии остается Берлитион (альфа-липовая кислота), характеризующийся наиболее доказанной эффективностью и безопасностью. На основании результатов представленного и ряда других исследований Берлитион можно рекомендовать для широкого использования как в стационарной, так и в амбулаторной практике. *

Литература

1. Левин О.С. Полинейропатии. Клиническое руководство. М.: МИА, 2011.
2. Недосугова Л.В. Патогенез, клинические проявления, подходы к лечению диабетической полинейропатии // Медицинский совет. 2013. № 12. С. 43–49.
3. Эндокринология. Национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
4. Садырин А.В., Карпова М.И., Долганов М.В. Диабетическая полинейропатия: вопросы патогенеза и возможности лечения // РМЖ. 2016. № 1. С. 47–50.



5. *Строков И.А., Фокина А.С.* Альфа-липоевая кислота – основное фармакологическое лечение диабетической полиневропатии в стационаре и поликлинике // Медицинский совет. 2016. № 17. С. 28–33.
6. *Diabetes Control and Complications Trial Research Group.* The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy // *Ann. Intern. Med.* 1995. Vol. 122. № 8. P. 561–568.
7. *UK Prospective Diabetes Study Group.* Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type II diabetes (UK PDS 33) // *Lancet.* 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
8. *Brownlee M.* Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature.* 2001. Vol. 414. № 6865. P. 813–820.
9. *Brownlee M.* The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism // *Diabetes.* 2005. Vol. 54. № 6. P. 1615–1625.
10. *Pfiefer M.A., Schumer M.P.* Clinical trials of diabetic neuropathy: past, present and future // *Diabetes.* 1995. Vol. 44. № 12. P. 1355–1361.
11. *Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan D.M., Genuth S., Lachin J. et al.* The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.
12. *Нестерова М.В., Галкин В.В.* Диабетическая полиневропатия: патогенез, классификация, клиническая картина и лечение // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013. № 5 (2). С. 97–105.
13. *Прихожан В.М.* Поражение нервной системы при сахарном диабете. М.: Медицина, 1981.
14. *Pittenger G.L., Malik R.A., Bircus N. et al.* Specific fiber deficits in sensorimotor diabetic polyneuropathy correspond to cytotoxicity against neuroblastoma cells of sera from patients with diabetes // *Diabet. Care.* 1999. Vol. 22. № 11. P. 1839–1844.
15. *Srinivasan S., Stevens M.J., Sheng H. et al.* Serum from patients with type 2 diabetes with neuropathy induces complement-independent, calcium-dependent apoptosis in cultured neuronal cells // *J. Clin. Invest.* 1998. Vol. 102. № 7. P. 1454–1462.
16. *Калинин А.П., Котов С.В., Рудакова И.Г.* Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. Руководство для врачей. М.: МИА, 2009.
17. *Tesfaye S., Chaturvedi N., Simon E.M. et al.* Vascular risk factors and diabetic neuropathy // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. № 4. P. 341–350.
18. *Reed L.J.* Multienzyme complex // *Acc. Chem. Res.* 1974. Vol. 7. P. 40–46.
19. *Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др.* Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2000. Т. 130. № 10. С. 437–441.
20. *Borcea V., Nourooz-Zadeh J., Wolff S.P. et al.* Alpha-lipoic acid decreases oxidative stress in patients with diabetes mellitus // *Free Radic. Biol. Med.* 1999. Vol. 26. № 11–12. P. 1495–1500.
21. *Hofmann M.A., Bierhaus A., Zumbach M.S. et al.* Insufficient glycemic control increases nuclear factor-κB binding activity in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with type I diabetes // *Diabetes Care.* 1998. Vol. 21. № 8. P. 1310–1316.
22. *Левин О.С.* Диагностика и лечение диабетической полиневропатии // *Consilium Medicum.* 2009. № 9. С. 70–76.
23. *Cabezas-Cerrato J.* The prevalence of diabetic neuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups // *Diabetologia.* 1998. Vol. 41. № 11. P. 1263–1269.
24. *Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al.* Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia.* 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.
25. *Strokov I.A., Bursa T.R., Drepa O.I. et al.* Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based case-control study // *Acta Diabetol.* 2003. Vol. 40. Suppl. 2. P. 375–379.

Diabetic Polyneuropathy: Features of Etiopathogenesis, Diagnosis and Pathogenetic Therapy

D.A. Iskra, PhD, Prof.¹, V.V. Kovalchuk, PhD, Prof.², E.R. Barantsevich, PhD, Prof.³

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University

² City Hospital № 38 named after N.A. Semashko, Saint Petersburg

³ Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Contact person: Vitaly V. Kovalchuk, vikoal67@mail.ru

The article analyzes the features of etiology, risk factors, pathomorphological causes, pathogenesis mechanisms, main forms and clinical manifestations of diabetic polyneuropathy. Presented the results of the study of the comparative efficacy and safety of oral and injectable forms of Berlithion (alpha-lipoic acid) in patients with diabetic polyneuropathy. The results of therapy were evaluated using a digital rating scale, the DN4 neuropathic pain rating scale, and the NSS neurological symptom scale. In addition, all patients underwent electroneuromyography according to the standard protocol. Shown that the effectiveness of step therapy and the effectiveness of the oral form of Berlithion are comparable, but in the first case, the effect occurs a week earlier. The effectiveness of pathogenetic therapy with Berlithione is enhanced by its long-term use (over a month).

Key words: diabetic polyneuropathy, pain syndrome, diabetes, Berlithion, alpha-lipoic acid



Синдром вегетативной дисфункции и возможная связь его декомпенсации с патологическим овальным отверстием

Е.Ф. Онищенко, д.м.н., В.Г. Помников, д.м.н., проф., В.В. Дорофеева

Адрес для переписки: Виктория Владимировна Дорофеева, dorofeevavv@rwmed.ru

Для цитирования: Онищенко Е.Ф., Помников В.Г., Дорофеева В.В. Синдром вегетативной дисфункции и возможная связь его декомпенсации с патологическим овальным отверстием // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 31. С. 74–77.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-31-74-77

На сегодняшний день недостаточно изученными остаются особенности течения клинических вариантов синдрома вегетативной дисфункции (СВД), их декомпенсация и взаимосвязь с формирующейся сосудистой патологией центральной нервной системы (ЦНС). С практической точки зрения СВД чаще трактуют как психогенно обусловленные полисистемные вегетативные нарушения, вызванные нарушением деятельности структур ЦНС (верхних отделов ствола мозга, гипоталамуса, лимбической системы) и воздействием стрессорных факторов. Подобная клиническая картина наблюдается при ряде заболеваний и расстройств. В статье рассмотрена проблема парадоксальной эмболии (ПЭ) как причины церебральных сосудистых катастроф. Проанализированы патогенетические аспекты данного состояния, приведены актуальные результаты клинико-функциональных, инструментальных и дополнительных исследований на всех этапах обследования и наблюдения, включая основной патентный метод выявления готовности к ПЭ – пролонгированную контрастную эхокардиографию, обеспечивающую имитационное моделирование ПЭ. Особое внимание уделено лечебно-профилактическим мероприятиям на ранней стадии функциональных нарушений, а также интервенционным лечебным хирургическим методикам с использованием окклюдерного устройства для улучшения показателей реабилитации и исключения в дальнейшем сосудистых поражений головного мозга.

Ключевые слова: парадоксальный эмболизм, открытое овальное окно, пролонгированная инфузионная контрастная эхокардиография, вегетативная дисфункция, декомпенсация

Введение

В последние годы изучение проблемы парадоксальной эмболии (ПЭ) как причины церебральных сосудистых катастроф вызывает большой интерес исследователей [1–6]. ПЭ может возникать на фоне ряда патологических состояний, основными из которых считаются дефекты

межпредсердной или межжелудочковой перегородки, незаращенное овальное отверстие межпредсердной перегородки и легочное венозно-артериальное шунтирование [3, 4]. Особое внимание привлекает открытое овальное отверстие (ООО), рассматриваемое как доминирующий путь реализации ПЭ [6, 7].

Цель исследования – оценить возможную связь между готовностью к ПЭ у пациентов с синдромом вегетативной дисфункции (СВД) и наличием ООО и возникновением церебральных сосудистых нарушений.

Материал и методы

Было обследовано 128 пациентов (92 мужчины и 36 женщин) в возрасте от 16 до 39 лет. Изучали не только наличие (отсутствие) ООО у пациентов с СВД, но и его возможную взаимосвязь с готовностью к ПЭ. Поэтому обследовались молодые люди различных групп при их призыве на службу в Российскую Армию по направлению районных военкоматов, что расширило возможности набора пациентов для исследования. Наибольший интерес представляли пациенты с различной (даже минимально выраженной) сердечно-сосудистой или церебральной патологией на фоне СВД, но хорошо переносившие используемые методы, включая контрастную эхокардиографию (ЭхоКГ).

Кардиологическое обследование проводилось в специализированном кардиологическом отделении стационара. Кроме обычных исследований уровня холестерина и его фракций в крови, содержания глюкозы и других биохимических показателей выполнялись электрокардиография и ультразвуковое исследование сердца по общепринятой методике.



Оценка состояния вегетативной нервной системы (ВНС) имеет значение при анализе текущего состояния не только лиц с заболеваниями нервной системы, но и здоровых людей с целью определения функционального состояния и адаптационных резервов [8]. Тесты, предложенные в конце XIX – начале XX в. и претерпевшие незначительные изменения, успешно применяются и сегодня. В целях объективной оценки вегетативно-сосудистой неустойчивости мы использовали следующие рекомендуемые тесты [8, 9].

Ортостатическая проба позволяет оценить функциональное состояние симпатического отдела ВНС. После отдыха в положении лежа в течение пяти минут пациент принимает удобную позу в вертикальном положении. Частота сердечных сокращений (ЧСС) и уровень артериального давления (АД) определяются до и после перевода пациента в вертикальное положение. В норме прирост ЧСС после вертикализации составляет от шести до 30 ударов в минуту. Превышение 30 ударов в минуту свидетельствует о наличии симпатикотонии.

Клиностатическая проба помогает определить функциональное состояние парасимпатического отдела ВНС. После нахождения в вертикальном положении в течение пяти минут пациент принимает горизонтальное положение. ЧСС и АД оцениваются до и после принятия горизонтального положения. В норме отмечается урежение ЧСС на 4–6 ударов в минуту в первые 15–20 секунд (более высокая возбудимость парасимпатического отдела). При урежении ЧСС более шести ударов в минуту диагностируется парасимпатикотония.

Ортотестостатическая проба используется для выявления вегетативно-сосудистой неустойчивости при подозрении на наличие СВД (вегетативно-сосудистой дистонии, нейрорегуляторной дистонии, нейроциркуляторной астении и т.п.) при обследовании пациентов, имеющих в анамнезе синкопальные состояния. В течение пяти минут пациент находится

в горизонтальном положении. Измеряются уровни АД и ЧСС. Затем пациент встает и занимает удобную для него позу. Уровни АД и ЧСС измеряются сразу после вертикализации, в конце первой, пятой, десятой и 15-й минуты. Далее пациент ложится. Уровни АД и ЧСС определяются сразу после принятия горизонтального положения, в конце первой и третьей минуты. При необходимости время нахождения в вертикальном положении может быть увеличено до 30 минут.

По результатам тестов оформляли протокол с заключением о наличии или отсутствии вегетативно-сосудистой неустойчивости как отражения дисфункции ВНС.

Из инструментальных методов использовались магнитно-резонансная томография головного мозга, дуплексное сканирование с ультразвуковой доплерографией.

Наиболее точным методом прямого прижизненного наблюдения особенностей предсердий является чреспищеводная ЭхоКГ [3, 10]. Она считается методом выбора при выявлении ООС как варианта строения межпредсердной перегородки. Использование данного метода технически более сложное, чем трансторакальной ЭхоКГ, требует применения специального дорогостоящего ультразвукового датчика и дополнительной подготовки медперсонала.

Помимо клинических исследований для выявления готовности к ПЭ всем пациентам с ООС выполнялась пролонгированная инфузионная контрастная ЭхоКГ (ПИКЭ) с раствором перекиси водорода в сочетании со стресс-тестовым комплексом, включающим пробу Вальсальвы, кашлевой тест, тест с инспираторным напряжением и нитроглицериновую пробу. Пролонгированная контрастная ЭхоКГ относится к основным методам диагностики готовности к ПЭ, поскольку обеспечивает имитационное моделирование ПЭ посредством движения за внутрисердечным движением микропузырьков кислорода, представляющих безопасный для здоровья вариант газовых микроэмболов.

Применение ПИКЭ предусматривало внутривенную капельную инфузию 0,3%-ного раствора перекиси водорода 1,5–2 мл на 1 кг массы тела больного со скоростью 6–12 мл/мин. Пролонгированная контрастная ЭхоКГ позволяет получить стойкое эхо-контрастирование в течение относительно длительного периода времени (5–20 минут), необходимого для выполнения провоцирующих ПЭ стресс-тестов. О наличии готовности к ПЭ вследствие право-левого межпредсердного шунта через ООС судили по наличию феномена «позитивного контрастирования» – появлению в левых камерах сердца эхо-позитивных контрастных микропузырьков. В качестве основного метода оценки ООС как анатомической формы межпредсердной перегородки использовали чреспищеводную ЭхоКГ, позволяющую оценить состояние внутрисердечных структур [3].

Результаты и их обсуждение

Для уточнения роли ООС и готовности к ПЭ при оценке состояния жизнедеятельности пациентов с СВД нами обследовано (при наличии их информированного согласия):

- 20 здоровых лиц – призывники в возрасте 16–18 лет без шумов в сердце: ООС выявлено у четырех (20%);
- 40 пациентов с СВД, проявляющихся функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы без синкопальных состояний в анамнезе: ООС выявлено у девяти (22,5%);
- 26 пациентов с СВД с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися обмороками: ООС выявлено у семи (26,9%);
- 16 больных в возрасте 19–35 лет с СВД и паническими атаками в анамнезе в отсутствие данных об артериальной гипертензии: ООС выявлено у четырех (25,0%);
- 26 призывников в возрасте 16–18 лет с СВД и невинными шумами в сердце: ООС выявлено у шести (23,1%).



Общие сведения о пациентах, включенных в данное исследование, и процент выявленного ООО при проведении чреспищеводной ЭхоКГ представлены в табл. 1.

Данные анамнеза пациентов внесли в амбулаторные и стационарные карты. Вегетативные нарушения подтверждены при стационарном обследовании с выполнением необходимых вегетативных проб и использованием дополнительных методов обследования.

Группу из 40 пациентов составили 34 мужчины и шесть женщин в возрасте от 18 и до 39 лет с СВД в виде функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы без синкопальных состояний в анамнезе. Клиническая картина у них была представлена СВД, в который мы включили и проявления нейроциркуляторной дистонии, нейроциркуляторной астении (термины, широко ис-

пользованные ранее, особенно в амбулаторной практике).

В группу из 26 человек с СВД и функциональными нарушениями (обмороками) вошли 20 женщин и шесть мужчин в возрасте от 20 до 27 лет. Как и в предыдущей группе, у пациентов данной группы имела место аналогичная клиническая картина. У них в анамнезе были зафиксированы обмороки, причем не менее двух-трех у каждого больного в данном исследовании.

Психовегетативные пароксизмы на фоне СВД зарегистрированы у шести мужчин и десяти женщин в возрасте от 19 до 35 лет. Если психовегетативные пароксизмы фиксировались однократно, мы включали в исследование только пациентов, которые были доставлены в неврологический стационар по данному поводу и обследовались там.

Группу призывников с СВД и невинными шумами в сердце (НШС) представляли только юноши в возрасте от 16 до 18 лет. Такого же возраста были и здоровые призывники.

В целом преобладали пациенты в возрасте от 16 до 25 лет.

При исследовании готовности к ПЭ в данной группе больных наблюдалась иная картина.

Результаты исследования показали, что высокая частота выявления ПЭ прежде всего отмечается при заболеваниях, протекающих с симптомами церебральной дисфункции. Распространенность готовности к ПЭ при некоторых заболеваниях и особых состояниях сердечно-сосудистой системы представлена в табл. 2.

В частности, при СВД с обморочными состояниями готовность к ПЭ составила 31,8%, при психовегетативных пароксизмах в отсутствие артериальной гипертензии – 31,3% (табл. 2).

Данные показатели оказались значительно выше, чем у практически здоровых лиц – призывников без НШС (5,3% случаев), с высоким уровнем достоверности ($p \leq 0,05$). Важно, что при оценке частоты ООО с помощью чреспищеводной ЭхоКГ (табл. 1) у 40 пациентов аналогичной возрастной группы с СВД и функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы без признаков церебральной дисфункции (20,0% случаев) достоверного различия не выявлено ($p > 0,05$). Кроме того, не было достоверным рассматриваемое различие с группой призывников с СВД и НШС, у которых ООО обнаружено в 23,1% случаев.

Таблица 1. Процент выявленного ООО при проведении чреспищеводной ЭхоКГ

Группа лиц	Число обследованных, абс.	Пол		Возраст, лет	Процент выявленного ООО
		м	ж		
СВД без синкопальных состояний	40	34	6	18–39	22,5
СВД с обмороками	26	6	20	20–27	26,9
Панические атаки в анамнезе у лиц с СВД без артериальной гипертензии	16	6	10	19–35	25,0
Призывники с СВД и НШС	26	26	-	16–18	23,1
Здоровые призывники без НШС	20	20	-	16–18	20,0
Всего	128	92	36	16–39	

Примечание: СВД – синдром вегетативной дистонии, нейроциркуляторная дистония, нейроциркуляторная астения. НШС – невинные шумы в сердце. $p > 0,05$ по выявленному проценту ООО – 2–5, 3–5.

Таблица 2. Распространенность готовности к ПЭ

Заболевание	Число обследованных	Частота обнаружения готовности к ПЭ, абс. (%)
СВД без синкопальных состояний	36	5 (14,1)
СВД с обмороками	22	7 (31,8)
Панические атаки у лиц на фоне СВД без артериальной гипертензии	16	5 (31,3)
Призывники с СВД и НШС	26	6 (23,1)
Здоровые призывники без НШС	19	1 (5,3)

Примечание. НШС – невинные шумы в сердце. СВД – синдром вегетативной дисфункции. $p < 0,05$ – 1–5, 2–5, 3–5, 4–5.

Заключение

В ходе исследования установлено, что у лиц с СВД и расстройствами функции головного мозга, не имеющих самостоятельных тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний, готовность к ПЭ отмечается заметно чаще, чем у практически здоровых лиц. Очевидно, что при наличии готовности к ПЭ у пациентов с СВД возникновение церебральных нарушений гемодинамики более



вероятно, чем в популяции. Так, наличие ОО у лиц молодого возраста с СВД при подтвержденной готовности к ПЭ следует расценивать как неблагоприятный фактор прогноза состояния жизнедеятельности, требующий реальных профилактических или лечебных мероприятий. Таким образом, необходимо использовать целенаправленный подход к своевременной диагностике го-

товности к ПЭ и при оценке лиц с СВД, особенно при наличии ОО. В плане прогноза важно выявление не собственно ОО у молодых людей с СВД, а наличие готовности к ПЭ, которая приводит к тяжелейшим сосудистым осложнениям.

Определение степени вовлечения в процесс церебральных сосудов и нарушений мозговой гемодинамики, возможностей

компенсации и причин декомпенсации будет способствовать реальному прогнозированию течения болезни, составлению обоснованной индивидуальной программы реабилитации, проведению восстановительного лечения больных и инвалидов, в том числе с кардиальной патологией, приводящей к декомпенсации деятельности центральной нервной системы. *

Литература

1. Суслина З.А., Фоякин А.В., Четкин А.О. и др. Патогенетическая гетерогенность ишемического инсульта и открытое овальное окно // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008. № 3. С. 4–8.
2. Помников В.Г., Онищенко Е.Ф., Березина Н.Н. и др. Церебральная сосудистая патология у пациентов с открытым овальным окном предсердной перегородки // *Практическая неврология и нейрореабилитация*. 2010. № 1. С. 10–12.
3. Онищенко Е.Ф., Помников В.Г. Открытое овальное окно в кардионеврологии. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2016.
4. Рудой А.С., Бова А.А., Земцовский Э.В. и др. Структурные аномалии сердца. Национальные (международные) рекомендации. Минск, 2016.
5. Kaste M., Norving B. From the World Stroke Day to the World Stroke Campaign: one in six: act now // *Int. J. Stroke*. 2010. Vol. 5. № 5. P. 342–343.
6. Mattle H.P., Meier B., Nedeltchev K. Prevention of stroke in patients with patent foramen ovale // *Int. J. Stroke*. 2011. Vol. 2. № 3. P. 33–45.
7. Petty G.W., Khandheria B.K., Meissner L. et al. Population-based study of the relationship between patent foramen ovale and cerebrovascular ischemic events // *Mayo Clin. Proc.* 2006. Vol. 81. № 5. P. 602–608.
8. Наумов К.М., Литвиненко И.В. Вегетативные тесты в диагностике синдрома вегетативно-сосудистой неустойчивости // *Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы. Сборник статей и тезисов*. СПб., 2016. С. 69–71.
9. Нагорная Н.В., Четверик Н.А. Проба с длительным пассивным ортостазом – золотой стандарт выявления вазовагальных причин синкопальных состояний у детей // *Здоровье ребенка*. 2009. № 3 (18). С. 86–89.
10. Schuchlenz H.W., Weihs W., Beitzke A. et al. Transesophageal echocardiography for quantifying size of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebrovascular events // *Stroke*. 2002. Vol. 33. № 1. P. 293–296.

Autonomic Dysfunction Syndrome and Possible Association of Its Decompensation with a Pathological Oval Hole

E.F. Onishchenko, PhD, V.G. Pomnikov, PhD, Prof., V.V. Dorofeyeva

Saint Petersburg Institute of Advanced Medical-Experts

Contact person: Viktoria V. Dorofeyeva, dorofeevavv@rwmed.ru

To date, the features of the course of various clinical variants of the autonomic dysfunction syndrome (SVD), their decompensation and relationship with the emerging vascular pathology of the central nervous system remain insufficiently studied. From a practical point of view, SVD is more often understood as psychogenically determined polysystem vegetative disorders that occur as a result of violations of the central nervous system structures: the upper parts of the brain stem, hypothalamus, limbic system, under the influence of stress factors. This pattern is observed in a significant number of diseases and disorders. The article considers the problem of paradoxical embolism (PE) as a cause of cerebral vascular catastrophes. The pathogenetic aspects of this condition are considered, the actual results of clinical and functional studies, instrumental and additional methods at all stages of examination and observation are presented, including the main patent method for detecting readiness for PE – prolonged contrast Echo cardiography, which provides simulation of PE. Special attention is paid to therapeutic and preventive measures at an early stage of functional disorders, as well as interventional therapeutic surgical techniques using an occluder device to improve rehabilitation indicators and exclude further vascular lesions of the brain.

Key words: paradoxical embolism, open oval window, prolonged infusion contrast Echo cardiography, autonomic dysfunction, decompensation



Фармакотерапия коморбидной инсомнии у пациентов с ноктурией или хронической болью

Е.В. Царева

Адрес для переписки: Елена Вячеславовна Царева, tsareva.ev@unisongroup.ru

Для цитирования: Царева Е.В. Фармакотерапия коморбидной инсомнии у пациентов с ноктурией или хронической болью // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 31. С. 78–84.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-31-78-84

Коморбидность инсомнии и ноктурии или хронических болевых синдромов широко распространена в общей популяции, а также среди пациентов общетерапевтического профиля. Коморбидность указанных состояний объясняется общностью патогенетических механизмов и приводит к хронизации основного заболевания и нарушений сна. При назначении фармакотерапии пациентам с коморбидной инсомнией необходимо учитывать время действия препаратов и риск возникновения дыхательных и двигательных расстройств во время сна. Коррекция нарушений сна необходима для повышения безопасности и эффективности лечения основного заболевания и улучшения качества жизни коморбидных пациентов.

Ключевые слова: взрослые, нарушения сна, бессонница, ноктурия, хроническая боль, депрессия, фармакотерапия, доксиламин

Введение

Каждый пятый российский пациент, который обращается за медицинской помощью, предъявляет жалобы на бессонницу [1]. Распространенность инсомнии среди пожилых пациентов составляет 32,9% [2]. В группе неврологических пациентов коморбидность инсомнии достигает 83,3% [3]. В 90% случаев выявленная бессонница носит вторичный характер на фоне психических, соматических или сомнологических заболеваний. Как правило, инсомния сопровождается психические, сердечно-сосудистые, неврологические, гастроинтестинальные, дыхательные и урологические расстройства (табл. 1) [4]. Болевые синдромы, входящие в топ-5 самых распространенных причин обращения к врачу вместе с нарушениями сна [5], сочетаются с инсомнией у 48% пациентов [4]. Ноктурия, характерная для трети лиц в возрасте 30 лет и как минимум для 60% пациентов

старше 60 лет [6], является ведущей причиной ночных пробуждений в 40–77% случаев [6]. Кроме того, наличие инсомнии существенно повышает риск ухудшения или развития коморбидных расстройств (табл. 2). В то же время нельзя забывать о влиянии собственно лекарственных препаратов: лечение основного заболевания может вызвать или усугубить нарушение сна (табл. 3) [7–11]. Например, использование миорелаксантов и транквилизаторов при миофасциальном синдроме в сочетании с инсомнией может спровоцировать апноэ во сне и фрагментацию сна. Применение антидепрессантов при нейропатической боли в сочетании с инсомнией способно вызывать или усиливать синдром беспокойных ног и проявления инсомнии. В связи с этим терапия должна быть направлена на устранение не только ведущей причины бессонницы, но и собственно нарушений сна.

Понимание механизмов влияния инсомнии, а также методов профилактики и лечения нарушений сна позволит существенно повысить контроль, безопасность и эффективность лечения пациентов с коморбидной бессонницей.

Взаимовлияние инсомнии и коморбидных состояний

Патогенетические механизмы коморбидности инсомнии целесообразно рассматривать с позиции влияния не только основного заболевания на формирование бессонницы, но и собственно нарушений сна на развитие коморбидного состояния.

Проанализировав коморбидность хронической боли и инсомнии, исследователи предположили, что не столько боль нарушает сон, сколько нарушенный сон способствует возникновению хронической боли [12]. Одним из механизмов развития нарушений сна при длительном течении болевого синдрома считается стрессовое воздействие боли с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В результате баланс системы поддержания сна вентролатерального ядра, выделяющего ГАМК и галанин, смещается в сторону системы поддержания бодрствования, которая опосредует влияние через нейромедиаторы гистамин (регулирует активность коры и бодрствование), орексин, ацетилхолин, норэпинефрин, серотонин, допамин. Именно этим объясняется спектр препаратов, назначаемых при бессоннице. Эффекты центрo-латерального ядра



ингибируются посредством норадреналина и ацетилхолина. Поэтому стрессовая реакция с характерным повышением уровня адренкортикотропного гормона, норадреналина и кортизола закономерно нарушает процесс засыпания, непрерывность сна и процесс последующего бодрствования [13]. Кроме того, активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси запускает гиперсекрецию цитокинов и провоспалительных факторов, что влечет за собой изменение иммунной активности и нарушение баланса нейромедиаторов антиноцицептивной реакции, в частности серотонина и допамина. Таким образом, боль как стрессовая реакция и инсомния поддерживают друг друга. Это находит подтверждение в научных работах. Показано, что непродолжительный сон или его полная депривация повышает чувствительность к боли [14]. Длительное использование опиоидов способно нарушать структуру сна и тем самым способствовать усилению боли [15]. Как показали результаты изучения структуры сна, расстройство сна может фактически подавлять процесс облегчения боли. В случае коморбидности ноктурии и инсомнии имеют место сходные с хронической болью механизмы

Таблица 1. Распространенность инсомнии на фоне соматических заболеваний

Нозология	Нозология, %		Некорректированное ОШ (95% ДИ)	Скорректированное ¹ ОШ (95% ДИ)
	ПСИ	ПБИ		
Кардиологические заболевания	21,9	9,5	2,68 (1,58–4,53) ²	2,27 (1,13–4,56) ³
Онкологические заболевания	8,8	4,2	2,17 (1,01–4,67) ³	2,58 (0,98–6,82)
Артериальная гипертензия	43,1	18,7	3,29 (2,16–5,01) ²	3,18 (1,90–5,32) ²
Неврологические заболевания	7,3	1,2	6,24 (2,09–18,59) ⁴	4,64 (1,73–15,67) ³
Нарушение дыхания	24,8	5,7	5,43 (3,06–9,62) ²	3,78 (1,73–8,27) ⁴
Урологические заболевания	19,7	9,5	2,35 (1,37–4,01) ⁴	3,28 (1,67–6,43) ⁴
Диабет	13,1	5,0	2,88 (1,48–5,63) ⁴	1,80 (0,78–4,16)
Хроническая боль	50,4	18,2	4,56 (3,00–6,94) ²	3,19 (1,92–5,29) ²
Желудочно-кишечные заболевания	33,6	9,2	4,97 (3,05–8,12) ²	3,33 (1,83–6,05) ²
Другие медицинские состояния	86,1	48,4	6,63 (3,93–11,18) ²	5,17 (2,93–9,12) ²

¹ Скорректировано по симптомам депрессии, тревоги и нарушений сна.

² $p < 0,001$.

³ $p < 0,05$.

⁴ $p < 0,01$.

Примечание. ПСИ – пациенты с инсомнией. ПБИ – пациенты без инсомнии. % – доля ПСИ или ПБИ. ОШ – отношение шансов. 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

активации стрессовой реакции в ответ на фрагментацию сна из-за ночного пробуждения для мочеиспускания. Увеличение уровня катехоламинов сопровождается не только микроактивациями со снижением качества сна или макропробуждениями со сложностью повторного засыпания, но и стимуляцией альфа-адренорецепторов гладких мышц нижних мочевыводящих путей и сокращением мочевого пузыря, что в свою оче-

редь способствует поддержанию ноктурии. Таким образом, инсомния наряду с уменьшением емкости мочевого пузыря и суточной и ночной полиурией считается самостоятельной причиной ноктурии [16]. Следует отметить, что ночная полиурия также может быть обусловлена нарушением сна. При сочетании инсомнии и апноэ во сне включается дополнительный механизм формирования ноктурии. Периодические остановки дыхания с десатурацией

Таблица 2. Коморбидность медицинских расстройств с инсомнией

Нозология	Нозология, количество пациентов		Инсомния, %		Некорректированное ОШ (95% ДИ)	Скорректированное ¹ ОШ (95% ДИ)	Скорректированное ² ОШ (95% ДИ)
	ПСЗ	ПБЗ	ПСЗ	ПБЗ			
Кардиологические заболевания	68	470	44,1	22,8	2,68 (1,58–4,53) ³	2,11 (1,07–4,15) ⁴	0,89 (0,42–1,85)
Онкологические заболевания	29	509	41,4	24,6	2,17 (1,01–4,67) ⁴	2,50 (1,01–6,21) ⁴	1,67 (0,63–4,42)
Артериальная гипертензия	134	404	44,0	19,3	3,29 (2,16–5,01) ³	9,19 (1,87–5,43) ⁴	1,92 (1,06–3,46) ⁵
Неврологические заболевания	15	523	66,7	24,3	6,24 (2,09–18,59) ⁵	5,21 (1,22–22,21) ⁴	3,40 (0,85–13,62)
Нарушение дыхания	57	481	59,6	1,4	5,43 (3,06–9,62) ³	2,79 (1,27–6,14) ⁴	3,26 (1,56–6,81) ⁵
Урологические заболевания	65	473	41,5	3,3	2,35 (1,37–4,01) ⁵	3,51 (1,82–6,79) ³	2,25 (1,13–4,48) ⁴
Диабет	38	500	47,4	23,8	2,88 (1,48–5,63) ⁵	2,03 (0,86–4,79)	1,52 (1,61–3,82)
Хроническая боль	142	396	48,6	17,2	4,56 (3,00–6,94) ³	3,16 (1,90–5,27) ³	2,27 (1,33–3,89) ⁵
Желудочно-кишечные заболевания	83	455	55,4	20,0	4,97 (3,05–8,12) ³	3,00 (1,66–5,43) ³	2,57 (1,37–4,80) ⁵
Другие медицинские состояния	312	226	37,8	8,4	6,63 (3,93–11,18) ³	5,26 (2,82–9,80) ³	Нд

¹ Скорректировано по симптомам депрессии, тревоги и нарушений сна.

² Скорректировано по симптомам депрессии, тревоги, нарушений сна и других медицинских состояний.

³ $p < 0,001$.

⁴ $p < 0,05$.

⁵ $p < 0,01$.

Примечание. ПСЗ – пациенты, которые сообщили об одном из перечисленных заболеваний. ПБЗ – пациенты, не сообщившие об одном из перечисленных заболеваний. % – доля пациентов с заболеванием или без заболевания, которые отметили инсомнию. ОШ – отношение шансов. 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал. Нд – нет данных (например, для строки «Другие заболевания» использовались индивидуальные медицинские состояния, которые контролировались в скорректированном анализе. Эта составная переменная не включалась в анализ, поскольку подобное включение могло привести к крайней мультиколлинеарности).



Таблица 3. Риск развития нарушений сна на фоне фармакотерапии

Препараты	Инсомния	Апноэ	СБН
<i>Лечение бессонницы</i>			
Транквилизаторы	+	+	
Z-гипнотики		+	
Антигистаминные средства		+/-	+
Антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты)	+		+
Противосудорожные	+	+	+
Нейролептики	+		+
Агонисты орексиновых рецепторов			
Растительные препараты, мелатонины			
Барбитураты		+	
<i>Лечение хронической боли</i>			
Нестероидные противовоспалительные препараты			
Миорелаксанты		+	
Антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты)	+		+
Противосудорожные	+	+	+
Опиоиды	+	+	
<i>Лечение ноктурии</i>			
Альфа-адреноблокаторы	+		
Ингибиторы 5-альфа-редуктазы	+	+	
Ингибиторы фосфодиэстеразы	+		+
Антихолинергические			
<i>Лечение других заболеваний</i>			
Оральные контрацептивы	+		
Адренокортикотропный гормон	+		
Тиреоидные гормоны	+		
Альфа-метилдопа	+		
Глюкокортикостероиды	+		
Витамины	+		
Бронходилататоры	+		
Деконгестанты	+		
Антиаритмики	+		
Симпатомиметики	+		
Стимуляторы, ноотропы	+		+
Диуретики	+		+
Бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	+		
Блокаторы кальциевых каналов			+
Антипиретики и дифенгидрамин			+
Противорвотные средства			+
Препараты лития			+
Кофеин-содержащие средства			+
Алкоголь-содержащие средства			+

и нарушением структуры сна, характерные для апноэ, чередуются с усиленными попытками восстановления дыхания. Это повышает внутригрудное давление и давление в правом желудочке, рефлекторную продукцию предсердного натрийуретического гормона и экскрецию натрия и воды в отсутствие долж-

ного повышения антидиуретического гормона, что обуславливает ночную полиурию [17]. Мочеиспускание с полным мочевым пузырем при апноэ отличает ночное мочеиспускание со слабой и/или прерывистой струей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Тем не менее

отсутствие лечения апноэ во сне ухудшает функцию детрузора мочевого пузыря и в 2–5 раз повышает риск развития ДГПЖ в старшей возрастной группе, что также способствует развитию гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) и усугубляет ноктурию [18, 19].

Итак, сочетание нарушений сна и ноктурии или хронической боли широко распространено в популяции. Учащение мочеиспускания и усиление боли приводят к снижению качества сна и его фрагментации, а нарушения сна повышают интенсивность симптомов основного заболевания и приводят к его хронизации. Так формируется замкнутый круг. Сказанное подтверждает роль коррекции нарушений сна в качестве самостоятельного облигатного направления лечения основного заболевания.

Принципы лечения нарушений сна

Согласно консенсусу сомнологов всего мира, сегодня первой линией лечения хронической инсомнии, особенно рефлекторного и психофизиологического генеза, является когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) [20–22]. Успех КПТ зависит от сохранности когнитивных функций пациента и количества проведенных сессий. Тем пациентам, которым данный вид лечения недоступен или эффективность КПТ в течение месяца недостаточна, рекомендуется назначение фармакотерапии.

Медикаментозная терапия бессонницы предполагает использование фитопрепаратов, мелатонинов и агонистов мелатониновых рецепторов, бензодиазепинов, небензодиазепиновых Z-гипнотиков, антагонистов орексиновых рецепторов, противоэпилептических препаратов. В России также широко применяются психотропные препараты седативного действия (антигистаминные средства, четырехциклические, трициклические и ингибирующие обратный захват серотонина антидепрессанты), нейролептики (табл. 4) [7, 20–22]. Общая тенденция последних пяти лет сводится к сокращению как длительности курса (до 2–4 недель), так и действия самого препарата при



лечении хронической бессонницы. Предпочтение отдается средствам с более коротким периодом полувыведения и возможностью минимизации дневной сонливости и рисков зависимости, в том числе за счет титрации дозы. Наличие информации о времени действия препаратов позволяет прицельно подходить к их выбору (либо исключительно для улучшения сна, либо для решения проблемы пробуждений в течение всего периода сна), а также прогнозировать вероятность проявления дневной сонливости в случае применения медикаментов, период действия которых превышает длительность сна (табл. 4) [7, 20–22]. Не меньшее значение при выборе препарата имеет возможность улучшения качества сна с сохранением глубокого сна. Например, таким свойством характеризуются антигистаминные препараты [23, 24]. Особое внимание уделяется группам пациентов, у которых применение фармакотерапии ассоциируется с высоким риском развития осложнений. Речь, в частности, идет о беременных, у которых фармакотерапия ограничена растительными средствами и антигистаминными препаратами ввиду приоритета в отношении безопасности матери и плода. Особый подход необходим и к группе пожилых пациентов, у которых лекарственная терапия сопряжена с удлинением сроков элиминации ряда препаратов и увеличением риска травматизации под воздействием лекарственных средств. В исследованиях отмечалось повышение риска падения в 4,3 раза на фоне приема золпидема пожилыми пациентами [21, 25]. Кроме того, в зоне внимания находятся коморбидные пациенты. Риск побочных эффектов лекарственных средств и сопутствующая патология существенно затрудняют выбор терапии в такой группе больных.

Особенности лечения хронического болевого синдрома и ноктурии в аспекте нарушений сна

Хроническая боль

Лечение хронической боли по патогенетическому принципу подразумевает подавление хронического

воспаления и повреждения костных и хрящевых структур, снижение периферической и центральной сенситизации. С этой целью помимо нестероидных противовоспалительных средств, анальгетиков и нейротропных витаминов в практике широко используются миорелаксанты, транквилизаторы-анксиолитики, антидепрессанты, антиконвульсанты, нейролептики, имеющие выраженные побочные эффекты в отношении сна.

Большинство препаратов с миорелаксирующим и седативным действием подавляют дыхательную функцию на центральном и/или периферическом уровне. Наиболее ярко это проявляется у представителей группы бензодиазепинов и опиатов. Высокая распространенность апноэ во сне показана у пациентов, длительно принимающих опиоидные препараты. В то же время отмечается повышение риска апноэ во сне на фоне хронической боли независимо от приема опиоидов [15]. Для пациентов с высоким риском остановки дыхания во сне или уже имеющимся ночным апноэ это сопряжено не только с фрагментацией сна для восстановления дыхания и ноктурии, но и с увеличением летальных

и нелетальных осложнений в несколько раз. К таким последствиям относятся аритмия, инфаркт миокарда и инсульт [26].

Ингибиторы H_1 -гистаминовых рецепторов в группе седативных препаратов выглядят более выигрышно. Как и любые седативные средства, они способны оказывать угнетающее действие на дыхательную функцию. Между тем в двойном слепом перекрестном плацебоконтролируемом исследовании влияния 15 мг доксиламина (Донормил) не наблюдалось ухудшения шкал апноэ во сне у испытуемых, 49% из которых отмечали храп [27].

Кроме того, психотропные препараты (антидепрессанты, противосудорожные, нейролептики), применяемые при хронической боли, способны вызывать или усиливать чувствительно-двигательные расстройства по типу синдрома беспокойных ног, периодических движений ног или злокачественного нейролептического синдрома. При этом периодические движения ног во сне могут уже присутствовать в клинической картине пациента с хронической болью на фоне полинейропатии или радикулопатии. В отсутствие объективных данных

Таблица 4. Показания к назначению гипногенных препаратов

Группа	Представитель	Период полувыведения ($T_{1/2}$), ч	Показания при инсомнии
Бензодиазепины	Темазепам*	до 18,4	Нарушение засыпания и поддержания сна
	Триазолам*	5,5	Нарушение засыпания
Z-гипнотики	Эзопиклон*	6	Нарушение засыпания
	Золпидем	до 10	Нарушение засыпания и поддержания сна
	Залеплон	1	Нарушение засыпания
Антигистаминные	Доксиламин	до 10	Нарушение засыпания и поддержания сна
Мелатонины	Рамелтеон*	2,6	Нарушение засыпания
Антидепрессанты	Тразодон*	до 9	Коморбидная инсомния с тревогой/депрессией: нарушение поддержания сна
	Миртазапин*	до 40	
	Доксепин*	до 80	
	Амитриптилин	до 44	
Антиконвульсанты	Габапентин	до 8	Коморбидная инсомния
Антипсихотики	Кветиапин	7	Коморбидная инсомния
	Оланзапин	до 51,8	Коморбидная инсомния
Антагонисты орексиновых рецепторов	Суворексант	до 50	Нарушение поддержания сна

* Не зарегистрирован в РФ или зарегистрирован не для инсомнии.



о сне пациента (осмотра сомнолога, исследования сна) рекомендуется проводить скрининг с целью выявления риска нарушений дыхания во сне и двигательных расстройств (рисунок, врезка) [28, 29].

Ноктурия

В случае коморбидности ноктурии и бессонницы, особенно в сочетании с нарушениями дыхания во сне, речь идет не столько о влиянии на сон методов лечения ночных пробуждений для мочеиспускания, сколько в возможностях коррекции

нарушений сна в отношении повышения эффективности и безопасности лечения в долгосрочной перспективе.

Как правило, медикаментозная терапия ноктурии длительная, у многих пациентов пожизненная. Применение селективных альфа-адреноблокаторов при ДГПЖ устраняет сердечно-сосудистый риск, связанный с приемом не селективных препаратов, но не решает проблему нарушения сексуальной функции и эякуляции, что критично для активных пациентов. При этом около 30–40% пациентов не достигают стойкого эффекта от лекарственной терапии в отношении ноктурии, что является одним из показаний для хирургического лечения инфравезикальной обструкции [30]. Оперативное вмешательство, особенно у пожилых пациентов, сопряжено с высоким сердечно-сосудистым периоперационным риском и урологическими осложнениями после хирургического вмешательства. После устранения инфравезикальной обструкции до 55% пациентов нуждаются в про-

должении медикаментозного лечения урологических симптомов [31]. В то же время коррекция инсомнии способствует улучшению ноктурии у 25–32% пациентов с эффективностью когнитивно-поведенческой терапии инсомнии около 31% [32], ПАП-терапия (Positive Airway Pressure – положительное давление в дыхательных путях) с целью устранения апноэ во сне – до 42,3% случаев коморбидной ноктурии [33].

В ряде небольших исследований зафиксировано улучшение всех урологических симптомов: полное устранение ночной полиурии – 100% пациентов, эректильной дисфункции – 42,6%, частичное улучшение симптомов эректильной дисфункции – 57,4% пациентов после восстановления дыхания во сне [34].

Возможности фармакологического лечения коморбидной инсомнии

Детальное изучение лекарственных средств позволяет выделить их преимущества и недостатки в каждом конкретном случае. При лечении коморбидной инсомнии важно понимать, на что именно и как долго должен влиять препарат. Рассмотрим эти возможности на примере доксиламина (Донормила).

Донормил – представитель группы антигистаминных средств обладает основным свойством ингибирования H_1 -гистаминовых рецепторов и М-холинорецепторов с периодом полувыведения 10,3 часа.

Блокада H_1 -гистаминовых рецепторов реализует седативный и снотворный эффекты, позволяя сократить время засыпания, улучшить качество сна без существенного влияния на его структуру. Продолжительность периода полувыведения доксиламина подходит пациентам с физиологической длительностью сна более 6–10 часов. Сонливость после пробуждения может отмечаться у более коротко спящих пациентов. Однако применять этот препарат можно не только при инсомнии засыпания, но и сложностях с поддержанием сна, стрессовой

Дыхание	<ul style="list-style-type: none"> ■ Громкий храп ■ Остановка дыхания во сне
Активность	<ul style="list-style-type: none"> ■ Усталость ■ Повышение артериального давления
Тело	<ul style="list-style-type: none"> ■ Индекс массы тела > 35 кг/м² ■ Окружность шеи ≥ 43 см (для женщин – 41 см) ■ Мужской пол ■ Возраст старше 50 лет

Наличие трех и более пунктов – высокий риск апноэ во сне

Опросник STOP-BANG для выявления рисков апноэ во сне



Критерии диагноза синдрома беспокойных ног

Обязательные признаки:

1. Непреодолимая потребность двигать ногами или другими частями тела, сопровождающаяся или направленная на облегчение неприятных ощущений в нижних конечностях.
2. Потребность в движении или неприятные ощущения нарастают либо ухудшаются во время покоя (в положении лежа или сидя).
3. Неприятные ощущения частично или полностью устраняются при движении на все время подвижности.
4. Потребность в движении или неприятные ощущения ухудшаются либо возникают только вечером и ночью.
5. Симптомы не могут быть объяснены другими заболеваниями (артритом, судорожным синдромом, позиционным дискомфортом, отеком ног).

Дополнительный признак: наличие заболевания у близких родственников, хороший эффект от допаминергических препаратов (например, Мирапекс), периодические движения конечностей во сне или бессонница.

Достоверный диагноз: совпадение пяти обязательных признаков. Вероятный диагноз: в отсутствие одного из обязательных критериев – наличие дополнительного признака.



фрагментации сна. В результате снижаются симпатикотония и ее влияние на ноцтурию и хроническую боль.

Возможное противоаллергическое действие антигистаминных средств помогает улучшить носовое дыхание у пациентов с аллергическим ринитом (фактор риска апноэ во сне). Тем самым снижается потенциальный риск доксиламина, как и любого седативного средства, ухудшения дыхания во сне. Кроме того, блокада H_1 -гистаминовых рецепторов в центральной нервной системе способствует снижению центральной сенситизации на фоне длительного персистирования болевых синдромов и усилению действия анальгетиков, бензодиазепинов и нейролептиков при лечении хронической боли.

Ингибирование М-холинорецепторов провоцирует сухость во рту и снижение продукции мочи, что ограничивает применение доксиламина у пациентов с риском острой задержки мочи (почечная недостаточность, обструкция мочевыводящих путей, ДГПЖ), закрытоугольной глаукомой, но позволяет снижать рвотный рефлекс у беременных. В то же время М-холинорецепторы являются препаратами первого выбора у пациентов с ГАМП, для которых также характерна ноцтурия.

Исследований доксиламина не проводилось, но можно предположить, что его выраженное холинолитическое действие также будет проявляться в отношении симптомов ГАМП и ночных пробуждений из-за позывов на мочеиспускание у пациентов с коморбидной инсомнией. Продолжение обсуждения в диалоге со специалистами в области урологии может быть интересно и актуально для врачей, в меньшей степени сталкивающихся в практической деятельности с симптомами нижних мочевыводящих путей.

Таким образом, понимая механизм действия и точки приложения различных препаратов, можно составить индивидуальную схему лечения коморбидной инсомнии и ноцтурии или хронической боли, повысив не только контроль терапии, но и ее безопасность и эффективность в отношении качества сна, жизни и здоровья пациента.

Заключение

Нарушения сна, ноцтурия и хроническая боль – частые и социально значимые состояния, характеризующиеся высоким риском коморбидности. Лечение пациентов с коморбидными состояниями без учета влияния на сон может спровоцировать или значимо ухудшить качество сна и течение основного заболевания. В то же время на фоне

терапии коморбидной инсомнии отмечаются повышение качества сна и жизни пациента, облегчение ведущих симптомов, снижение риска прогрессирования и хронизации болевых синдромов и урологических заболеваний. Группа пациентов, у которых терапия основного заболевания не дала должного эффекта либо которые лишены возможности коррекции коморбидной инсомнии, достаточно многочисленна. Поэтому изучение данного вопроса может существенно облегчить жизнь таких пациентов и предотвратить сопутствующие медицинские и бытовые риски.

Коморбидную инсомнию следует рассматривать как самостоятельный фактор риска формирования и развития хронической боли и ноцтурии, а ее лечение – как облигатный компонент комплексной терапии пациента. Фармакологическое лечение должно проводиться с учетом влияния препаратов на качество сна, дыхание и двигательную активность во время сна. Доксиламин может занять достойное место в схеме индивидуальной терапии коморбидной бессонницы у беременных, лиц с аллергическим ринитом, хронической болью и ночными пробуждениями для мочеиспускания на фоне инсомнии с подтвержденным отсутствием риска острой задержки мочи. *

Литература

1. Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Фильченко И.А. и др. Социально-демографические аспекты инсомнии в российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118. № 4–2. С. 26–34.
2. Голенков А.В., Полуэктов М.Г. Особенности и нарушения сна в пожилом и старческом возрасте // Клиническая геронтология. 2012. Т. 18. № 7–8. С. 8–13.
3. Полуэктов М.Г., Русакова И.М., Левин Я.И. Оценка распространенности нарушений сна среди больных неврологического стационара // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109. № 4. С. 59–62.
4. Taylor D.J., Mallory L.J., Lichstein K.L. et al. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems // Sleep. 2007. Vol. 30. № 2. P. 213–218.
5. Global Online Survey. The Nielsen Company. 2009 // www.nielsen.com/us/en/insights/article/2010/global-healthcare-calls-for-target-marketing/
6. Bosch J.L., Weiss J.P. The prevalence and causes of nocturia // J. Urol. 2013. Vol. 189. Suppl. 1. P. S86–S92.
7. Справочник «Регистр лекарственных средств России» (РЛС), 2020.
8. Sleep disorder (sedative-hypnotic) drug information. FDA, 2020 // www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/sleep-disorder-sedative-hypnotic-drug-information.
9. Dean G.E., Weiss C., Morris J.L., Chasens E.R. Impaired sleep // Nurs. Clin. N. Am. 2017. Vol. 52. № 3. P. 387–404.
10. Piovezan R.D., Kase C., Moizinho R. et al. Gabapentin acutely increases the apnea-hypopnea index in older men: data from a randomized, double-blind, placebo-controlled study // J. Sleep Res. 2017. Vol. 26. № 2. P. 166–170.



11. Gupta M.A., Vujcic B., Sheridan A.D., Gupta A.K. Finasteride is associated with a higher odds of Obstructive Sleep Apnea (OSA): results from the US FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) // *Sleep*. 2018. Vol. 41, № 1. P. A340–A341.
12. Afolalu E.F., Ramlee F., Tang N.K.Y. Effects of sleep changes on pain-related health outcomes in the general population: a systematic review of longitudinal studies with exploratory meta-analysis // *Sleep Med. Rev.* 2018. Vol. 39. P. 82–97.
13. Han K.S., Kim L., Shim I. Stress and sleep disorder // *Exp. Neurobiol.* 2012. Vol. 21, № 4. P. 141–150.
14. Sivertsen B., Lallukka T., Petrie K.J. et al. Sleep and pain sensitivity in adults // *Pain*. 2015. Vol. 156, № 8. P. 1433–1439.
15. Finan P.H., Goodin R.B., Smith M.T. The association of sleep and pain: an update and a path forward // *J. Pain*. 2013. Vol. 14, № 12. P. 1539–1552.
16. Cornu J.-N., Abrams P., Chapple C.R. et al. A contemporary assessment of nocturia: definition, epidemiology, pathophysiology, and management – a systematic review and meta-analysis // *Eur. Urol.* 2012. Vol. 62, № 5. P. 877–890.
17. Hoshiyama F., Hirayama A., Tanaka M.T. et al. The impact of obstructive sleep apnea syndrome on nocturnal urine production in older men with nocturia // *Urology*. 2014. Vol. 84, № 4. P. 892–867.
18. Krishnan V., Collop N.A. Gender differences in sleep disorders // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006. Vol. 12, № 6. P. 383–389.
19. Chung S.D., Hung S.H., Lin H.C. et al. Obstructive sleep apnea and urological comorbidities in males: a population-based study // *Sleep Breath*. 2016. Vol. 20, № 4. P. 1203–1208.
20. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia // *J. Sleep Res.* 2017. Vol. 26, № 6. P. 675–700.
21. Полуэктов М.Г., Бузунов П.В., Авербух В.М. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых // *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2016. № 2. С. 41–51.
22. American College of Physicians, Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults (Guideline). The American College of Physicians, 2016.
23. Goodman and Gilman's, Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed., 2016.
24. Rang & Dale's Pharmacology. 7th ed., 2011.
25. Kolla B.P., Lovely J.K., Mansukhani M.P., Morgenthaler T.I. Zolpidem is independently associated with increased risk of inpatient falls // *J. Hosp. Med.* 2013. Vol. 8, № 1. P. 1–6.
26. Marin J.M., Carrizo S.J., Vicente E., Agusti A.G. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study // *Lancet*. 2005. Vol. 365, № 9464. P. 1046–1053.
27. Schadeck B., Chelly M., Amsellem D. et al. Comparative efficacy of Doxylamine (15 mg) and Zolpidem (10 mg) for the treatment of common insomnia – a placebo-controlled study // *Sep. Hop. Paris*. 1996. Vol. 72, № 13–14. P. 428–439.
28. STOPBANG test // www.stopbang.ca/osa/screening.php.
29. Macey M.R., Raynor M.C. Medical and surgical treatment modalities for lower urinary tract symptoms in the male patient secondary to benign prostatic hyperplasia: a review // *Semin. Intervent. Radiol.* 2016. Vol. 33, № 3. P. 217–223.
30. Han H.H., Ko W.J., Yoo T.K. et al. Factors associated with continuing medical therapy after transurethral resection of prostate // *Urology*. 2014. Vol. 84, № 3. P. 675–680.
31. Tyagi S., Resnick N.M., Perera S. et al. Behavioral treatment of insomnia: also effective for nocturia // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2014. Vol. 62, № 1. P. 54–60.
32. Vrooman O.P.J., Balken M.R., Koeveringe G.A. et al. The effect of continuous positive airway pressure on nocturia in patients with obstructive sleep apnea syndrome // *Neurourol. Urodyn.* 2020. Vol. 39, № 4. P. 1124–1128.
33. İrer B., Çelikhisar A., Çelikhisar H. et al. Evaluation of sexual dysfunction, lower urinary tract symptoms and quality of life in men with obstructive sleep apnea syndrome and the efficacy of continuous positive airway pressure therapy // *Urology*. 2018. Vol. 121. P. 86–92.
34. Restlesslegs Syndrome criteria. RLS Foundation, 2011 // www.rls.org/understanding-rls/symptoms-diagnosis.

Pharmacotherapy of Comorbid Insomnia in Patients with Nocturia or Chronic Pain

Ye.V. Tsareva

Unison LCC

The International Society of Stress and Stressinduced Disorders Learning and Effective Control




Contact person: Yelena V. Tsareva, tsareva.ev@unisongroup.ru

Comorbidity of insomnia and nocturia or chronic pain syndromes is widespread in the general population and in general therapeutic practice patients. Comorbidity of insomnia and nocturia or chronic pain is explained by common pathogenetic mechanisms, which promote the development of the closed circle and chronization of the comorbid disease and sleep disorders. Pharmacotherapy for comorbid insomnia should take into account the duration of the drug effects and the risks of breathing and movement disorders during sleep. Correction of sleep disorders is necessary to improve the safety and effectiveness of treatment of the underlying disease and the quality of life of comorbid patients.

Key words: adults, sleep disorders, insomnia, nocturia, chronic pain, depression, pharmacotherapy, doxylamine

ДОНОРМИЛ®

ПРИ НАРУШЕНИЯХ СНА

-  Прием не сопровождается изменением структуры сна¹
-  Может применяться на протяжении всей беременности²
-  Применяется за 15-30 минут до сна²



Реклама

Ночь для сна! Рекомендуем спать!

Ссылки: 1. Центерадзе С.Л. Полуэктов М.Г. Расстройства сна при заболеваниях нервной системы // Медицинский совет 2018. №1, стр. 46–50. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Донормил®, РУ П НО08683/01. Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников. Имеются противопоказания. Перед применением необходимо ознакомиться с Инструкцией.

PM-RU-2020-12-1645



¹ Волгоградский
государственный
медицинский
университет

² Медицинский
институт
им. Березина Сергея

³ Клиника Ткачева

⁴ Клиника
Ткачева – Епифанова

Плечелопаточный периартроз в практике невролога

И.Е. Гордеева, к.м.н.¹, А.М. Ткачев^{2, 3}, А.В. Епифанов⁴, Х.Ш. Ансаров¹

Адрес для переписки: Ирина Евгеньевна Гордеева, ira110370@yandex.ru

Для цитирования: Гордеева И.Е., Ткачев А.М., Епифанов А.В., Ансаров Х.Ш. Плечелопаточный периартроз в практике невролога // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 31. С. 86–100.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-31-86-100

Периартропатии, или периартрозы, к которым относится плечелопаточный периартроз (ПЛП), до сих пор остаются предметом обсуждения врачей смежных специальностей: неврологов, ортопедов, ревматологов и др. Боли в плече могут быть обусловлены первичным дегенеративным процессом в мышцах и сухожилиях, патологическими процессами, связанными с хронической микротравматизацией, ишемией или реактивным воспалением периартикулярных тканей. Периартропатию можно рассматривать как «илейф» любой артропатии, поскольку боль всегда порождает мышечный спазм, изменение двигательного стереотипа, ограничение двигательной активности в суставе и т.п. Однако плечевой сустав – один из самых сложных суставов человеческого тела, по сути сложный анатомический комплекс. Поражение околоуставных тканей – наиболее частая патология из всех видов артралгий этого сустава. До сих пор нет однозначного понимания данной нозологической проблемы, в том числе патогенеза, алгоритмов диагностики и терапии. Пациенты с ПЛП в основном получают рекомендации общего характера: ограничение нагрузки на поврежденный сустав, массаж (по показаниям), лечебная физическая культура, мануальная терапия, физиотерапия. Медикаментозное лечение включает в себя различные виды блокад с использованием глюкокортикостероидов, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, миорелаксантов, но, как известно, эти препараты имеют определенные побочные эффекты и противопоказания. В связи с этим их целесообразно применять совместно с адекватной гастропротекцией и короткими парентеральными курсами. Например, можно рекомендовать Элокс-СОЛЮфарм (мелоксикам) и Лидамитол (толперизон и лидокаин) компании Solopharm – высокотехнологичного отечественного производителя современных лекарственных препаратов. Крайне актуально применение при ПЛП хондропротекторов, в частности препарата Артогистан, поскольку они способствуют ослаблению болевого синдрома и положительно влияют на функциональное состояние суставов, как глюкокортикостероиды и нестероидные противовоспалительные препараты, но в отличие от последних профиль их безопасности гораздо выше.

Ключевые слова: периартропатии, плечелопаточный периартроз, диагностические тесты, нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты, хондропротекторы

Введение

Боли в области плечевого сустава могут сопутствовать целому ряду не только неврологических, но и соматических заболеваний, а также ортопедической и травматологической патологии. Их распространенность в популяции варьируется от 7 до 26%, причем в некоторых странах боль в плече служит причиной выдачи 18% оплачиваемых больничных листов [1, 2].

Как известно, синдром артралгии полиэтиологичен [3]. Он может быть вызван вирусными и бактериальными инфекциями, кристаллиндуцированными синовитами, включая подагру, ревматическими заболеваниями, спондилоартропатиями, злокачественными опухолями и рядом других патологических состояний (саркоидозом, остеопорозом, остеомиелитом, туберкулезом, травмами суставов, наследственными скелетными дисплазиями, фибромиалгиями, радикулопатиями и др.). У пожилых пациентов около 65% случаев болей в плече обусловлено патологией вращательной манжеты плеча, 11% – болезненностью перикапсулярной мускулатуры, 10% – патологией акромиально-ключичного сустава, 3% – артритом плечевого сустава, а в 5% случаев боли носят характер иррадирующих из шейного отдела позвоночника [4, 5].

Обычно артралгия в области плечевого сустава связана с плечелопаточным периартрозом/периартритом (ПЛП) (этот термин был введен в 1872 г. французским хирургом S. Duplay) [6]. ПЛП имеет много терминов-синонимов (на-



пример, импинджмент-синдром, плечевая периадропатия, адгезивный капсулит, синдром «замороженного плеча») и до сих пор является предметом обсуждения врачей смежных специальностей: неврологов, ортопедов, ревматологов и др. ПЛП составляет 80% от числа всех ревматических заболеваний плеча [7]. Его доля в структуре причин боли в плече на специализированном приеме достигает 43% [8]. Такая высокая частота возникновения данной патологии в значительной степени обусловлена особенностями анатомии и биомеханики плечевого сустава, а также физиологией сухожильной ткани: большой подвижностью и недостаточной стабильностью головки плеча в суставной впадине лопатки, уязвимостью структур периферической нервной системы области плечевого пояса и плеча, высокими нагрузками на мышцы плечевого сустава [9–11].

Заболеваемость ПЛП достигает максимума в возрасте 41–50 лет (61,11%), что можно объяснить характерными для этого периода дегенеративными изменениями в нервно-мышечно-скелетном аппарате плечевого сустава [12].

Частота встречаемости ПЛП у мужчин выше (55,56%), чем у женщин (44,44%) [12], хотя в этом вопросе нет однозначности [7]. Однако и у мужчин (79%), и у женщин (73%) поражена, как правило, одна сторона [13].

Анатомия и физиология плечевого сустава

По форме плечевой сустав является типичным шаровидным суставом и образован суставной впадиной лопатки и головкой плечевой кости, которая ввиду больших размеров лишь частично контактирует с суставной впадиной, благодаря чему плечевой сустав по сравнению с остальными суставами более подвижен и имеет более сложное строение. Анатомический комплекс плечевого сустава состоит из плечелопаточного, грудино-ключичного и акромиально-ключичного суставов, а также двух ложных суставов – подплечевого и лопаточно-грудинного [14, 15].

Плечевой сустав позволяет совершать различные движения: приведение и отведение, сгибание и разгибание, наружную и внутреннюю ротацию, циркумдукцию (круговые движения попеременно вокруг всех осей, когда вся конечность описывает форму конуса). Мышцы, осуществляющие весь объем движений в плечевом суставе, перечислены в табл. 1 [7]. Значительная амплитуда движений в этом суставе обусловлена структурными факторами: серьезными диспропорциями суставных поверхностей, просторной и слабо натянутой суставной капсулой, недостаточной развитостью связочного аппарата, большим количеством периартикулярных мышц [16, 17].

Конгруэнтность суставных поверхностей обеспечивается за счет суставной губы (аналога мениска), фиксирующейся по периферии суставной впадины и образующей замкнутое кольцо. Она углубляет суставную впадину, в 1,5 раза увеличивая ее площадь и в четыре раза – ее объем. Кроме того, она ослабляет толчки и сотрясения при движениях в плечевом суставе и выступает дополнительной опорой для головки плечевой кости, предотвращая ее дислокацию [18]. Она также отвечает за свободу движений. Снижение ее эластичности или чрезмерное натяжение приводит к сокращению объема движений.

В мобильности плечевого сустава существенную роль играют синовиальные сумки, составляющие вспомогательный аппарат. Самые крупные среди них – подакромиальная, поддельтовидная, подклювовидная и подсухожильная сумка подлопаточной мышцы. Подакромиальная сумка уменьшает трение дельтовидной мышцы об акромион, способствует скольжению надостной мышцы под клювовидно-акромиальной дугой. Подсухожильная сумка подлопаточной мышцы и подклювовидная сумка сообщаются с полостью сустава [14, 19].

Статическую стабильность плечевому суставу придают суставная капсула, верхняя, средняя и нижняя плечелопаточные связки, клювовидно-акромиальная связка [20]. Капсула плечевого сустава имеет два отверстия. Через одно отверстие проходит сухожилие подлопаточной мышцы, через другое – сухожилие длинной головки двуглавой мышцы плеча [15, 19]. Последнее располагается в межбугорковой борозде и укрепляет сустав спереди, препятствуя подвывиху головки вперед [21]. Существенный вклад в стабильность плечевого сустава вносят окружающие его мышцы, особенно мышцы, образующие так называемую вращательную манжету (малая круглая, над- и подостная, подлопаточная) [15]. Эти

Таблица 1. Мышцы, обеспечивающие объем движений в плечевом суставе

Движение	Мышцы
Отведение	Дельтовидная мышца, надостная мышца
Приведение	Большая грудная мышца, широчайшая мышца спины, подостная мышца, большая и малая круглые мышцы, подлопаточная мышца, длинная головка трехглавой мышцы плеча, клювовидно-плечевая мышца
Сгибание	Передняя часть дельтовидной мышцы, большая грудная мышца, клювовидно-плечевая мышца, двуглавая мышца плеча
Разгибание	Задняя часть дельтовидной мышцы, широчайшая мышца спины, подостная мышца, большая и малая круглые мышцы, трехглавая мышца плеча
Пронация	Подлопаточная мышца, большая грудная мышца, передняя часть дельтовидной мышцы, широчайшая мышца спины, большая круглая мышца, клювовидно-плечевая мышца
Супинация	Подостная мышца, малая круглая мышца, задняя часть дельтовидной мышцы плеча
Круговое движение плеча	Поочередное сокращение всех мышц, расположенных вокруг плечевого сустава



от 16 до 80% среди лиц, перенесших инсульт [9, 11]. Условно причины такого болевого синдрома можно разделить на две группы: связанные с невралгической дисфункцией/повреждением и вызванные локальным повреждением около-суставных тканей. К неврологическим причинам постинсультного болевого синдрома в области плеча относятся комплексный регионарный болевой синдром, центральная постинсультная боль, повреждение плечевого сплетения, изменение мышечного тонуса в паретичных конечностях [9, 32], к локальным повреждениям – адгезивный капсулит, ротационные надрывы манжеты плеча, артрит плечевого сустава и акромиально-ключичного сочленения, тендовагинит двуглавой мышцы, поддельтовидный тендовагинит, синдром ротаторов плеча [9, 32, 33].

Острые травмы анатомических составляющих плечевого сустава, травмы ключицы, вывих плечевого сустава и т.п. могут вызвать слабость и затруднение при поднятии руки вверх, что говорит о разрыве сухожилий вращательной манжеты. При этом обычно повреждаются сухожилия всех трех мышц одновременно, но возможны и изолированные разрывы сухожилий надостной мышцы или только подостной и малой круглой мышц. На ранних этапах диагностика ПЛП затруднена симптомами вывиха плеча и других травм и дальнейшей гипсовой иммобилизацией [31, 34]. Но впоследствии в процессе реабилитации часто выставляется диагноз ПЛП. В его патогенез входят сами структурные повреждения тканей сустава, длительная иммобилизация, нарушение двигательного стереотипа и др.

Как правило, основной структурой, вовлеченной в синдром ПЛП, является вращательная манжета плеча. Главный механизм повреждения – микротравматизация дистальных отделов вращательной манжеты (тендиниты) и разрывы сухожилий (и/или мышц) вследствие стереотипных, силовых движений у людей, занимающихся физическим трудом или спортом (работа с поднятыми руками), привычно-

го статического удержания плеча у офисных работников и т.д. Чаще страдают мужчины старше 40 лет, обычно поражается доминантная рука [14, 35].

В 1972 г. С. Neer предложил термин «импинджмент-синдром», или «синдром столкновения», поскольку в его основе лежит столкновение вращательной манжеты с передненижней частью акромиона. При этом чаще страдает сухожилие надостной мышцы, которое находится между плечевой костью и акромионом, как между молотом и наковальней, и, будучи наиболее уязвимым, сдавливается (рис. 1) [36]. К факторам риска компрессии сухожилия надостной мышцы относятся особенности анатомического строения канала надостной мышцы, образованного снизу верхним краем головки плечевой кости, а сверху – клювовидно-акромиальной дугой и акромиально-ключичным суставом.

Повреждаться может не только сухожилие надостной мышцы, но и вся вращательная манжета, что обусловлено тесным контактом анатомических структур (клювовидно-акромиальной дуги, бугорков плечевой кости, сухожилий вращательной манжеты и субакромиальной сумки) в области под акромиальным отростком. Вращательная манжета имеет толщину 5–6 мм, а пространство, необходимое для ее движения под клювовидно-акромиальной дугой, составляет 6–7 мм [37, 38]. В результате такого ограничения сухожилия вращательной манжеты при подъеме плеча вверх могут ущемляться между головкой плечевой кости и акромионом. Большое значение имеет форма акромиона, которая, по данным L. Bigliani и соавт., в 43% случаев бывает изогнутой, в 40% – крючковидной и в 17% случаев – плоской (рис. 2) [39]. Разрывы вращательной манжеты происходят чаще у пациентов с крючковидной формой акромиона [40, 41]. При сгибании плеча и его ротации внутрь большой бугорок плечевой кости прижимается к нижней поверхности акромиона и клювовидно-акромиальной дуге. Смещение головки плечевой

кости вверх приводит к постоянному столкновению и повреждению нижней поверхности акромиона, что в свою очередь вызывает дегенерацию суставного хряща и нарушение секреции синовиальной жидкости в плечевом суставе [42]. Причинами ущемления в канале надостной мышцы также может быть уменьшение пространства, в котором движется вращательная манжета, в результате фиброза подакромиальной сумки, утолщения клювовидно-плечевой связки, костных разрастаний (остеофитов) на нижней поверхности акромиально-ключичного сустава, увеличения большого бугорка головки плечевой кости [24, 43].

Повреждение вращательной манжеты повышает нагрузку на статические стабилизаторы сустава, что способствует растяжению и истончению суставной капсулы, улучшению подвижности плеча. Несостоятельность статических механизмов стабилизации ведет к патологическому смещению головки плечевой кости и дальнейшему ущемлению вращательной

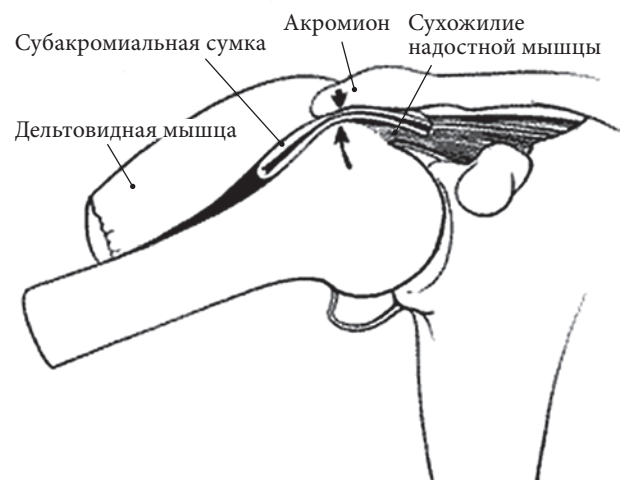


Рис. 1. Анатомия плечевого сустава

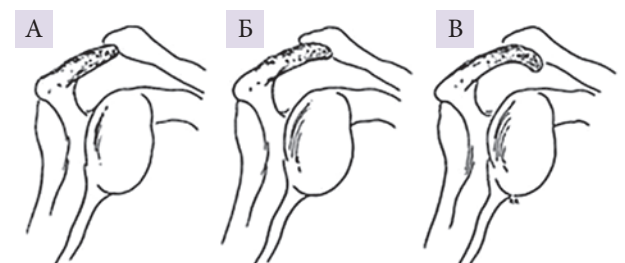


Рис. 2. Вариативность формы акромиона: А – плоская; В – изогнутая; В – крючковидная



манжеты. Из-за боли пациент ограничивает движения в суставе и щадит мышцы вращательной манжеты, тем самым выключая динамические механизмы стабилизации и усиливая нагрузку на статические. Дегенеративное изменение манжеты ротатора усугубляется механизмом трения. Трение с нижней поверхностью акромиона приводит к ее полному разрыву. В результате формируется порочный круг развития импинджмент-синдрома [10, 44].

В динамике патологического процесса импинджмент-синдрома С. Neer выделил три стадии, которые можно учитывать при выборе терапии и прогнозировании течения заболевания [36]:

- ✓ стадия I – острое воспаление, отек (и возможное кровоизлияние) сухожилий мышц вращательной манжеты плеча. Возникает у пациентов до 25 лет и регрессирует при адекватной консервативной терапии;
- ✓ стадия II – утолщение сухожилий, которое создает повышенные условия для трения и развития необратимых явлений тендинита и фиброза. Отмечается в возрасте 25–45 лет;
- ✓ стадия III – фактически механическое разрушение сухожилий вращательной манжеты плеча.

Артриты плечевого сустава, асептический некроз головки плечевой кости, артроз плечевого и/или акромиально-ключичного сустава часто сопровождаются ПЛП. Однако четкие критерии постановки диагноза и подразделения форм ПЛП на подтипы отсутствуют. Только для синдрома «замороженного плеча», или адгезивного капсулита, как клинической формы ПЛП описаны первичный и вторичный подтипы. При этом вторичный адгезивный капсулит может быть внутренним, внешним и связанным с системным заболеванием, что важно для дифференцированного лечения [34, 45]. Многие врачи, к сожалению, вообще не выделяют в данном случае диагноз ПЛП. Хотя ПЛП следует рассматривать как «шлейф» любой артропатии, поскольку боль всегда порождает мышечный спазм, изменение двига-

тельного стереотипа, ограничение двигательной активности в суставе и т.п. [46]. При выборе адекватной терапии необходимо учитывать все компоненты артралгии, не забывая о периадропатии.

По нашему мнению, целесообразно подразделять ПЛП на первичный и вторичный. Первичный ПЛП развивается на фоне нарушения двигательного стереотипа, длительного напряжения определенных групп мышц и т.п. Вторичный ПЛП в свою очередь возникает на фоне различных заболеваний: патологии опорно-двигательного аппарата (ортопедических аномалий развития, артрозов, артритов, спондилоартритов, синдрома дисплазии соединительной ткани, гипермобильности суставов), эндокринно-обменных нарушений (сахарного диабета, нарушений жирового, кальциевого обмена, гипотиреоза, гиповитаминоза), ревматологической патологии, нейротрофических нарушений, сосудистых расстройств, онкопатологии и т.п. [46, 47].

Как известно, в Международной классификации болезней 10-го пересмотра диагноз «периадрит плечевого сустава» отсутствует. Все периадритические поражения области плечевого сустава представлены в виде отдельных нозологических форм, в основном соответствующих классификации Т. Thornhill [48]:

- 1) тендинит мышц вращательной манжеты (с указанием конкретной мышцы);
- 2) тендинит двуглавой мышцы плеча;
- 3) кальцифицирующий тендинит;
- 4) разрыв (частичный или полный) сухожилий мышц области плечевого сустава;
- 5) адгезивный капсулит (хроническое фиброзное воспаление капсулы плечевого сустава, характеризующееся значительным ограничением активных и пассивных движений).

В рутинной клинической практике периадритические поражения целесообразно разделять на патологию вращательной манжеты (первые четыре пункта классификации) и поражение собственно капсулы (пункт 5) [49].

В целом ПЛП – нозология гетерогенного характера, и в большинстве случаев (90–95%) причиной боли в области плечевого сустава является поражение периадритических структур [10]. Однако во избежание расхождений всем смежным специалистам было бы полезно иметь четкую классификацию, позволяющую выделять подтипы ПЛП с учетом всех возможных вариантов и определять для каждого алгоритм лечения.

При ведении пациента с болью в плече нельзя забывать и о «красных флажках» – признаках серьезной патологии (первичных опухолей, метастазов, инфекционных артритов и др.). Опасен синдром Панкоста, когда боли в плечевом суставе и клинические проявления ПЛП возникают на фоне опухолевого поражения верхних долей легких и купола диафрагмы. ПЛП при этом рассматривается как «симптом отдаленности» основного заболевания и требует от врача особой осторожности и тщательного исследования внутренних органов [50].

Под нашим наблюдением находилась пациентка 64 лет с симптомами ПЛП на фоне остеоартроза плечевого сустава, сопровождавшегося высокой скоростью оседания эритроцитов (47 мм/ч), у которой в дальнейшем при тщательном обследовании была выявлена гомолатеральная саркома лопатки.

Клиническая картина

Как известно, независимо от причин ПЛП проявляется одинаково – болевым синдромом и ограничением подвижности в плечевом суставе [2]. Пациенты с ПЛП при сборе анамнеза редко могут сказать, что именно вызвало заболевание и когда оно дебютировало. К ПЛП могут привести прямая или непрямая травма, длительное перенапряжение регионарных мышц, резкое «неправильное» движение в суставе, длительная микротравматизация структур плечевого сустава. Нужно помнить и о внутренних факторах, которые также могут стать причиной ПЛП: врожденные аномалии структур сустава, гиподинамия (иммобилизация), нару-



шение кровоснабжения отдельных зон сухожилий, возрастная инволюция опорно-двигательного аппарата [38].

Боль развивается постепенно, локализуясь по переднебоковой поверхности плечевого сустава и реже по его задней поверхности. Сначала боль вызывают отведение, подъем вперед или заведение руки за спину. В этот период пациенты в основном занимаются самолечением и стараются избегать болевых движений в плечевом суставе. В результате объем движений в плечевом суставе ограничивается, боль приобретает постоянный, а временами нетерпимый, стреляющий характер. Больные начинают испытывать сложности в быту: им трудно расчесываться, одеваться, держаться за верхний поручень в транспорте, делать домашнюю уборку. Из-за боли часто нарушается сон, пациентам приходится чаще спать на спине или здоровом боку. Развернутая клиническая картина ПЛП формируется в течение двух-трех месяцев от дебюта процесса, и только тогда больные впервые обращаются за медицинской помощью [31, 34, 49].

В неврологическом статусе отсутствуют анизорефлексия и нарушения чувствительности. Сила в конечностях не снижена, однако исследовать силу в некоторых мышцах проблематично, поскольку многие движения в плечевом суставе вызывают сильную боль. Невролог должен оценить симметричность положения лопаток, ключиц, верхних конечностей, пропальпировать паравerteбральные и межкостистые точки шейного отдела позвоночника, точки Эрба, периартикулярные ткани плечевого сустава, выявить зоны гипертонуса, болезненные триггерные пункты. Внешний вид плечевой области и пальпация мышц иногда позволяют определить асимметричную гипотрофию (неспецифический признак, свидетельствующий о длительности присутствия патологии), деформацию мышц в результате полного разрыва сухожилий (надостной и длинной головки бицепса плеча), провести пробы Аллена, Адсона для исключения скаленус-синдро-

ма. Дополнительно могут быть выявлены следующие клинические характеристики ПЛП [10, 27, 51]:

- большая интенсивность болевого синдрома и степени ограничения объема движений при адгезивном капсулите;
- отчетливая тенденция к хронизации болевого синдрома у пациентов с мышечно-тоническим синдромом плечевого пояса;
- большая частота дисфункции в шейном отделе позвоночника;
- патологии структур вращательной манжеты плеча у больных этой группы.

Чтобы оценить объем движений в плечевом суставе, невролог должен зафиксировать ладонью надплечье сверху вниз, захватив лопатку и ключицу. Измерение объема движений в суставе выполняется с помощью гониометра (угломера), который состоит из двух браншей (подвижной и неподвижной), соединенных с измерительной шкалой от 0 до 180 либо 360°. Методу измерения объема движений в суставах конечностей предложил R. Braddom [52]. Объем движений в плечевом суставе в норме показан на рис. 3.

Для патологии вращательной манжеты плеча характерна разлитая тупая, ноющая, глубокая, временами жгучая боль в верхненаружном отделе плеча с иррадиацией

до уровня локтя по передней, задней и боковой части плеча. Боль усиливается при подъеме руки вверх и заведении ее за спину. Любые резкие движения в плечевом суставе могут усиливать боль, и, замечая это, больные начинают сознательно ограничивать объем движений [53]. Патология акромиально-ключичного сустава проявляется острой болью в месте его проекции, а также глубоко в надостной ямке и области верхней порции трапецевидной мышцы. Адгезивный капсулит и импинджмент-синдром вызывают тупые, ноющие боли в верхненаружном отделе плеча по наружной поверхности плеча до локтя, но последний может давать острую/стреляющую боль в передней, задней и боковой части плеча и тупую ноющую боль в переднелатеральной и заднелатеральной части руки. Боль при артрите плечевого сустава острая, стреляющая через плечо, в переднелатеральный и заднелатеральный отделы руки, а также тупая ноющая, достигающая середины предплечья. Наиболее сильная боль у пациентов с артритом плечевого сустава – 8,46 балла по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Чуть менее выражена боль при патологии вращательной манжеты плеча (8,41 балла по ВАШ), импинджмент-синдроме (7,72 балла

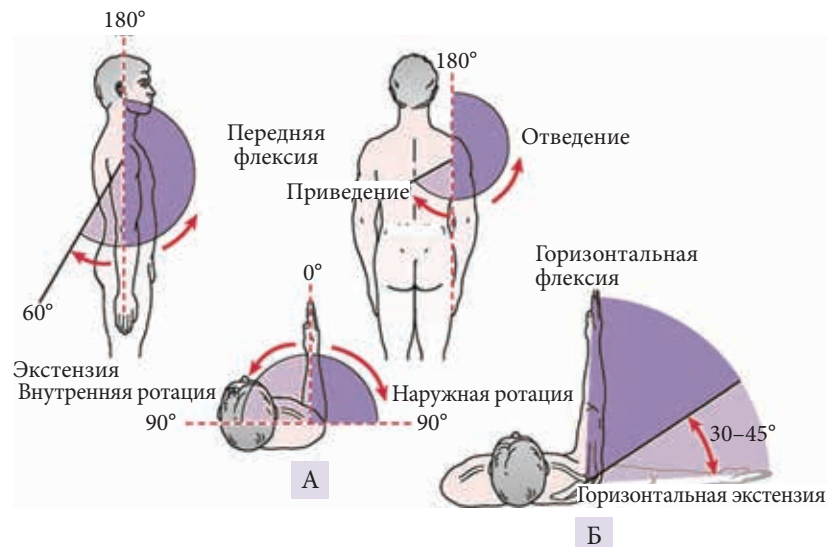


Рис. 3. Объем движений в плечевом суставе: А – передняя флексия – экстензия, отведение – приведение, наружная – внутренняя ротация; Б – горизонтальная флексия – экстензия



по ВАШ), адгезивном капсулите (6,95 балла по ВАШ). Наиболее терпимую боль вызывает патология акромиально-ключичного сустава (6,42 балла по ВАШ) [54].

Артрит плечевого сустава можно отличить от патологии вращательной манжеты плеча по большей области распределения боли [55]. Локализация и характер боли в зависимости от пораженных структур приведены на рис. 4 [54].

Болевой синдром при периартропатии обычно интенсивный, длительный и часто сопровождается психологическими нарушениями. Для описания больных с таким синдромом был даже предложен

термин «периартритная личность» [13, 56, 57]. Хотя не все были согласны с тем, что определенные психологические черты – результат болезни, а не ее причина [57]. Наиболее часто у пациентов с ПЛП выявлялись бессонница и тревожность [58].

Прогноз

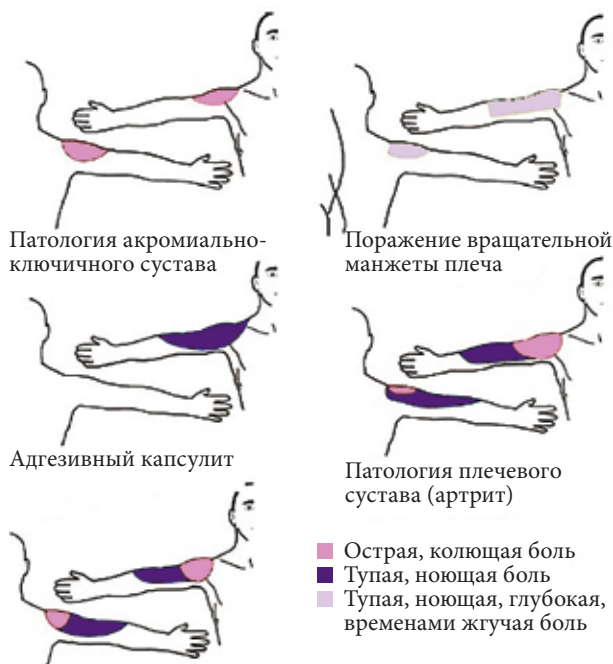
В 2014 г. вышло Руководство по диагностике и лечению субакромиального болевого синдрома (синдрома вращательной манжеты), подготовленное Нидерландской ортопедической ассоциацией [59]. В основу руководства положен мультидисциплинарный подход. Отмечается, что длительность симптомов свыше трех месяцев ассоциируется с плохим прогнозом. Прогноз ухудшается также при высокоинтенсивной боли в дебюте заболевания, возрасте пациента 45–55 лет, изогнутой и крючковидной формах акромиона по L. Bigliani [39]. Негативные психосоциальные факторы способствуют хронизации процесса. Для предупреждения возникновения поражений вращательной манжеты плеча или их обострения рекомендуется избегать повторяющихся нагрузок на мышцы плечевого пояса, избыточного напряжения мышц рук, вибрации, соблюдать принципы эргономики при работе. Раннее возвращение к труду улучшает прогноз заболевания. В проспективном исследовании показано, что в течение десяти лет только у 39% пациентов наблюдалось полное восстановление, у 54% имелись клинические признаки без функциональных ограничений, а 7% остались инвалидами [60].

рии развития заболевания, данные осмотра, включая оценку функциональных тестов [10]. Рассмотрим наиболее распространенные тесты для диагностики ПЛП [8, 61, 62].

Тесты «почесывания» Apley. Позволяют исключить поражение суставов и периартикулярных тканей плечевого пояса. Тест «почесывания» Apley (отведение и наружная ротация): пациенту предлагают заложить руку за голову и дотронуться до верхнего медиального края лопатки противоположной стороны (рис. 5А). Тест «почесывания» Apley 1 (приведение и внутренняя ротация): пациенту предлагают заложить руку за спину и попытаться дотронуться до нижнего угла лопатки (рис. 5Б). Тест «почесывания» Apley 2 (приведение и внутренняя ротация): пациенту предлагают положить руку на противоположное плечо (рис. 5В). В норме пациент выполняет все движения в полном объеме и не чувствует боли. Появление или усиление боли и/или затруднения при выполнении этих тестов свидетельствуют о патологии в структурах плечевого пояса. **Тест «Расстояние большой палец кисти – CVII» 1.** При выполнении теста можно одновременно оценить отведение, наружную ротацию, сгибание в плечевом суставе, а также функцию надостной, подостной, малой круглой мышц. Пациенту предлагают заложить руки за голову и положить кисти на затылок или заложить руку за голову и дотронуться большим пальцем кисти до CVII. В норме пациент полностью касается позвонка пальцем (рис. 6А).

Тест «Расстояние большой палец кисти – CVII» 2. При выполнении теста можно одновременно оценить приведение, разгибание и внутреннюю ротацию в плечевом суставе, а также функцию подлопаточной мышцы. Пациенту предлагают заложить руки за спину. Врач определяет расстояние от большого пальца кисти до CVII. В норме это расстояние не превышает 20 см (рис. 6Б).

Тест надостной мышцы. Тест подразумевает отведение руки в положении внутренней ротации (первый палец смотрит вниз) или



Субакромиальный импинджмент-синдром

Рис. 4. Локализация и характер боли в зависимости от пораженных структур

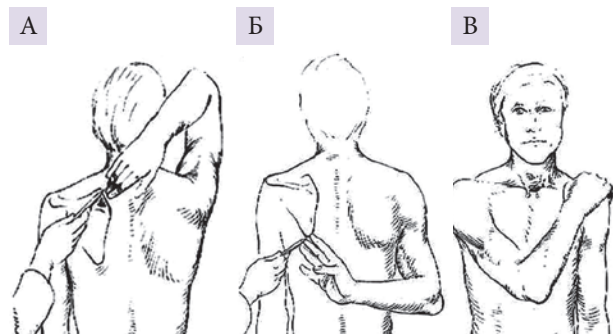


Рис. 5. Тесты «почесывания» Apley: А – Apley; Б – Apley 1; В – Apley 2

Диагностика

Рациональный подход к диагностике предполагает возможность определения пораженной структуры на этапе клинического осмотра с дальнейшим уточнением (при необходимости) характера патологического процесса с помощью инструментальных методов. В основе выявления поражений мягких тканей области плечевого сустава лежит клинический метод: тщательный анализ жалоб, исто-



наружной ротации (первый палец смотрит вверх). Дополнительно врач может оказывать давление на руку, а пациент должен сохранять исходное положение. Появление боли или снижение мышечной силы указывает на поражение сухожилия надостной мышцы или подлопаточного нерва.

Тест подостной мышцы. Позволяет диагностировать целостность подостной мышцы и/или ее сухожилия. Пациент сидит или стоит, руки согнуты в локтях, предплечье в среднем положении между пронацией и супинацией (первый палец смотрит вверх). Врач фиксирует свои ладони на тыльной поверхности кистей пациента. Пациент пытается развести руки в стороны, преодолевая сопротивление врача. Положительным тест считается при возникновении боли и слабости.

Тест болезненной дуги (проба Dowborn). Тест заключается в активном отведении и подъеме руки пациента, которая в норме описывает дугу в 180° (рис. 7). Появление боли при отведении руки в промежутке между $60-120^\circ$ (средняя дуга) свидетельствует о поражении сухожилия надостной мышцы и/или субакромиальной сумки, а при последних $20-30^\circ$ отведения (верхняя дуга) – о поражении ключично-акромиального сустава.

Тест Neer. Фиксируя лопатку пациента одной рукой, другой рукой врач поднимает вытянутую руку пациента под углом, средним между передним сгибанием и отведением (рис. 8). При этом происходит пассивное сдавление структур под передней частью акромиона. Боль при выполнении этого движения свидетельствует о субакромиальном синдроме.

Тест Speed. Позволяет диагностировать поражение двуглавой мышцы плеча. Пациент сидит или стоит, плечевой сустав согнут под углом $60-90^\circ$, локоть разогнут, предплечье супинировано так, что ладонь пациента направлена вверх (рис. 9). Пациенту предлагают выполнить дальнейшее сгибание в плечевом суставе, преодолевая сопротивление руки врача, расположенной на дистальной части

предплечья пациента. Появление боли, локализованной в области межбугорковой борозды плечевой кости, считается положительным результатом теста и характерно для тендинита длинной головки двуглавой мышцы плеча.

Тест Yocum. Тест проводят для диагностики импинджмент-синдрома сухожилий вращательной манжеты плечевого сустава. Исследуемая рука пациента располагается на противоположном плече. Испытуемому предлагается поднять локоть, не допуская подъема плеча (рис. 10). Появление боли при подъеме локтя считается положительным результатом теста.

Тест Hawkins – Kennedy. Проводится для выявления импинджмент-синдрома. Плечевой и локтевой суставы пациента согнуты под углом 90° . Одна рука врача располагается в области локтевого сустава пациента, другая – в области исследуемого плечевого сустава. Затем врач выполняет форсированную внутреннюю ротацию плечевого сустава до завершения полного объема движения (рис. 11). Появление выраженной боли считается положительным результатом теста.

Для топической диагностики поражения мышц манжеты ротаторов плеча наиболее показательны резистивные активные движения, то есть движения через сопротивление. При данном обследовании рука больного опущена вдоль туловища и согнута в локтевом суставе вперед под углом 90° . В этот момент врач фиксирует руку пациента, не давая ей совершать движения. Болезненность, появляющаяся в плече при попытке больного привести кисть медиально к животу, свидетельствует о поражении подлопаточной мышцы. Боль при попытке отведения руки в латеральную сторону указывает на поражение подостной и малой круглой мышц. Возникновение болевого синдрома при стремлении отвести руку через сторону вверх заставляет предположить патологию надостной мышцы. Боль в плече при попытке супинировать предплечье указывает на поражение сухожилия длинной головки бицепса (симптом Эргазона, или

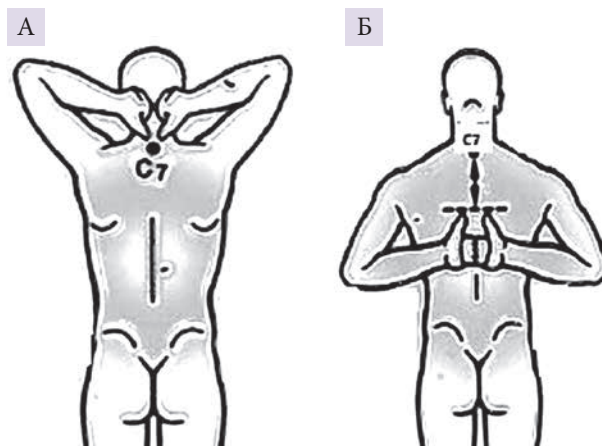


Рис. 6. Тест «Расстояние большой палец кисти – СVII»: А – 1; Б – 2

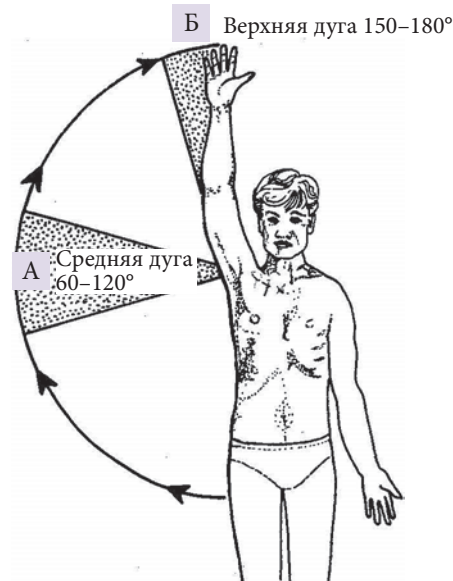
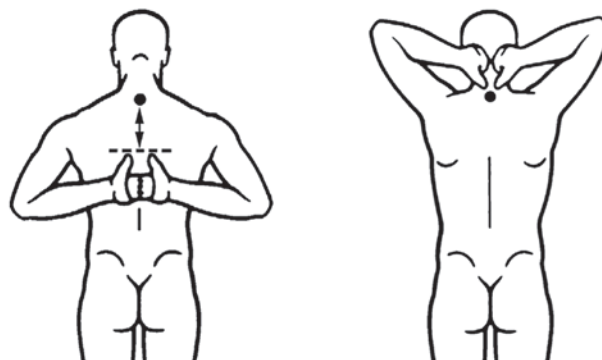


Рис. 7. Тест болезненной дуги

симптом «поворота ключа в дверном замке») [10, 63].

Специфические изменения на рентгенограмме при ПЛП обычно отсутствуют (могут быть обнаружены остеопороз головки плечевой кости, кистовидная перестройка

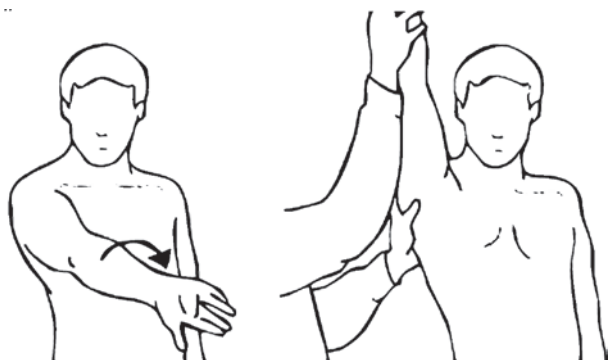


Рис. 8. Тест Neer



Рис. 9. Тест Speed

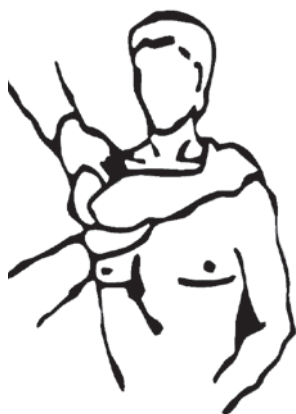


Рис. 10. Тест Yocum

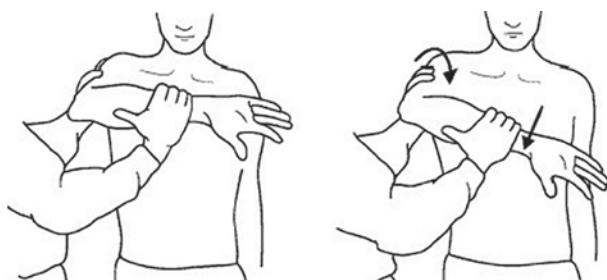


Рис. 11. Тест Hawkins – Kennedy

костной ткани большого бугорка и т.п.). Однако рентгенологическое исследование имеет значение для исключения других серьезных причин боли в плече, сопровождающихся резким ограничением подвижности (кальцифицирующего тендинита, артрита, травм, асептического некроза головки плечевой кости, остеофитов, неровности нижней поверхности акромиона и др.) [34, 50].

Магнитно-резонансная томография и ультразвуковое исследование также носят вспомогательный характер для диагностики ПЛП,

но позволяют визуализировать патологию мягких периартикулярных тканей. Эти высокочувствительные методы с большой точностью могут определять локализацию и размеры патологических очагов (зоны дегенерации, надрывы, отек сухожилий, утолщение коракобрахиальной связки и суставной капсулы, облитерацию аксиллярного кармана, жидкость в субакромиальной сумке и т.д.), но эти изменения могут быть найдены и у тех, кто не испытывает боль в области исследуемого плечевого сустава. Поэтому результаты таких исследований всегда должны соотноситься с клиническими данными.

Инвазивные методы диагностики, такие как артрография и артроскопия, целесообразны лишь в ситуациях, когда решается вопрос о хирургическом лечении (например, при частичном и полном разрыве сухожилий вращательной манжеты) или в сложных диагностических случаях [10, 64, 65].

Проводя дифференциальную диагностику болевого синдрома в области плечевого сустава, необходимо оценить ревматологический анамнез, выполнить анализ крови на ревмопробы и другие лабораторные анализы (общий анализ крови, коагулограмма, анализ на гликированный гемоглобин и др.), провести магнитно-резонансную томографию шейного отдела позвоночника, в сложных случаях электромиографию, электронейромиографию, исследование соматосенсорных вызванных потенциалов, ультразвуковую доплерографию сосудов шеи, верхних конечностей. Основные дифференциально-диагностические различия ПЛП со сходными заболеваниями приведены в табл. 2 [27, 51].

Лечение

Несмотря на понимание причин и механизмов развития ПЛП, лечение этой патологии далеко не всегда можно назвать успешным и эффективным. По официальной статистике, выздоровления удается добиться в 56–80% случаев, значительного улучшения – в 25–44%, незначительного восстановления – в 3–11% случаев [9, 10]. У 5–20%

пациентов эффект от лечения отсутствует [7].

Программа лечения и реабилитации должна быть индивидуальной и включать в себя как прием лекарственных препаратов, так и немедикаментозные методы воздействия. Безусловно, предпочтителен мультидисциплинарный подход [34]. В Руководстве по диагностике и лечению субакромиального болевого синдрома (синдрома вращательной манжеты) (2014) предпочтение отдается не хирургическому, а консервативному лечению: преимущественно нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в первые две недели заболевания, низкоинтенсивным (в границах болевого диапазона) и частым домашним занятиям физкультурой. Эффективность физиотерапевтических методик (ультразвукового воздействия, электростимуляции, иглоукальвания) не доказана [59]. Кинезиотерапия в дополнение к классическому медицинскому лечению существенно улучшает прогноз [12].

НПВП традиционно используют при ПЛП, начиная с ранних стадий, их эффективность показана в систематических обзорах [66, 67]. Однако из-за множества побочных реакций рекомендуется назначать НПВП селективного действия короткими курсами на фоне гастропротекторов и начинать терапию с внутримышечных инъекций [68]. Применение миорелаксантов (тизанидина, толперизона) позволяет снизить дозу НПВП и тем самым уменьшить риск появления нежелательных эффектов [66]. В связи с частой хронизацией ПЛП необходимо учитывать, что терапия может продолжаться достаточно долго. Поэтому в целях безопасности рекомендуется проводить парентеральные недлительные курсы НПВП и миорелаксантами, например такими препаратами, как Элокс-СОЛОФарм (мелоксикам 1,5 мл, 10 мг/мл) и Лидамитол (толперизон 1,0 мл 100 мг/мл и лидокаин 2,5 мг/мл). Препараты изготавливаются на высокотехнологичном российском фармацевтическом предприятии Solopharm с использованием новейших методов



очистки субстанции и контроля ее качества.

Рекомендованы ограничение нагрузки на сустав, проведение блокад с глюкокортикостероидами (ГКС) и местными анестетиками, различные виды физиотерапии, постизометрическая релаксация, растягивание мышц, массаж и мануальная терапия [69]. Локальные инъекции – лечебно-медикаментозные блокады (с ГКС и анестетиками) и лечебно-медикаментозные инъекции (с хондропротекторами и антигомотоксическими препаратами) широко применяются при периартропатиях [34, 70–74]. Они зарекомендовали себя как высокоэффективный и быстродействующий инструмент лечения ПЛП и иных периартропатий, который может сочетаться с другими медикаментозными и немедикаментозными терапевтическими методами. Метаанализ, включавший семь исследований, в которых сравнивались эффективность и безопасность субакромиальных инъекций растворов ГКС и плацебо, и три исследования, в которых сопоставлялись эффективность и безопасность субакромиального введения растворов ГКС с применением НПВП при синдроме вращательной манжеты плеча, определил эффективность введения ГКС при данной патологии, а наблюдение в течение девяти месяцев показало их большую результативность по сравнению с НПВП и высокими дозами ГКС [75]. Был проанализирован десятилетний опыт использования пери- и интраартикулярных блокад бетаметазона (Дипроспан) в ортопедической практике у 793 пациентов, в том числе с болью в плече. Отмечены высокая эффективность (в 92% случаев) и хорошая переносимость препарата [76].

В схему лечения пациентов с некоторыми видами хронических периартропатий целесообразно включать препарат ботулинического токсина типа А (Ботокс). Так, при ПЛП с адгезивным капсулитом и мышечно-тоническим синдромом плечевого пояса ботулинотерапия показана при отсутствии:

- ярко выраженной патологии структур вращательной манжеты плеча;

- сформированных депрессивных расстройств, признаков соматоформного болевого расстройства;
 - признаков компрессионной радикулопатии шейных корешков;
 - клинически значимого синдрома верхней апертуры грудной клетки (синдрома передней лестничной мышцы) [27, 77, 78].
- В комплексном лечении ПЛП используют витамины группы В: для метаболических и нейротрофических эффектов – витамин В₁, а поддержания процессов мие-

Таблица 2. Дифференциально-диагностические различия ПЛП и других нозологий

Нозология	Характеристика
Вертеброгенные болевые синдромы шейного отдела позвоночника	Локальная боль в шейном отделе позвоночника, которая усиливается при движении и/или перкуссии шейного отдела. Дефанс паравертебральных мышц, ограничение подвижности позвоночника на шейном уровне. Боль распространяется по всей руке, включая кисть, и сопровождается сенсорными проявлениями в виде онемения, парестезий, возможно, моторными и гипотрофическими нарушениями. Положителен симптом Сперлинга: наклон головы в сторону пораженных корешков ведет к усилению боли в связи с нарастанием корешковой компрессии в области межпозвоночных отверстий
Синдром «плечо – кисть» (синдром Штейнброекера), или рефлекторная дистрофия верхней конечности, или комплексный регионарный болевой синдром I типа	Боль с отеком и другими вегетативно-трофическими изменениями в области плечевого сустава, кисти и лучезапястного сустава. Атрофии мышц кисти, сгибательная контрактура пальцев. Боль носит жгучий характер и нарушает двигательные функции. Есть объективные признаки вегетативной дисфункции конечности
Синдром передней лестничной мышцы	Сенсорные и вазомоторные расстройства разной степени выраженности в руке, особенно ночью. Усиление боли при наклоне головы в здоровую сторону, отведении и ротации плеча
Тромбоз подключичной артерии	Слабость, боль, онемение, похолодание в пальцах, кисти, мышцах предплечья. В глубоко зашедших стадиях – синюшность, отечность пальцев руки, трещины, трофические язвы, некрозы и гангрена пальцев рук
Синдром малой грудной мышцы (Райта – Менделовича)	Боль в грудной клетке в проекции малой грудной мышцы с иррадиацией в плечо, предплечье и кисть, иногда в лопаточную область. Боль усиливается при физической нагрузке. Парестезии в области IV–V пальцев кисти. При отведении руки возникает легкая артериальная и венозная недостаточность руки, изменяется пульсация лучевой артерии
Синдром поражения верхнего ствола плечевого сплетения (верхняя плечевая плексопатия Дюшена – Эрба)	Вялый парез или паралич, в дальнейшем гипотрофия мышц проксимальной части руки (дельтовидной, двуглавой, плечевой, клювовидно-плечевой, большой грудной, над- и подостной, надлопаточной, ромбовидной, передней зубчатой и др.). При этом рука свисает, приведена и пронирована. Пассивная супинация тотчас сменяется ее ротацией внутрь. Большой не может поднять руку и поднести ее ко рту. Возможны боль и гипалгезия по корешковому типу в зоне дерматомов C5–C6. Не вызываются рефлекс с двуглавой мышцей и лучезапястный (карпорадияльный) рефлекс. При пальпации выявляется болезненность в области точки Эрба
Туннельный синдром надлопаточного нерва, иннервирующий надостную и подостную мышцы	Надлопаточный нерв, иннервирующий надостную и подостную мышцы, наиболее часто страдает в вырезке верхнего края лопатки над поперечной связкой лопатки. После физической нагрузки или травмы появляется глубокая боль в надлопаточной области, при абдукции плеча может быть жгучей, стреляющей, становится интенсивнее при пальцевом давлении и перкуссии на уровне вырезки лопатки. Из-за слабости иннервируемых мышц нарушаются поднимание руки вперед, отведение и наружная ротация плеча, развивается пронационное положение свисающей кисти. Может наступить атрофия надостной и подостной мышц
Туннельный синдром подмышечного нерва	Подмышечный нерв иннервирует дельтовидную и малую круглую мышцы, может ущемляться в четырехстороннем отверстии на плече или в месте выхода под кожу у края дельтовидной мышцы. Появляются парестезии и боль в области плечевого сустава по ночам, а затем и в дневное время, усиливаясь при отведении руки до горизонтального уровня и наружной ротации. Затем развиваются гипестезия в дельтовидной области, гипотрофия и слабость дельтовидной мышцы



линизации нервных волокон – витамин В₆, который участвует в синтезе медиаторов не только периферической, но и центральной нервной системы, и В₁₂. Витамины группы В, будучи адъювантными средствами, при назначении вместе с НПВП усиливают их анальгетический эффект, что позволяет уменьшить дозу НПВП и сроки лечения, а следовательно, снизить риск побочных эффектов. Кроме того, витамины группы В ослабляют болевой синдром и как кофакторы метаболических процессов оказывают благоприятное влияние на нервную систему [31, 79, 80]. Препарат Ларигама компании Solopharm представляет собой комплекс витаминов группы В (пиридоксина гидрохлорид 100 мг, тиамин гидрохлорид 100 мг, цианокобаламин 1 мг, лидокаина гидрохлорид 20 мг) с анальгезирующим, улучшающим кровоснабжение тканей, стимулирующим регенерацию нервной ткани действием и может широко использоваться при хроническом течении ПЛП.

У больных с тенденцией к хронизации процесса приветствуется широкое применение антидепрессантов, антиконвульсантов, анксиолитиков [51].

Одним из важнейших факторов, предопределяющих вероятность хронического течения боли при периаартропатиях, считаются прогрессирующие дегенеративные процессы в хрящевой ткани суставов. Хрящ не имеет нервных окончаний и сосудов. Его питание осуществляется пассивно из си-

новиальной жидкости и сосудов подлежащей кости [64]. По мере старения организма в хрящевой ткани уменьшаются концентрация протеогликанов и связанная с ними гидрофильность ткани, ослабляются процессы размножения хондробластов и молодых хондроцитов. Именно дегенеративные изменения этих структур вызывают стойкие биомеханические нарушения, приводящие к затяжному рецидивирующему течению болевого синдрома [81]. Поэтому целесообразно применение фармакологических средств, стимулирующих продукцию нормальной хрящевой ткани и замедляющих ее разрушение, – так называемых симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия, или хондропротекторов. Длительная и систематическая терапия хондропротекторами при периаартропатиях, которые зачастую сопровождаются остеоартрозами, может замедлить текущий дегенеративный процесс и преодолеть тенденцию к хронизации боли. Достаточно большой опыт использования хондропротекторов при дегенеративных заболеваниях периферических суставов (остеоартрозе) показал, что они способствуют более быстрому купированию болевого синдрома и восстановлению подвижности пораженных суставов. К препаратам этой группы относятся предшественники хрящевого матрикса (глюкозамин, хондроитин сульфат и гиалуроновая кислота) и модуляторы цитокинов (диациреин и ингибиторы металлопротеиназы) [46, 82–85]. Хондроитин сульфат –

ключевой компонент внеклеточного матрикса хрящевой ткани, ответственный за сохранение ее эластичности и сопротивление нагрузкам. Противовоспалительные свойства хондроитина сульфата хорошо изучены [86], но о его воздействии на ангиогенез известно немного. Хондроитин сульфат влияет на выработку синовиальными фибробластами про- и антиангиогенных факторов в пораженной остеоартрозом синовиальной мембране и способен восстанавливать баланс между ними. С учетом того что в развитии остеоартроза одним из ключевых процессов является ангиогенез, положительный эффект хондроитина сульфата может объясняться именно антиангиогенными свойствами [87]. Препарат Артогистан (хондроитин сульфат 1 и 2 мл в ампулах 100 мг/мл) компании Solopharm – инъекционный хондропротектор, который применяется при ПЛП с признаками дегенеративно-дистрофических изменений суставной ткани плечевого сустава.

Хирургическое лечение показано при неэффективности консервативной терапии и определяется размерами разрыва мышц и сухожилий [34]. К артроскопическим операциям следует прибегать в случае полного разрыва манжеты ротаторов плеча или неэффективности консервативной терапии в течение шести месяцев. Однако у молодых пациентов, особенно после травмы, вмешательство возможно и в более ранние сроки [35]. *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Murphy R.J., Carr A.J. Shoulder pain // *BMJ Clin. Evid.* 2010. Vol. 2010. ID 1107.
2. Roe Y., Soberg H.L., Bautz-Holter E., Ostensjo S. A systematic review of measures of shoulder pain and functioning using the International Classification of Functioning, disability and health (ICF) // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2013. Vol. 14. ID 73.
3. Mies Richie A., Francis M.L. Diagnostic approach to polyarticular joint pain // *Am. Fam. Physician.* 2003. Vol. 68. № 6. P. 1151–1160.
4. Пилипович А.А., Данилов Ал.Б. Миофасциальный болевой синдром // *PMЖ.* 2012. Т. 20. Специальный выпуск. С. 29–32.
5. Vecchio P., Kavanagh R., Hazleman B.L., King R.H. Shoulder pain in a community-based rheumatology clinic // *Br. J. Rheumatol.* 1995. Vol. 34. № 5. P. 440–442.
6. Duplay S. De la periarthrite scapulo-humerale // *Rev. Frat. Trav. Med.* 1896. Vol. 53. ID 226.
7. Верховина Т.К., Ипполитова Е.Г., Цысляк Е.С. Нейрофизиологический подход к лечению плечелопаточного периаартрита // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2013. № 2–2. С. 13–15.

Хондроитина сульфат 100мг/мл

Артогистан



ЗНАЕТ,

КАК ПОМОЧЬ СУСТАВАМ

РАСТВОР ДЛЯ ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЯ

- способствует восстановлению костной и хрящевой ткани
- замедляет прогрессирование остеоартрита и остеоартроза
- оказывает противовоспалительное и обезболивающее действия



www.artogystan.ru

Рег. уд. ЛП-004149



8. Singh S. Prevalence of shoulder disorders in tertiary care centre // Int. J. Res. Med. Sci. 2015. Vol. 3. № 4. P. 917–920.
9. Старостина Г.Х., Менделевич Е.Г., Мухаммадеева Л.А. Этиологические и диагностические аспекты постинсультной боли в плече // Неврологический вестник. 2012. Т. 44. № 2. С. 80–85.
10. Беленький А.Г. Патология плечевого сустава. Плечелопаточный периартрит. Прощание с термином: от приблизительности к конкретным нозологическим формам // Consilium Medicum. 2004. Т. 6. № 2. С. 72–77.
11. Dromerich A.W., Edwards D.F., Kumur A. Hemiplegic shoulder with stroke: frequency and characteristics during inpatient stroke rehabilitation // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2008. Vol. 89. № 8. P. 1589–1593.
12. Traila L.A. Physical & medical rehabilitation in scapulohumeral periarthritis // JPES. 2013. Vol. 13. № 1. P. 101–105.
13. Wright V., Haq A.M. Periarthritis of the shoulder. I. Aetiological considerations with particular reference to personality factors // Ann. Rheum. Dis. 1976. Vol. 35. № 3. P. 213–219.
14. Кутя С.А., Ткач А.В. Функциональная анатомия плечевого сустава в норме и при повреждении вращательной манжеты // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2019. Т. 9. № 3. С. 61–67.
15. Синельников Р.Д. Атлас анатомии человека. В 3 т. Т. 3. М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1963. С. 174–211.
16. Архипов С.В., Кавалерский Г.М. Плечо: современные хирургические технологии. М.: Медицина, 2009.
17. Капанджи А.И. Функциональная анатомия. Верхняя конечность. Физиология суставов. М.: Эксмо, 2009.
18. Салтыкова В.Г., Митьков В.В., Орлецкий А.К. Нормальная анатомия и эхографическая картина неизмененного плечевого сустава и окружающих его тканей в В-режиме // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001. № 3. С. 61–72.
19. Prescher A. Anatomical basics, variations, and degenerative changes of the shoulder joint and shoulder girdle // Eur. J. Radiol. 2000. Vol. 35. № 2. P. 88–102.
20. Arai R., Nimura A., Yamaguchi K. et al. The anatomy of the coracohumeral ligament and its relation to the subscapularis muscle // J. Shoulder Elbow Surg. 2014. Vol. 23. № 10. P. 1575–1581.
21. Webb N., Bravman J., Jensen A. et al. Arthrographic anatomy of the biceps tendon sheath: potential implications for selective injection // Curr. Probl. Diagn. Radiol. 2017. Vol. 46. № 6. P. 415–418.
22. Мицкевич В.А. Плечевой сустав: вывихи и болевые синдромы. М.: Медицинское информационное агентство, 2016.
23. Широков В.А. Боль в плече: патогенез, диагностика, лечение. М.: МЕДпресс-информ, 2012.
24. Никифоров А.С., Мендель О.И. Плечелопаточный болевой синдром: современные подходы к диагностике и лечению // РМЖ. 2006. Т. 14. № 8. С. 621–626.
25. Тревелл Дж.Г., Симонс Д.Г. Миофасциальные боли. М.: Медицина, 1989.
26. Иваничев Г.А. Мануальная терапия. Руководство. Атлас. Казань, 1997.
27. Солоха О.А. Неврологические аспекты синдрома плечелопаточной периартропатии: клиника, патогенез, лечение: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
28. Попялянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология): руководство для врачей. 3-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ, 2003.
29. Schlesinger E.B., Liss H.R. Fundamentals, fads and fallacies in the carpal tunnel syndrome // Am. J. Surg. 1959. Vol. 97. № 4. P. 466–470.
30. Арутюнов А.И., Бротман М.К. Клиника и лечение выпадения межпозвонковых дисков шейного отдела как хирургическая проблема // Новый хирургический архив. 1960. № 2. С. 5–18.
31. Мисиков В.К. Синдром плечелопаточного периартроза. Клиника, диагностика, лечение // РМЖ. 2014. Т. 22. № 10. С. 722–727.
32. Ситнова М.А., Есин О.Р., Есин Р.Г. Постинсультная боль в области плеча: патогенез, принципы лечения // Практическая медицина. 2014. № 2. С. 48–51.
33. Lo S.F., Chen S.Y., Lin H.C. et al. Arthrographic and clinical findings in patients with hemiplegic shoulder pain // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2003. Vol. 84. № 12. P. 1786–1791.
34. Исайкин А.И., Иванов М.А. Плечелопаточный периартроз // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017. Т. 9. № 1. С. 4–10.
35. Khan Y., Nagy M.T., Malal J., Waseem M. The painful shoulder: shoulder impingement syndrome // Open Orthop. J. 2013. Vol. 7. P. 347–351.
36. Neer C.S. Anterior acromioplasty for chronic impingement syndrome of shoulder: a preliminary report // J. Bone Joint Surg. 1972. Vol. 54. № 1. P. 41–50.
37. Прудников О.Е. Подкрыльцовый паралич и движения в плечевом суставе // Травматология и ортопедия России. 1995. № 2. С. 31–33.
38. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Патология мягких тканей области плечевого сустава – дифференциальная диагностика, лечение // РМЖ. 2015. Т. 23. № 28. С. 1694–1696.
39. Bigliani L.U., Morrison D.S., April E.W. The morphology of the acromion and its relationship to rotator cuff tears // Orthop. Trans. 1986. Vol. 10. ID 228.
40. Прудников О.Е. Повреждения вращающей манжеты плечевого сустава (ВМПС), осложненные поражениями плечевого сплетения // Актуальные вопросы современной медицины. Т. 1. Новосибирск, 1995. С. 113–115.



41. Фоменко С.М., Алекперов А.А., Симагаев Р.О. Повреждения ротаторной манжеты // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 6. С. 21.
42. Виноград К.С., Приставко А.В., Шестак Н.С. Травма вращательной манжеты плечевого сустава // Молодой ученый. 2018. № 15. С. 139–141.
43. Giaroli E.L., Major N.M., Higgins L.D. MRI of internal impingement of the shoulder // Am. J. Roentgenol. 2005. Vol. 185. № 4. P. 925–929.
44. Hijioka A., Suzuki K., Nakamura T., Hojo T. Degenerative change and rotator cuff tears: an anatomical study in 160 shoulders of 80 cadavers // Arch. Orthop. Trauma Surg. 1993. Vol. 112. № 2. P. 61–64.
45. Zuckerman J.D., Rokito A. Frozen shoulder: a consensus definition // J. Shoulder Elbow Surg. 2011. Vol. 20. № 2. P. 322–325.
46. Шавловская О.А., Гордеева И.Е., Ансаров Ш.Х., Прокофьева Ю.С. Хронический болевой синдром при заболеваниях периартикулярных тканей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120. № 3. С. 104–114.
47. Franceschi F., Papalia R., Paciotti M. et al. Obesity as a risk factor for tendinopathy: a systematic review // Int. J. Endocrinol. 2014. Vol. 2014. ID 670262.
48. Thornhill T.S. Shoulder pain // Textbook of rheumatology / ed. by W.N. Kelley, E.D. Harris, S. Kuddy, C.B. Sledge. Philadelphia: WB Saunders, 1989.
49. Исайкин А.И., Черненко А.А. Причины и лечение боли в плече // Медицинский совет. 2013. № 12. С. 20–26.
50. Хитров Н.А. Варианты периартрита плечевого сустава: дифференциальная диагностика, течение, лечение // РМЖ. 2012. Т. 20. № 7. С. 366–372.
51. Солоха О.А. Боль в области плечевого сустава: подход невропатолога // Consilium Medicum. 2004. Т. 6. № 2. С. 92–95.
52. Braddom R. Physical medicine and rehabilitation. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2010.
53. Hermans J., Luime J.J., Meuffels D.E. et al. Does this patient with shoulder pain have rotator cuff disease? The Rational Clinical Examination systematic review // JAMA. 2013. Vol. 310. № 8. P. 837–847.
54. Singh S., Mohammad F., Gill S. et al. Utility of pain mapping in shoulder disorders // Int. J. Orthop. 2015. Vol. 2. № 3. P. 323–327.
55. Bayam L., Ahmad M.A., Naqui S.Z. et al. Pain mapping for common shoulder disorders // Am. J. Orthop. 2011. Vol. 40. № 7. P. 353–358.
56. Coventry M.B. Problem of painful shoulder // J. Amer. Med. Ass. 1953. Vol. 151. № 3. P. 177–185.
57. Craig W.M., Witt J.A. Cervical disk, shoulder-arm-hand syndrome // Postgrad. Med. 1955. Vol. 17. № 4. P. 267–279.
58. Quigley T.B. Treatment of checkrein shoulder by use of manipulation and cortisone // J. Am. Med. Assoc. 1956. Vol. 161. № 9. P. 850–854.
59. Diercks R., Bron C., Dorrestijn O. et al. Guideline for diagnosis and treatment of subacromial pain syndrome: a multidisciplinary review by the Dutch Orthopaedic Association // Acta Orthop. 2014. Vol. 85. № 3. P. 314–322.
60. Reeves B. The natural history of the frozen shoulder syndrome // Scand. J. Rheumatol. 1975. Vol. 4. № 4. P. 193–196.
61. Имаметдинова Г.Р., Чичасова Н.В., Насонов Е.Л., Архипов С.В. Методы клинического исследования опорно-двигательного аппарата в ревматологии и ревмоортопедии. М.: ИМА-ПРЕСС, 2011.
62. Имаметдинова Г.Р. Алгоритм клинического исследования суставов верхних конечностей (плечевой сустав) // РМЖ. 2016. Т. 24. № 2. С. 59–64.
63. Доэрти М., Доэрти Дж. Клиническая диагностика болезней суставов / пер. с англ. А.Г. Матвейкова. Минск: Тивали, 1993. С. 63–74.
64. Neviasser R.J., Neviasser T.J. The frozen shoulder. Diagnosis and management // Clin. Orthop. Relat. Res. 1987. Vol. 223. P. 59–64.
65. Shah N., Lewis M. Shoulder adhesive capsulitis: systematic review of randomised trials using multiple corticosteroid injections // Br. J. Gen. Pract. 2007. Vol. 57. № 541. P. 662–667.
66. Van der Windt D.A., van der Heijden G.J., Scholten R.J. et al. The efficacy of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) for shoulder complaints. A systematic review // J. Clin. Epidemiol. 1995. Vol. 48. № 5. P. 691–704.
67. Jones P., Lamdin R. Oral cyclooxygenase 2 inhibitors versus other oral analgesics for acute soft tissue injury: systematic review and metaanalysis // Clin. Drug Investig. 2010. Vol. 30. № 7. P. 419–437.
68. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // РМЖ. 2006. Т. 14. № 25. С. 1769–1778.
69. Gebretariam L., Hay E.M., van der Sande R. et al. Subacromial impingement syndrome – effectiveness of physiotherapy and manual therapy // Br. J. Sports Med. 2014. Vol. 48. № 16. P. 1202–1208.
70. Гордеева И.Е. Актовегин и дексаметазон в комплексном лечении плечелопаточного периартроза // Материалы 61-й итоговой научной конференции студентов и молодых ученых ВолГМУ. Волгоград, 2003. С. 43.
71. Гордеева И.Е., Бабушкин Я.Х. Инвазивные методы лечения в практике врача-невролога // Актуальные проблемы современной ревматологии. Сборник научных работ. Вып. 24. Волгоград, 2007. С. 32.
72. Гордеева И.Е., Матюхина Н.В. Периартропатии в практике невролога: оптимизация терапии // Актуальные проблемы современной ревматологии. Сборник научных работ. Вып. 30. Волгоград, 2013. С. 25–26.
73. Рыбак В.А., Гордеева И.Е., Бабушкин Я.Е. и др. Инвазивные методы лечения в неврологии. Монография. Волгоград, 2008.
74. Рыбак В.А., Гордеева И.Е., Матюхина Н.В., Бабушкин Я.Е. Поэтапное микроинвазивное лечение болевых синдромов в области спины. Волгоград: Принт, 2010.



75. Arroll B., Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for painful shoulder: a meta-analysis // Br. J. Gen. Pract. 2005. Vol. 55. № 512. P. 224–228.
76. Lara-de la Fuente R. Steroid infiltrations in orthopedics // Acta Ortop. Mex. 2011. Vol. 25. № 1. P. 12–16.
77. Солоха О.А., Алексеев В.В., Яхно Н.Н. Синдром плечелопаточной периаартропатии: применение ботулотоксина типа А // Тезисы докладов Российской научно-практической конференции «Клинические и теоретические аспекты боли». М., 2001. С. 41.
78. Артеменко А.Р., Орлова О.Р., Мингазова Л.Р. и др. Токсин ботулизма типа А в лечении болевых синдромов // РМЖ. 2008. Т. 16. Специальный выпуск. С. 40–43.
79. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? // РМЖ. 2008. Т. 16. Специальный выпуск. С. 35–39.
80. Сехвейл С.М.М., Гончарова З.А. Комплексное лечение плечелопаточного периаартроза // Практическая медицина. 2018. № 10. С. 75–78.
81. Барулин А.Е., Курушина О.В. Хондропротекторы в комплексной терапии болей в спине // РМЖ. 2013. Т. 21. № 30. С. 1543–1545.
82. Towheed T.E., Maxwell L., Anastassiades T.P. et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. Vol. 2. CD002946.
83. Vlad S.C., LaValley M.P., McAlindon T.E., Felson D.T. Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ? // Arthritis Rheum. 2007. Vol. 56. № 7. P. 2267–2277.
84. Шаранова Е.П., Алексеева Л.И. Результаты исследования препарата Хондроксид при остеоартрозе коленных суставов // Consilium Medicum. 2012. Т. 12. № 2. С. 118–123.
85. Салихов И.Г., Волкова Э.Р., Якупова С.П. Периартикулярное применение хондропротекторов у больных гонартрозом с признаками поражения сухожильно-связочного аппарата // Consilium Medicum. 2006. Т. 8. № 2. С. 50–53.
86. Hochberg M.C. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration // Osteoarthritis Cartilage. 2010. Vol. 18. Suppl. 1. P. S28–S31.
87. Lambert C., Mathy-Hartert M., Dubuc J.E. et al. Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate // Arthritis Res. Ther. 2012. Vol. 14. № 2. ID R58.

Scapulohumeral Periarthritis in the Practice of a Neurologist

I.E. Gordeeva, PhD¹, A.M. Tkachev^{2,3}, A.V. Epifanov⁴, K.Sh. Ansarov¹

¹ Volgograd State Medical University

² Medical Institute named after Berezin Sergey

³ Tkachev Clinic

⁴ Tkachev – Epifanov Clinic

Contact person: Irina E. Gordeeva, ira110370@yandex.ru

Periarthropathy or periarthritis, which includes the shoulder-scapular periarthritis (PLP), is still the subject of discussion by doctors of related specialties: neurologists, orthopedists, rheumatologists, etc. Pain in this case may be due to the primary degenerative process in the muscles and tendons, pathological processes associated with chronic microtrauma, ischemia or reactive inflammation of periarticular tissues. Periarthropathy can be considered as a 'plume' of any arthropathy, since pain always causes muscle spasm, a change in the motor stereotype, a limitation of motor activity in the joint, etc. However, the shoulder joint is one of the most complex joints of the human body, in fact it is a whole complex anatomical complex. The defeat of his periarticular tissues is the most common pathology of their all types of arthralgia of this joint. There is still no unambiguous understanding of this nosological problem, including pathogenesis, diagnostic algorithms and therapy. Basically, in the treatment of PLP, general recommendations are used: limiting the load on the damaged joint, massage (according to indications), exercise therapy, manual therapy, physiotherapy. Drug therapy includes various types of blockade using glucocorticosteroids, the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, but, as you know, these drugs have certain side effects and contraindications. Therefore, the value of their parenteral use together with adequate gastroprotection is high, for example, such as Elox-SOLOfarm (meloxicam) and Lidamitol (tolperisone and lidocaine) from Solopharm, a high-tech domestic manufacturer of modern medicines. Treatment of PLP with chondroprotectors, for example, such as Artogystan, is becoming very relevant, since, along with glucocorticosteroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs, they help reduce pain and increase the functionality of the joints, but, unlike the latter, their safety profile is much higher.

Key words: periarthropathy, scapulohumeral periarthritis, diagnostic tests, non-steroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, chondroprotectors

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

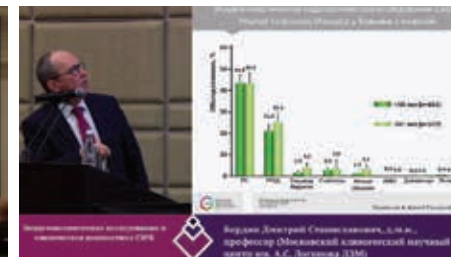


Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



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
info@medforum-agency.ru



ЦЕЛЛЕКС®

НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ ВОССТАНАВЛИВАЮТСЯ!*



**Что бы назначили Вы,
если бы инсульт случился
с Вашими близкими?**

**ВИДИМАЯ ДИНАМИКА
ВОССТАНОВЛЕНИЯ УЖЕ ЧЕРЕЗ 5 ДНЕЙ***

*Инструкция

121357, г. Москва, ул. Верейская, д. 29, стр. 134, тел.: (495) 796-94-33, факс: (495) 796-94-34

e-mail: info@pharm-sintez.ru

РУ ЛП-001395 от 20.12.2011

www.pharm-sintez.ru