

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№

4

ТОМ 19
2023



**НЕВРОЛОГИЯ
 И ПСИХИАТРИЯ № 1**

Профессор
 И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ
 о тактике ведения
 пациентов с когнитивными
 нарушениями
 в современных условиях

6

Диагностика и лечение
 пациентов с болезнью
 Альцгеймера на ранних
 стадиях заболевания

26

Эффективность комбинации
 пептидных препаратов
 у коморбидных пациентов
 с хронической ишемией
 головного мозга

36



umedp.ru

Свежие выпуски
 и архив журнала

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



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



Преимущества



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



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



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



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



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



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



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников



Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Реклама

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

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



Эффективная фармакотерапия. 2023.
Том 19. № 4.
Неврология и психиатрия

ISSN 2307-3586

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

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

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

Effective Pharmacotherapy. 2023.
Volume 19. Issue 4.
Neurology and Psychiatry

ISSN 2307-3586

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

Scientific Editor of the Issue
‘Neurology and Psychiatry’
V.V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD

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

Редакционная коллегия

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.М. КУРБАЧЕВА, О.И. ЛЕТЯЕВА,
Т.П. МАРКОВА, Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
Т.Т. НУРПЕИСОВ, И.А. ТУЗАНКИНА, Р.М. ФАЙЗУЛЛИНА

Гастроэнтерология

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

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.M. KURBACHEVA, O.I. LETYAEVA,
T.P. MARKOVA, N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA, R.M. FAYZULLINA

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, E.A. SABELNIKOVA

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. TABEYEV, 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. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

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

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

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

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

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 И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ: «Ни пациент, ни врач никогда не должны терять надежды и здравомыслия» 6

Клинические исследования

Р.Г. КОКУРКИНА, Е.Г. МЕНДЕЛЕВИЧ
Роль клинико-нейровизуальных параметров в формировании когнитивной дисфункции у пациентов с мальформацией Киари 1-го типа 10

А.Е. КЛАУЧЕК, А.Е. БАРУЛИН
Комплексная немедикаментозная коррекция в реабилитации пациентов с постинфекционной астенией 18

Обзор

И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ
Ранняя диагностика и подходы к терапии болезни Альцгеймера 26

Клиническая практика

М.В. ПУТИЛИНА
Опыт рационального использования комбинации пептидных препаратов у коморбидных пациентов с хронической ишемией головного мозга 36

Н.М. ФОКИНА, И.И. ИЛЬГИЯЕВА, М.П. ДУШЕНКОВА, С.А. НЕЛИПА
Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению пациентов с аномалиями зубочелюстной системы 44

Медицинский форум

Неврология диабета.
Новости, которыми хочется поделиться 54

СМА у взрослого пациента. Меняя жизнь к лучшему 64

Contents

People. Events. Dates

Professor I.S. PREOBRAZHENSKAYA: 'Neither the Patient nor the Doctor Should Ever Lose Hope and Sanity'

Clinical Studies

R.G. KOKURKINA, Ye.G. MENDELEVICH
The Role of Clinical and Neuroimaging Parameters in the Formation of Cognitive Dysfunction in Patients with Chiari Malformation of the Type 1

A.Ye. KLAUCHEK, A.Ye. BARULIN
Complex Non-Drug Correction in Rehabilitation of Patients with Post-Infectious Asthenia

Review

I.S. PREOBRAZHENSKAYA
Early Diagnosis and Approaches to the Treatment of Alzheimer's Disease

Clinical Practice

M.V. PUTILINA
Experience in the Rational Use of a Combination of Peptide Drugs in Comorbid Patients with Chronic Cerebral Ischemia

N.M. FOKINA, I.I. ILGIYAEVA, M.P. DUSHENKOVA, S.A. NELIPA
Multidisciplinary Approach to the Diagnosis and Treatment of Patients with Anomalies of the Dental System

Medical Forum

Neurology of Diabetes.
News to Share

SMA in an Adult Patient. Changing Life for the Better



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?
Закажите:

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

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!
СРАВНИТЕ ЦЕНЫ
И УБЕДИТЕСЬ
САМИ!**





Профессор И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ: «Ни пациент, ни врач никогда не должны терять надежды и здравомыслия»

На вопросы корреспондента об основных факторах риска развития когнитивного дефицита, способах диагностики нейродегенеративных заболеваний, факторах прогрессирования нарушений когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона и тактике ведения таких больных отвечает д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России Ирина Сергеевна ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ.



– Ирина Сергеевна, ваша профессиональная деятельность неразрывно связана с лечебной работой. Какие неврологические заболевания наиболее часто встречаются в клинической практике?

– Мой профиль – нарушения познавательных функций, поэтому, конечно, чаще я консультирую пациентов с когнитивными нарушениями. Спектр заболеваний, как и возраст пациентов, разный – задержка речевого и психического развития, синдром гиперактивности и дефицита внимания, трудности обучения в школе, снижение познавательных функций после COVID-19, последствия перенесенных инсультов, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви и т.д.

– Вы ведете активную научную работу в области когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях. Расскажите, пожалуйста, об основных факторах риска развития когнитивного дефицита.

– Существуют изменяемые и неизменяемые факторы риска, то есть те, на которые мы

можем повлиять, и те, на которые влиять не можем. К неизменяемым факторам относится генетическая предрасположенность развития заболеваний, сопровождающихся когнитивным дефицитом. Например, для болезни Альцгеймера это изменение гена-предшественника амилоидного белка, пресенилина 1, пресенилина 2, аполипопротеина Е. Изменяемые факторы – недостаточная познавательная и физическая активность, наличие нелеченой сердечно-сосудистой патологии и сосудистых факторов риска, травмы головы.

– На какие первые признаки когнитивного расстройства следует обращать внимание у пожилых пациентов?

– Думаю, важный момент, на который стоит обращать внимание, – изменение привычек, круга общения, образа жизни. Например: пациентка всегда вязала и вдруг перестала, и это не связано с изменением качества зрения; пациент отдалился от родственников, неохотно делится новостями, а в беседе предпочитает рассказывать о событиях прошлого; пациент всегда ездил на дачу



Актуальное интервью

(на рыбалку), ходил в походы, а сейчас перестал и не может объяснить почему; пациент значительно больше времени проводит дома перед телевизором.

Важный симптом, который может быть обусловлен когнитивными нарушениями, – скрытность. Например, пациент в беседе с близкими мало рассказывает о себе (раньше было иначе), использует фразы «как обычно», «как всегда»; при обнаружении проблем с памятью (договорился о чем-то с друзьями или членами семьи и забыл) сердится, настаивает на том, что такой беседы или договоренности не было, утверждает, что у всех людей его возраста бывают подобные проблемы.

Дополнительные симптомы, которые могут скрывать когнитивные нарушения, – расстройства поведения: у пациента изменился характер, он стал более вздорным, подозрительным, обидчивым, агрессивным, чаще стало меняться настроение.

Следует обращать внимание и на такие симптомы, как ощущение «несвежей головы», нарушение сна, неустойчивость, головокружение. Зачастую этими словами пациенты называют снижение познавательных функций, не в силах понять, что на самом деле с ними происходит.

– Какие современные методы применяются для диагностики нейродегенеративных заболеваний? Насколько они эффективны?

– В настоящее время мы можем достаточно точно установить диагноз болезни Альцгеймера, используя биомаркеры и позитронно-эмиссионную томографию с лигандами амилоидного белка. С другими нейродегенерациями дело обстоит чуть сложнее. Например, лобно-ви-

С каждым пациентом с болезнью Паркинсона необходимо обсуждать стратегии преодоления нежелательных жизненных и бытовых ситуаций, обучать пациента приемам, направленным на уменьшение дрожания, преодоление трудностей инициации ходьбы, прохождения дверных проемов, поворотов, контроль равновесия. Хорошими методами считаются когнитивный тренинг, контроль эмоционального состояния. В ряде случаев для уменьшения выраженности когнитивных расстройств применяют фармакотерапию

сочную дегенерацию можно установить по совокупности клинических проявлений, МР-картины, генетической диагностики и отсутствию биомаркеров болезни Альцгеймера, болезнь диффузных телец Леви – по сочетанию клинических, нейровизуализационных признаков, данных полисомнографии и отсутствия маркеров болезни Альцгеймера. Конечно, хотелось бы не только иметь более точные методы определения интрацеребрального отложения амилоидного белка, но и выявлять на ранних стадиях патологического процесса синуклеинопатию и таупатию. К сожалению, пока методы их исследования несовершенны.

– От каких факторов зависит темп прогрессирования нарушений когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона?

– Как правило, для пациентов с болезнью Паркинсона характерны мало прогрессирующие когнитивные нарушения преимущественно нейродинамического характера – снижение скорости психических процессов, трудности переключения, снижение уровня внимания. При обычном течении болезни Паркинсона такие когнитивные нарушения не достигают уровня деменции и соответствуют умеренным когнитивным расстройствам. Однако иногда отмечается совершенно иное течение заболевания, с быстро

прогрессирующими, до стадии деменции, когнитивными нарушениями. В таком случае двигательные расстройства также могут отличаться от типичных: часто пациенты имеют особую, акинетико-ригидную форму заболевания. В ряде случаев деменция при болезни Паркинсона сочетается с галлюцинациями и флюктуациями когнитивных нарушений, внимания, тревожности, что делает ее очень похожей на таковую при болезни диффузных телец Леви. Иногда имеют место отчетливые лобные симптомы, что проявляется преимущественно нарушениями поведения. У части пациентов с болезнью Паркинсона деменция развивается на фоне сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и сосудистых факторов риска. И, наконец, в очень небольшом числе случаев регуляторные когнитивные нарушения прогрессируют вместе с нарастанием тяжести двигательных расстройств и развиваются до стадии деменции. Таким образом, деменция при болезни Паркинсона гетерогенна и по большей части является признаком особого течения заболевания либо присоединения другой болезни.

– Как известно, в отсутствие адекватного лечения исходами болезни Паркинсона становятся дезадаптация и инвалидизация пациентов. Какую



Актуальное интервью

тактику ведения пациентов с этим заболеванием применяют в клинической практике сегодня?

– Основными методами являются сочетание терапии Леводопой с агонистами дофамина, амантадином, катехол-О-метил-трансферазой, иные, отличные от пероральных, формы введения Леводопы. На стадии выраженных двигательных расстройств применяют апоморфин, баклофеновые интратекальные помпы, нейростимуляцию.

– Можно ли предотвратить снижение когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона?

– Как уже отмечалось, часто когнитивные нарушения не приводят пациента с болезнью Паркинсона к деменции, но при этом также часто заставляют страдать. Регуляторные когнитивные расстройства, то есть трудности при усвоении новых программ действия, сложности своевременного переключения и общее снижение скорости психических процессов, нередко лежат в основе социальной дезадаптации пациента. Сложно быстро изменить поведение, придумать новый способ взаимодействия или стратегию выхода из создавшейся ситуации. Поэтому пациент сознательно отказывается от тех или иных ситуаций, в которых он может быть неуспешен, испытывать негативные эмоции и не знает, как исправить проблему. Таким образом, с каждым пациентом с болезнью Паркинсона необходимо обсуждать стратегии преодоления нежелательных жизненных и бытовых ситуаций, обучать пациента приемам, направленным на уменьшение дрожания, преодоление трудностей инициации ходьбы, прохождения дверных проемов, поворотов, контроль равновесия. Хорошими методами

считаются когнитивный тренинг, контроль эмоционального состояния. В ряде случаев для уменьшения выраженности когнитивных расстройств применяют фармакотерапию.

– Какие реабилитационные мероприятия предусмотрены для пациентов с болезнью Паркинсона?

– С учетом того что болезнь Паркинсона – не только болезнь движения, но и особенности познавательного процесса, эмоционального реагирования, нарушение вегетативных функций, реабилитация должна касаться как двигательных, так и когнитивных и эмоциональных расстройств.

– Достаточно ли внимания уделяется проблеме когнитивных нарушений в нашей стране?

– На уровне медицинских конгрессов и научных исследований – безусловно, у нас сильная «когнитивная» школа. На уровне оказания помощи пациентам на амбулаторном приеме и в стационарах – совершенно недостаточно.

– Насколько доступны современные методы терапии для больных с когнитивными нарушениями различной этиологии в России?

– В целом возможности терапии когнитивных расстройств в России и, например, в Евросоюзе одинаковы. Отличается приверженность врачей доказанным методам терапии. У нас процент таких специалистов существенно выше.

– Ирина Сергеевна, вы много лет посвятили практической и образовательной деятельности. Какими, по вашему мнению, основными принципами должен руководствоваться современный врач-невролог в своей работе?

– Уважением к пациенту и пониманием, что наша работа – не только адекватное установление диагноза. Конечно, качественное, верное установление диагноза важно. Но важнее, установив диагноз, определить реабилитационные возможности пациента и методы, которые позволят сохранить и поддержать достаточное качество жизни пациента и его родственников. Диагностировать какое-либо заболевание и отправлять пациента домой с этой проблемой – неверно, хотя в неврологии много болезней, которые мы не можем полностью излечить. Правильно, определив проблему, подумать, как можно сделать так, чтобы пациент прожил жизнь счастливо и с достаточным уровнем качества жизни. Неврологи часто об этом забывают, концентрируясь на диагностике. Поэтому приходится видеть пациентов, которые пришли с проблемой к неврологу и услышали: «А что вы хотели? Это не лечится. Такое заболевание. Вам уже немало лет. Дальше будет только хуже». Ни пациент, ни врач никогда не должны терять надежды и здравомыслия: пациент приходит к врачу за помощью, а вовсе не для того, чтобы его лишили надежды и отправили домой.

– Какие, на ваш взгляд, направления научных исследований в области неврологии наиболее интересны?

– Их множество: выявление и контроль сосудистого поражения мозга, нейродегенеративные заболевания, рассеянный склероз, инфекционные, нервно-мышечные заболевания, поражение периферической нервной системы, процессы познания, развития, сон и его расстройства. На мой взгляд, нет ничего интереснее, чем неврология во всех ее аспектах. *



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



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

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

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



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

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

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



Роль клинико-нейровизуальных параметров в формировании когнитивной дисфункции у пациентов с мальформацией Киари 1-го типа

Р.Г. Кокуркина, Е.Г. Менделевич, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Радмила Геннадьевна Кокуркина, rada_nell@mail.ru

Для цитирования: Кокуркина Р.Г., Менделевич Е.Г. Роль клинико-нейровизуальных параметров в формировании когнитивной дисфункции у пациентов с мальформацией Киари 1-го типа. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (4): 10–17.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-4-10-17

В последние годы исследователи активно изучают когнитивную дисфункцию у пациентов с мальформацией Киари 1-го типа (МК1). Однако накопленные на сегодняшний день результаты носят ограниченный характер и не могут быть интерпретированы однозначно.

Цель – изучить особенности когнитивного статуса пациентов с МК1 и проанализировать их взаимосвязь с основными клинико-нейровизуальными параметрами.

Материал и методы. Основная группа была сформирована из 105 взрослых пациентов с МК1 – 74 мужчины (70,5%) и 31 женщины (29,5%) в возрасте $25,73 \pm 7,04$ года. Контрольную группу составили 50 пациентов без признаков МК1 и иной органической патологии головного мозга, а также без признаков когнитивных расстройств известной этиологии – 31 мужчина (62%) и 19 женщин (38%) в возрасте $26,36 \pm 5,00$ года. Группы были однородны по половому составу, возрасту и уровню образования. Нейровизуальная верификация МК1 проводилась с использованием магнитно-резонансной томографии головного мозга (1,5 T). Проведено клинико-неврологическое обследование, для анализа характеристик болевого синдрома использовались опросник SF-MPQ-2-RU и визуальная аналоговая шкала, для оценки параметров аффективных нарушений – опросники HADS и DASS-21. Комплексное нейропсихологическое тестирование выполнялось с помощью MMSE, MoCA и теста прокладывания пути (ТМТ А и В).

Результаты. Нарушения памяти и трудности с концентрацией внимания отмечали 20% пациентов с МК1. Субъективные признаки когнитивной дисфункции в основной группе объективно подтверждены результатами комплексного нейропсихологического тестирования по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Анализ взаимоотношений когнитивного фенотипа и клинического профиля пациентов с МК1 позволил установить связь когнитивной дисфункции с наличием и тяжестью неврологического дефицита, а также ассоциацию когнитивного дефицита с характерной для МК1 головной болью. Отмечалось негативное влияние цефалгического синдрома на когнитивное функционирование у пациентов с МК1. Выявлена связь когнитивной дисфункции со степенью выраженности аффективных расстройств.

Результаты изучения взаимосвязи когнитивных показателей и основных нейровизуальных параметров задней черепной ямки (ЗЧЯ) и краниовертебрального перехода свидетельствуют о значимой ассоциации тесной ЗЧЯ и высокой степени эктопии миндалин мозжечка с когнитивной дисфункцией у пациентов с МК1.

Выводы. Полученные результаты указывают на неоднозначность механизмов, лежащих в основе когнитивной дисфункции у пациентов с МК1. Очевидны самостоятельная роль патофизиологии МК1 и негативное влияние дополнительных факторов, таких как болевой синдром и расстройства эмоциональной сферы.

Ключевые слова: мальформация Киари 1-го типа, МК1, когнитивная дисфункция, клинико-нейровизуальные параметры



Мальформация Киари 1-го типа (МК1), будучи наиболее распространенным типом спектра мальформаций Киари, радиологически определяется каудальной дислокацией одной или двух миндалин мозжечка более чем на 5 мм ниже уровня большого затылочного отверстия (БЗО) или дислокацией двух миндалин мозжечка на 3 мм и более относительно уровня БЗО [1, 2]. Распространенность клинической асимптомности опущения миндалин мозжечка, по разным данным, составляет от 2 до 68% [1, 3–5]. Эти данные не позволяют считать достаточным для постановки диагноза МК1 использование исключительно нейровизуального критерия и указывают на важность клинической картины мальформации [1, 6, 7].

Симптомокомплекс МК1 представляет собой совокупность проявлений дисфункции мозжечка, ствола мозга, спинальных нарушений и расстройств ликвородинамики, обусловленных основными патофизиологическими механизмами МК1 [1, 8, 9]. Вклад той или иной группы расстройств определяет индивидуальный профиль каждого пациента с МК1, однако причинами диагностических ошибок часто становятся неспецифичность клинической картины МК1 и преобладание субъективных расстройств над объективными неврологическими проявлениями [1, 10, 11].

Обсуждение когнитивной дисфункции у пациентов с МК1 в качестве нового компонента клинической картины вызвало широкий интерес среди исследователей в последние годы [12–20]. Установленный фенотип когнитивных расстройств является дискуссионным. Учитывая небольшое число исследований когнитивного функционирования у пациентов с МК1, необходимо отметить, что нередко исследования базировались на смешанных возрастных группах или смешанных когортах пациентов с МК1 в до- и послеоперационном периоде. В генезе когнитивного дефицита у пациентов с МК1 отводится самостоятельная роль патофизиологии мальформации [12, 13, 20], а также влиянию дополнительных факторов – болевого синдрома и расстройств эмоциональной сферы [15–18]. Тем не менее, несмотря на значительный прогресс в изучении особенностей когнитивного статуса у пациентов с МК1, накопленные на сегодняшний день результаты носят ограниченный характер и не могут быть интерпретированы однозначно.

Полностью не изученной остается роль степени эктопии миндалин мозжечка и других характеристик задней черепной ямки (ЗЧЯ) и краниовертебрального перехода, а также роль наличия и выраженности неврологических проявлений мальформации в генезе когнитивного дефицита у пациентов с МК1.

Изучение особенностей когнитивного статуса пациентов с МК1 и их взаимосвязи с основными клинико-нейровизуальными параметрами является важным этапом в формировании качественно

новых представлений о спектре клинических проявлений МК1 и патофизиологии их формирования в каждом конкретном случае.

Цель исследования – изучить особенности когнитивного статуса пациентов с МК1 и проанализировать их взаимосвязь с основными клинико-нейровизуальными параметрами.

Материал и методы

На основании клинико-неврологического обследования пациентов с МК1, верифицированной данными магнитно-резонансной томографии (МРТ), была сформирована основная группа из 105 взрослых пациентов со специфичными для МК1 жалобами. В нее вошли 74 мужчины (70,5%) и 31 женщина (29,5%), средний возраст – $25,73 \pm 7,04$ года. Контрольную группу составили 50 пациентов без признаков МК1 и иной органической патологии головного мозга, а также без признаков когнитивных расстройств известной этиологии – 31 мужчина (62%) и 19 женщин (38%), средний возраст – $26,36 \pm 5,00$ года.

Группы были однородны по половому составу, возрасту и уровню образования.

С целью нейровизуальной верификации МК1 всем участникам исследования проводилась МРТ головного мозга на МР-томографах GE Signa и Toshiba Excelart Vantage с индукцией магнитного поля 1,5 Т с последующим анализом стандартных T1- и T2-последовательностей в срединно-сагиттальной плоскости. Анализ клинического профиля заключался в сборе жалоб и анамнестических сведений, а также проведении подробного неврологического осмотра каждого пациента. Комплексное нейропсихологическое тестирование с целью формирования представлений о когнитивном статусе исследуемых выполнялось с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), а также теста прокладывания пути (Trail Making Test, TMT, субтесты А и В). Для анализа болевого синдрома использовались опросник SF-MPQ-2-RU и визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Аффективные нарушения оценивали на основании госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) и шкалы депрессии, тревоги и стресса (Depression Anxiety and Stress Scale 21, DASS-21).

Статистический анализ данных проводили на базе IBM SPSS Statistics 28.0 с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни, t-критерия Стьюдента для количественных данных, критерия хи-квадрат для анализа частот. Оценка силы и направления связи между количественными признаками осуществлялась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Критическим уровнем значимости считалось значение $p < 0,05$.



Рис. 1. Характеристика и частота субъективных симптомов у пациентов с МК1

Таблица 1. Результаты нейропсихологического обследования пациентов основной и контрольной групп (MMSE, MoCA), балл

Нейропсихологические шкалы	Основная группа (МК1) (n = 105)	Контрольная группа (n = 50)	p
MMSE	28,90 ± 1,26	29,26 ± 1,16	0,029
MoCA, общий	26,96 ± 1,32	28,58 ± 1,46	< 0,001
Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки	1,76 ± 0,43	1,92 ± 0,27	0,019
Тест рисования часов	2,53 ± 0,56	2,88 ± 0,33	< 0,001
Называние	3,0 ± 0	3,0 ± 0	1,000
Внимание	4,91 ± 0,65	5,58 ± 0,83	< 0,001
Речь	2,55 ± 0,50	2,86 ± 0,41	< 0,001
Абстракция	1,94 ± 0,23	1,90 ± 0,30	0,333
Отсроченное воспроизведение	4,32 ± 0,67	4,58 ± 0,73	0,008
Ориентация	5,95 ± 0,21	5,96 ± 0,20	0,831

Таблица 2. Результаты нейропсихологического обследования пациентов основной и контрольной групп (ТМТ), с

Показатели	Основная группа (МК1) (n = 105)	Контрольная группа (n = 50)	p
ТМТ А	38 (37; 41)	38 (36; 39,75)	0,055
ТМТ В	90 (84; 96)	78 (75; 82)	< 0,001

Результаты

Анализ субъективных симптомов, описываемых пациентами с МК1, показал преобладание жалоб на головную боль (87,6%), боль в области шеи (27,6%), ощущение головокружения (24,8%), слабость и утомляемость (23,8%), нарушение памяти и трудности с концентрацией внимания (20%), а также неустойчивость и шаткость при ходьбе (16,2%) (рис. 1).

Субъективные когнитивные нарушения, описываемые пациентами с МК1 в 20% случаев, объективно подтверждены результатами нейропсихологического тестирования по сравнению со здоровыми респондентами. Минимальный достоверный когнитивный дефицит, по данным

MMSE, – 28,90 ± 1,26 в группе пациентов с МК1 и 29,26 ± 1,16 в группе контроля (p = 0,029). Значимое когнитивное снижение установлено по результатам оценки теста MoCA – 26,96 ± 1,32 балла в группе пациентов с МК1 против 28,58 ± 1,46 балла в группе контроля (p < 0,001). В структуре общего когнитивного дефицита отмечалась вовлеченность доменов исполнительного функционирования, зрительно-пространственных навыков, внимания, отсроченного воспроизведения и речи (табл. 1).

Дефицит в области исполнительного функционирования, зрительно-пространственных навыков и внимания у пациентов с МК1 подтвержден результатами оценки ТМТ (табл. 2).

Данные о преобладании жалоб на головную боль среди основных субъективных симптомов у пациентов с МК1 согласуются с данными литературы, имеющимися на сегодняшний день [15, 21, 22].

Согласно Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (ICHD-3) [23], исходя из критериев МК1-ассоциированной головной боли, в 50,5% случаев (53 пациента с МК1) выявлены характерные для МК1 головные боли (МК1ГБ). Хронический (и частый эпизодический – свыше



десяти дней в месяц) характер МК1ГБ имел место в 60,4% случаев, эпизодический – в 39,6%. Все головные боли, не соответствовавшие критериям МК1ГБ у пациентов с МК1, выделены как неМК1ГБ (37,1%). Хронический (и частый эпизодический – более десяти дней в месяц) характер неМК1ГБ был представлен в 43,6% случаев, эпизодический характер – в 56,4% (рис. 2).

Как показала оценка влияния болевого синдрома на когнитивный статус пациентов с МК1, у всех пациентов с МК1, предъявлявших жалобы на головную боль, были достоверно более низкие когнитивные показатели по сравнению с пациентами с МК1 без головной боли. Наиболее выраженный когнитивный дефицит, по данным MMSE, MoCA, субтестов А и В TMT, зафиксирован в подгруппе пациентов с МК1-ассоциированными головными болями (МК1ГБ). Анализ результатов оценки вовлеченности когнитивных доменов в структуре общего когнитивного дефицита у пациентов с неМК1ГБ по сравнению с пациентами с МК1, не предъявлявшими жалоб на головную боль, позволил выявить достоверное снижение преимущественно в домене внимания, без значимого дефицита в остальных доменах, по данным MoCA (табл. 3).

Сравнение показателей когнитивного функционирования по MMSE и MoCA у пациентов с МК1 без головной боли и показателей пациентов контрольной группы не выявило достоверных различий, однако анализ результатов субтеста В TMT показал у всех пациентов с МК1 независимо от наличия и типа головной боли достоверное когнитивное снижение (табл. 4).

Среди субъективных симптомов, характерных для МК1, наряду с головной болью и болью в области шеи отмечалась распространенность жалоб вестибулярно-мозжечкового спектра. Так, эпизоды головокружения системного и несистемного характера описывали 26 (24,8%) пациентов с МК1, ощущение шаткости, неустойчивости при ходьбе – 17 (16,2%). Оценка неврологического статуса показала диссоциацию между распространенностью характерных субъективных симптомов (100%) и частотой представления объективных неврологических проявлений у пациентов с МК1 (35,2%).

Наиболее распространенными были кохлеарные, вестибулярно-мозжечковые нарушения – 29,5% от общего числа пациентов с МК1. В 21,9% случаев наблюдалась патология в координаторных пробах, у 19% пациентов с МК1 отмечалась неустойчивость в пробе Ромберга. Нистагм преимущественно горизонтального, а также смешанного характера зафиксирован у 11 (10,5%) пациентов с МК1. Походка с широкой базой опоры наблюдалась в 7,6% случаев, снижение слуха – у 3 (2,9%) пациентов с МК1 (рис. 3). Оценка корреляционных взаимоотношений когнитивных показателей и объективных неврологических проявлений у пациентов с МК1 показала наличие связи когнитивной дисфункции с неврологическим дефицитом и его тяжестью (табл. 5).

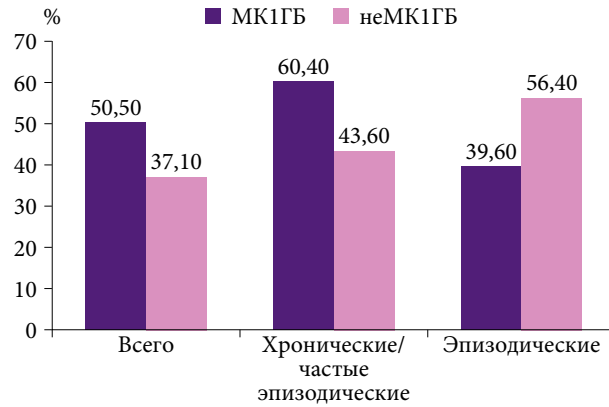


Рис. 2. Типы головных болей у пациентов с МК1

Таблица 3. Результаты нейропсихологического обследования пациентов с МК1 по типам головных болей (MMSE, MoCA), балл

Показатели	МК1ГБ (n = 53)	неМК1ГБ (n = 39)	Без головной боли (n = 13)	Контрольная группа (n = 50)
	1	2	3	4
MMSE	28,54 ± 1,51 ^{1,2}	29,05 ± 0,94	29,61 ± 0,50 ²	29,26 ± 1,16
MoCA, общий	26,20 ± 1,24 ¹⁻³	27,48 ± 0,79 ^{1,3,4}	28,54 ± 0,77 ^{2,4}	28,58 ± 1,46
Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки	1,60 ± 0,49 ¹⁻³	1,89 ± 0,30 ³	2,0 ± 0 ²	1,92 ± 0,27
Тест рисования часов	2,32 ± 0,58 ¹⁻³	2,69 ± 0,52 ³	2,85 ± 0,38 ²	2,88 ± 0,33
Называние	3,0 ± 0	3,0 ± 0	3,0 ± 0	3,00 ± 0
Внимание	4,67 ± 0,58 ¹⁻³	5,02 ± 0,66 ^{1,3,4}	5,46 ± 0,52 ^{2,4}	5,58 ± 0,83
Речь	2,54 ± 0,50 ^{1,2}	2,48 ± 0,50 ¹	2,77 ± 0,44 ²	2,86 ± 0,41
Абстракция	1,90 ± 0,29	1,97 ± 0,16	2,0 ± 0	1,9 ± 0,30
Отсроченное воспроизведение	4,18 ± 0,70 ¹⁻³	4,48 ± 0,60 ³	4,46 ± 0,52 ²	4,58 ± 0,73
Ориентация	5,96 ± 0,19	5,92 ± 0,26	6,0 ± 0	5,96 ± 0,20

¹ Достоверные отличия от контрольной группы, p ≤ 0,05.

² Достоверные отличия групп 1 и 3, p ≤ 0,05.

³ Достоверные отличия групп 1 и 2, p ≤ 0,05.

⁴ Достоверные отличия групп 2 и 3, p ≤ 0,05.

Таблица 4. Результаты нейропсихологического обследования пациентов с МК1 по типам головных болей (TMT), с

Показатели	МК1ГБ (n = 53)	неМК1ГБ (n = 39)	Без головной боли (n = 13)	Контрольная группа (n = 50)
	1	2	3	4
TMT А	40 (37; 43) ¹⁻³	38 (36; 39,5) ^{2,4}	36 (35; 37) ^{3,4}	38 (36; 39,75)
TMT В	92 (88; 98) ¹⁻³	87 (84; 93) ^{1,2}	84 (82; 90) ^{1,3}	78 (75; 82)

¹ Достоверные отличия от контрольной группы, p ≤ 0,05.

² Достоверные отличия групп 1 и 2, p ≤ 0,05.

³ Достоверные отличия групп 1 и 3, p ≤ 0,05.

⁴ Достоверные отличия групп 2 и 3, p ≤ 0,05.



Рис. 3. Характеристика и частота объективных неврологических проявлений у пациентов с МК1

Таблица 5. Корреляционная связь между когнитивными показателями и объективной неврологической симптоматикой

Показатели	Наличие объективных неврологических проявлений		Тяжесть неврологической симптоматики	
	rs	p	rs	p
MoCA	-0,40	< 0,01	-0,51	< 0,01
TMT A	0,53	< 0,01	0,55	< 0,01
TMT B	0,67	< 0,01	0,71	< 0,01

Таблица 6. Корреляционные отношения между когнитивными показателями и степенью выраженности аффективных расстройств

Показатели	Степень выраженности аффективных расстройств	
	rs	p
MMSE	-0,41	< 0,001
MoCA	-0,68	< 0,001
TMT A	0,59	< 0,001
TMT B	0,35	< 0,001

Таблица 7. Результаты оценки основных МР-морфометрических показателей у пациентов основной (МК1) и контрольной групп, Me (25%; 75%)

Показатели	Основная группа (МК1) (n = 105)	Контрольная группа (n = 50)	p
Эктопия миндалин, мм	6 (4; 8)	-1 (-4; 0)	< 0,001
Величина БЗО, мм	38 (35; 41)	38 (35,25; 41)	0,867
Длина ската, мм	38 (35; 40)	43 (40; 45,75)	< 0,001
Супраокципут, мм	37 (35; 41)	40,5 (38,25; 43,75)	< 0,001
Индекс О-ТW, мм	28 (26; 30)	33,5 (30; 36)	< 0,001
Индекс Клауса, мм	40 (38; 43)	42,5 (40; 45)	< 0,001
Угол Богарта, град.	123 (119; 130)	119 (117; 121)	< 0,001
Угол Велькера, град.	123 (119; 126)	121 (119; 123,75)	0,165
Тенториальный угол, град.	89 (84; 95)	87 (84; 90)	0,075
Объем ЗЧЯ, см ³	273 (258; 294)	296 (276,75; 309,75)	< 0,001
Малая ЗЧЯ, абс. (%)	62 (59)	10 (20)	< 0,001
Тесная ЗЧЯ, абс. (%)	42 (40)	2 (4)	< 0,001
Сирингомиелия, абс. (%)	17 (16)	0	0,002
Платибазия, абс. %	23 (22)	4 (8)	0,041

Анализ результатов опросников HADS и DASS-21 позволил выявить большую представленность эмоциональных расстройств в группе пациентов с МК1 по сравнению с контрольной группой. Нормальные показатели, согласно референсам опросников, имели 37% пациентов с МК1 и 66% пациентов контрольной группы.

Признаки когнитивного снижения выявлены как у пациентов с аффективными расстройствами выраженной степени, так и у пациентов с МК1, не имевших расстройств эмоциональной сферы.

Установлены корреляционные отношения между степенью выраженности расстройств эмоциональной сферы и основными когнитивными показателями – умеренная связь с суммарным баллом MMSE ($rs = -0,41$, $p < 0,001$) и временем, затрачиваемым на выполнение субтеста В TMT ($rs = 0,35$, $p < 0,001$), заметная связь с суммарным баллом MoCA ($rs = -0,68$, $p < 0,001$) и временем на выполнение субтеста А теста TMT ($rs = 0,59$, $p < 0,001$) (табл. 6).

Результаты сравнения МР-морфометрических показателей в основной и контрольной группах показали уменьшение линейных и увеличение угловых показателей у пациентов с МК1. Кроме того, 59% пациентов с МК1 имели так называемую малую ЗЧЯ с укороченными линейными размерами ската и/или чешуи затылочной кости и/или малым объемом ЗЧЯ. В свою очередь у 40% пациентов с МК1 отмечалась тесная ЗЧЯ с отсутствием большой цистерны на сагиттальных МР-изображениях [24]. У 22% пациентов с МК1 выявлена платибазия, всего 16% пациентов с МК1 имели сирингомиелию на шейном уровне (табл. 7).

При оценке корреляционных взаимоотношений когнитивных и нейровизуальных показателей установлена умеренная связь между суммарным баллом MoCA и тесной ЗЧЯ ($rs = -0,43$, $p < 0,001$), между временем на выполнение TMT A и степенью эктопии миндалин мозжечка ($rs = 0,48$, $p < 0,001$), между временем на выполнение TMT B и тесной ЗЧЯ ($rs = 0,42$, $p < 0,001$), заметная связь между суммарным баллом MoCA и степенью эктопии миндалин мозжечка ($rs = -0,51$, $p < 0,001$), а также высокая связь между временем на выполнение TMT B и степенью эктопии миндалин мозжечка ($rs = 0,89$, $p < 0,001$) (табл. 8).

Полученные сведения о корреляционных взаимоотношениях позволяют сделать вывод о возможно значимой ассоциации тесной ЗЧЯ и высокой степени эктопии миндалин мозжечка с когнитивной дисфункцией у пациентов с МК1.

Обсуждение

Нарушения памяти и трудности с концентрацией внимания отмечали 20% пациентов с МК1, что позволяет рассматривать когнитивные расстройства как один из распространенных субъективных симптомов МК1.



Признаки когнитивной дисфункции, описываемые пациентами, объективно подтверждены результатами комплексного нейропсихологического тестирования по сравнению с группой здоровых респондентов. По данным MMSE, MoCA, TMT A и TMT B, выявлено общее когнитивное снижение, а также вовлеченность доменов исполнительного функционирования, зрительно-пространственных навыков, внимания, отсроченного воспроизведения и речи.

Установленное когнитивное снижение в доменах исполнительного функционирования, зрительно-пространственных навыков, внимания, отсроченного воспроизведения и речи подтверждает немногочисленные сведения о специфичной вовлеченности доменов в структуре общей когнитивной дисфункции у пациентов с МК1 [12–19, 25]. Однако подобные результаты впервые были получены на основании изучения большой однородной группы пациентов с МК1 молодого и среднего возраста.

Негативное влияние нарушенной анатомии структур заднего мозга, в частности мозжечка, на сеть его многочисленных регуляторных связей с различными кортикальными областями обсуждается исследователями в качестве основной теории развития когнитивного дефицита у пациентов с МК1 и, вероятно, наилучшим образом объясняет специфику когнитивной дисфункции [12, 13, 20].

Впервые проведенный анализ взаимоотношений когнитивного фенотипа и объективных неврологических проявлений у пациентов с МК1 позволил установить связь когнитивной дисфункции не только с наличием неврологического дефицита, но и его тяжестью. Подобная связь свидетельствует о комплексности невролого-нейропсихологических проявлений при МК1.

Преобладание мозжечковых расстройств в симптомокомплексе МК1 наряду с установленной взаимосвязью неврологического дефицита и когнитивных нарушений у данных пациентов согласуется с результатами исследований, в которых участвовали пациенты с наследственными мозжечковыми атаксиями [26, 27]. Корреляция моторных и немоторных расстройств у пациентов с наследственной патологией мозжечка, согласно данным работ, подчеркивает вероятную роль мозжечковой дисрегуляции в патофизиологии широкого круга основных клинических проявлений МК1.

Результаты, касающиеся роли болевого синдрома в формировании когнитивной дисфункции у пациентов с МК1, свидетельствуют как о негативном влиянии длительно существующего цефалгического синдрома, так и о связи когнитивной дисфункции у пациентов с МК1 с характерной для МК1 головной болью, обусловленной патологией ликвородинамики [22]. Такая ассоциация указывает на вероятную общность патогенетических механизмов специфической головной боли и когнитивной дисфункции

Таблица 8. Корреляционная взаимосвязь когнитивных показателей пациентов с МК1 (MoCA, TMT A, TMT B) и основных нейровизуальных показателей

Показатели	MoCA		TMT A		TMT B	
	rs	p	rs	p	rs	p
Объем ЗЧЯ	0,27	0,006	-0,27	0,005	-0,31	0,002
Тесная ЗЧЯ	-0,43	< 0,001	0,35	< 0,001	0,42	< 0,001
Малая ЗЧЯ	-0,19	0,059	0,19	0,052	0,23	0,021
Наличие сирингомиелии	-0,25	0,009	0,16	0,103	0,24	0,014
Степень эктопии миндалин мозжечка	-0,51	< 0,001	0,48	< 0,001	0,89	< 0,001

при МК1. Патология ликвородинамики, лежащая в основе МК1-ассоциированных головных болей, может усиливать влияние компрессионных и тракционных механизмов, оказывающих непосредственное негативное воздействие на структуры заднего мозга, в частности на многочисленные регуляторные связи мозжечка с различными церебральными областями. Подобные условия, вероятно, затрудняют полноценное участие мозжечка в процессах высшей когнитивной модуляции [28], что вносит весомый вклад в развитие когнитивного дефицита у пациентов с МК1.

Выявленная связь когнитивной дисфункции со степенью выраженности аффективных расстройств говорит об очевидном влиянии эмоциональных нарушений на когнитивное функционирование у пациентов с МК1.

Ряд публикаций указывает на достоверную ассоциацию когнитивных нарушений и расстройств тревожно-депрессивного спектра [29, 30]. Кроме того, расстройства эмоциональной сферы рассматриваются в качестве неотъемлемой составляющей мозжечкового когнитивно-аффективного синдрома, описанного у пациентов с поражениями мозжечка при различных патологических состояниях [28].

Полученные данные не исключают непосредственного негативного влияния аффективных расстройств на структуру когнитивных процессов, равно как и сочетания когнитивных нарушений и расстройств эмоционального спектра в контексте специфической картины мозжечковой дисрегуляции у пациентов с МК1.

Между тем оснований для объяснения когнитивной дисфункции у пациентов с МК1 исключительно влиянием эмоциональных расстройств или болевого синдрома не получено, поскольку признаки когнитивного снижения демонстрировали все пациенты с МК1 независимо от наличия головной боли и расстройств эмоциональной сферы.

Анализ взаимоотношений основных нейровизуальных параметров и показателей нейропсихологического тестирования пациентов с МК1 позволяет сделать вывод о значимой ассоциации тесной



ЗЧЯ и высокой степени эктопии миндалин мозжечка с когнитивной дисфункцией у пациентов с МК1. Вероятно, высокая степень эктопии миндалин мозжечка, свидетельствуя о более выраженной деформации структур заднего мозга, обуславливает значимую дисфункциюocerebellарных сетей. В свою очередь «теснота» задней черепной ямки, определяя патологию ликвородинамики, может иметь сродство с МК1-ассоциированными головными болями, замыкая патологический круг формирования когнитивного дефицита у пациентов с МК1.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о неоднозначности механизмов, лежащих

в основе когнитивной дисфункции у пациентов с МК1. Очевидны самостоятельная роль патофизиологии МК1 и негативное влияние дополнительных факторов, таких как болевой синдром и расстройства эмоциональной сферы.

На сегодняшний день не представляется возможным с точностью оценить вклад каждого фактора в развитие специфического когнитивного дефицита у пациентов с МК1, но настоящее исследование может послужить значимым вектором для дальнейшего изучения данной проблемы. *

Источник финансирования.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Богданов Э.И. Дислокации миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие и спектр мальформаций Киари 1-го типа. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022; 122 (4): 7–15.
2. Barkovich A.J., Wippold F.J., Sherman J.L., Citrin C.M. Significance of cerebellar tonsillar position on MR. AJNR. Am. J. Neuroradiol. 1986; 7 (5): 795–799.
3. Meadows J., Kraut M., Guarnieri M., et al. Symptomatic Chiari type I malformations identified on magnetic resonance imaging. J. Neurosurg. 2000; 92 (6): 920–926.
4. Milhorat T.H., Chou M.W., Trinidad E.M., et al. Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. Neurosurgery. 1999; 44 (5): 1005–1017.
5. Smith B.W., Strahle J., Bapuraj J.R., et al. Distribution of cerebellar tonsil position: implications for understanding Chiari malformation. J. Neurosurg. 2013; 119 (3): 812–819.
6. Nishikawa M., Bolognese P.A., Kula R., et al. Pathogenesis and classification of Chiari malformation type I based on the mechanism of ptosis of the brain stem and cerebellum: a morphometric study of the posterior cranial fossa and craniovertebral junction. J. Neurol. Surg. B Skull Base. 2021; 82 (3): 277–284.
7. Botelho R.V., Heringer L.C., Botelho P.B., et al. Posterior fossa dimensions of Chiari malformation patients compared with normal subjects: systematic review and meta-analysis. World Neurosurg. 2020; 138: 521–529.
8. Менделевич Е.Г., Михайлов М.К., Богданов Э.И. Сирингомиелия и мальформация Арнольда – Киари. Казань: Медицина, 2002.
9. McCluggage S.G., Oakes W.J. The Chiari I malformation. J. Neurosurg. Pediatr. 2019; 24 (3): 217–226.
10. Дунин Д.Н., Менделевич Е.Г. Расстройства координаторных функций и их оценка у больных с мальформацией Киари 1-го типа. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 4 (4): 44–47.
11. Сурженко И.Л., Менделевич Е.Г. Симптоматика изолированной мальформации Киари 1 и сочетанной с сирингомиелией. Казанский медицинский журнал. 2009; 90 (1): 23–26.
12. García M., Lázaro E., Amayra I., et al. Analysis of visuospatial abilities in Chiari malformation type I. Cerebellum. 2020; 19 (1): 6–15.
13. Besteiro González J.L., Campa-Santamarina J.M. Anomalies in the cognitive-executive functions in patients with Chiari malformation type I. Psicothema. 2018; 30 (3): 316–321.
14. Kumar M., Rathore R.K., Srivastava A., et al. Correlation of diffusion tensor imaging metrics with neurocognitive function in Chiari I malformation. World Neurosurg. 2011; 76 (1-2): 189–194.
15. Houston J.R., Hughes M.L., Bennett I.J., et al. Evidence of neural microstructure abnormalities in type I Chiari malformation: associations among fiber tract integrity, pain, and cognitive dysfunction. Pain Med. 2020; 21 (10): 2323–2335.
16. Houston M.L., Houston J.R., Sakaie K., et al. Functional connectivity abnormalities in type I Chiari: associations with cognition and pain. Brain Commun. 2021; 3 (3): 137.
17. Klein R., Hopewell C.A., Oien M. Chiari malformation type I: a neuropsychological case study. Mil. Med. 2014; 279 (6): 712–718.
18. Lacy M., Parikh S., Costello R., et al. Neurocognitive functioning in unoperated adults with Chiari malformation type I. World Neurosurg. 2019; 126: 641–645.
19. Rogers J.M., Savage G., Stoodley M.A. A Systematic review of cognition in Chiari I malformation. Neuropsychol. Rev. 2018; 28 (2): 176–187.
20. Steinberg S.N., Greenfield J.P., Perrine K. Neuroanatomic correlates for the neuropsychological manifestations of Chiari malformation type I. World Neurosurg. 2020; 136: 462–469.



21. Huang C.W.C., Chang Y.M., Brook A., et al. Clinical utility of 2-D anatomic measurements in predicting cough-associated headache in Chiari I malformation. *Neuroradiology*. 2020; 62 (5): 593–599.
22. Bezuidenhout A.F., Chang Y.M., Heilman C.B., Bhadelia R.A. Headache in Chiari malformation. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2019; 29 (2): 243–253.
23. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia*. 2018; 38 (1): 1–211.
24. Файзутдинова А.Т., Богданов Э.И. Клинико-радиологическое обоснование выделения подтипов первичной мальформации Киари 1-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120 (8): 64–69.
25. Almotairi F.S., Hellström P., Skoglund T., et al. Chiari I malformation-neuropsychological functions and quality of life. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2020; 162 (7): 1575–1582.
26. Naeije G., Rai M., Allaerts N., et al. Cerebellar cognitive disorder parallels cerebellar motor symptoms in Friedreich ataxia. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2020; 7 (6): 1050–1054.
27. Maas R.P.P.W.M., Killaars S., van de Warrenburg B.P.C., Schutter D.J.L.G. The cerebellar cognitive affective syndrome scale reveals early neuropsychological deficits in SCA3 patients. *J. Neurol.* 2021; 268 (9): 3456–3466.
28. Schmahmann J.D., Guell X., Stoodley C.J., Halko M.A. The theory and neuroscience of cerebellar cognition. *Annu. Rev. Neurosci.* 2019; 42: 337–364.
29. Волель Б.А., Петелин Д.С., Ахапкин Р.В., Малютина А.А. Когнитивные нарушения при тревожных расстройствах. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10 (1): 78–82.
30. Price R.B., Duman R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. *Mol. Psychiatry*. 2020; 25 (3): 530–543.

The Role of Clinical and Neuroimaging Parameters in the Formation of Cognitive Dysfunction in Patients with Chiari Malformation of the Type 1

R.G. Kokurkina, Ye.G. Mendelevich, PhD, Prof.

Kazan State Medical University

Contact person: Radmila G. Kokurkina, rada_nell@mail.ru

In recent years, a wide interest among researchers has been aroused by the study of cognitive dysfunction in patients with Chiari malformation of the type 1 (CM1), however, the results accumulated to date are limited and cannot be interpreted unambiguously.

Objective. *To study the features of the cognitive status of patients with CMI and to analyze their relationship with the main clinical and neuroimaging parameters.*

Material and methods. *The main group consisted of 105 adult patients with CM1 – 74 men (70.5%) and 31 women (29.5%) aged 25.73 ± 7.04 years. The control group consisted of 50 patients without signs of CM1 and other organic brain pathology, as well as without signs of cognitive disorders of known etiology, which included 31 men (62%) and 19 women (38%) aged 26.36 ± 5.00 years. The groups were homogeneous in terms of gender, age and level of education. Neuroimaging verification of CM1 was performed using magnetic resonance imaging of the brain (1.5 T). Clinical and neurological examination was carried out, the SF-MPQ-2-RU questionnaire and the VAS scale were used to analyze the characteristics of the pain syndrome, the HADS and DASS-21 questionnaires were used to assess the parameters of affective disorders. Comprehensive neuropsychological testing was carried out using MMSE, MoCA and the Trail Making Test (TMT A and B).*

Results. *Memory disorders and difficulties with concentration were noted by 20% of patients with CM1. Subjective signs of cognitive dysfunction were objectively confirmed by the results of complex neuropsychological testing in comparison with the control group ($p < 0.05$).*

The analysis of the relationship between the cognitive phenotype and the clinical profile of patients with CM1 made it possible to establish the relationship of cognitive dysfunction with the presence and severity of neurological deficits, as well as the association of cognitive deficits with a headache characteristic of CM1 (CM1HA). The negative effect of cephalgic syndrome on cognitive functioning in patients with CM1 was noted. The relationship of cognitive dysfunction with the degree of severity of affective disorders was revealed.

The results of the study of the relationship between cognitive indicators and the main neuroimaging parameters of the posterior cranial fossa and craniovertebral junction indicate a significant association of close PCF and a high degree of ectopia of the cerebellar tonsils with cognitive dysfunction in patients with CM1.

Conclusions. *The results of the study indicate the ambiguity of the mechanisms underlying cognitive dysfunction in patients with CM1. Both the independent role of the pathophysiology of CM1 and the negative influence of additional factors, such as pain syndrome and emotional disorders, are obvious.*

Key words: *Chiari malformation type 1, CM1, cognitive dysfunction, clinical and neuroimaging parameters*



Комплексная немедикаментозная коррекция в реабилитации пациентов с постинфекционной астенией

А.Е. Клаучек, к.м.н., А.Е. Барулин, д.м.н.

Адрес для переписки: Александр Евгеньевич Барулин, barulin23@mail.ru

Для цитирования: Клаучек А.Е., Барулин А.Е. Комплексная немедикаментозная коррекция в реабилитации пациентов с постинфекционной астенией. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (4): 18–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-4-18-24

Астенический синдром считается одним из самых частых проявлений состояния после перенесенной острой сезонной вирусной инфекции, которые могут развиваться как при тяжелом, так и легком течении заболевания.

Цель – обосновать эффективность комплексной немедикаментозной коррекции постинфекционных астенических проявлений с помощью методов рефлексотерапии и психофизиологической саморегуляции.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 34 пациента с признаками астении после перенесенного острого сезонного инфекционного заболевания. Обследование пациентов до и после коррекции включало опрос, оценку неврологического статуса. Использовалась шкала оценки усталости (Fatigue Assessment Scale, FAS), проводилась регистрация электроэнцефалограммы в покое и при функциональных нагрузках. Коррекция астенического синдрома предусматривала корпоральную, аурикулярную рефлексотерапию и аутоусугестивное воздействие.

Результаты. На фоне лечения зафиксированы положительная динамика в виде улучшения самочувствия, уменьшения общей слабости, статистически значимого снижения уровня усталости по шкале FAS, достоверное снижение представленности медленноволновой активности и повышение выраженности альфа-ритма. После коррекции отмечались также увеличение относительной частоты усвоения более высоких частот и отсутствие усвоения низких частот.

Заключение. Полученные данные позволяют рекомендовать разработанную нами схему реабилитации после перенесенного острого сезонного инфекционного заболевания.

Ключевые слова: астенический синдром, острые сезонные вирусные инфекции, рефлексотерапия, аутогенная тренировка, ЭЭГ, фотостимуляция, FAS



Введение

В настоящее время сезонные инфекционные заболевания, такие как острые респираторные вирусные инфекции, грипп, герпетическая инфекция, вирусный гастроэнтерит, остаются наиболее распространенными и экономически значимыми [1, 2]. Указанные заболевания несут в себе высокий риск развития осложнений со стороны бронхолегочной, нервной и других систем. Около 30% пациентов обращаются к врачу амбулаторного звена с жалобами на астенические состояния и усталость после перенесенной вирусной инфекции. Симптомы возникают через две недели от начала заболевания и могут прогрессировать в отсутствие лечения. Пациентов беспокоит усталость, слабость, снижение памяти и внимания, одышка, миалгии и артралгии [3, 4].

Астенический синдром определяется как патологическая усталость после активности обычной интенсивности, сопровождающаяся вялостью, сонливостью, снижением внимания и работоспособности. При этом патологические слабость и утомляемость могут возникать без нагрузки и не купироваться после отдыха [5, 6].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра астенические проявления относятся к классу R53 рубрики «Недомогание и утомляемость», F48.0 «Неврастения» и G93.3 «Синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни». Клинически слабость и утомляемость при астении в подавляющем большинстве случаев сопровождаются признаками вегетативной дисфункции, эмоциональной лабильностью, снижением аппетита [7].

Астения после перенесенной вирусной инфекции рассматривается как состояние, направленное на сохранение энергии. При этом пациенты описывают собственное состояние с помощью как «физических» (потеря энергии и чувство тяжести), так и «психических» компонентов (ощущение тумана в голове) [8, 9]. Еще одна характерная особенность: относительно небольшая физическая или когнитивная активность вызывает длительное обострение усталости и других симптомов астении [10].

По мнению исследователей, стойкие симптомы, такие как утомляемость, усталость, слабость, трудности с концентрацией внимания, беспокойство, когнитивная дисфункция, связаны с нейротропностью ряда штаммов [11, 12].

Инфекционный вирусный процесс приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера. Активация микроглии и окислительный стресс ассоциируются со снижением функциональной активности головного мозга в долгосрочной перспективе, что делает целесообразным проведение нейрофизиологической оценки биоэлектрической активности головного мозга в динамике [13].

Ярким примером ближайшей двухлетней истории является коронавирусная инфекция (COVID-19) с тяжелым течением, массивной терапией и тяжелой астенией в структуре постковидного синдрома [14–16].

Таким образом, длительные стойкие симптомы астении требуют тщательного наблюдения и междисциплинарного подхода к восстановлению нарушенных функций организма [17]. При этом потенциальная курсовая лекарственная нагрузка на пациентов во время лечения осложнений обуславливает необходимость поиска немедикаментозных методов коррекции на этапе реабилитации после острой сезонной вирусной инфекции с возможностью проведения повторных курсов лечения в отсутствие побочных эффектов.

К одним из рекомендуемых нелекарственных методов лечения астенического состояния относятся рефлексотерапия. В частности, комплексная корпоральная и аурикулярная акупунктура широко используется в Китае для устранения усталости, нарушений сна, когнитивной дисфункции и болевых синдромов при синдроме хронической усталости [18–21]. Данный метод также становится все более распространенным при оказании помощи пациентам при COVID-19, в том числе в восстановительном периоде [22, 23].

Как известно, в остром и подостром периодах заболевания практически все пациенты нуждаются в психологической помощи и поддержке. Разработанная программа реабилитации астенического синдрома предполагает комплексный подход. К наиболее доступным средствам медицинской реабилитации относится аутогенная тренировка, направленная на преодоление астеноневротических реакций и достижение психоэмоциональной стабильности [24].

Формирующийся на фоне астении дефицит витаминов некоторых групп, микроэлементов и макроэлементов способен значительно снизить резистентность организма и привести к повторным заболеваниям. Поэтому существенную роль играет коррекция нарушений питания, а также полноценный сон и укрепление иммунной системы.

В периоде восстановления нарушенных функций организма после перенесенной сезонной инфекции целесообразно также назначение рациональной фармакотерапии в целях повышения обменных процессов в головном мозге в отсутствие выраженных побочных реакций. Среди лекарственных средств, применяемых при астеническом синдроме, преобладают ноотропы, поливитаминные и минеральные комплексы, антиоксиданты, препараты нейрометаболической группы. К одним из наиболее известных и широко применяемых в клинической практике метаболических препаратов относится глицин.

Глицин как заменимая аминокислота в организме выполняет важные физиологические функции и является предшественником таких метаболитов, как глутатион, порфирины, пурины, гем и креатин. Считается, что все заменимые аминокислоты (NEAA) синтезируются в организме в количестве, достаточном для его жизнедеятельности. Однако за последние годы не было получено убедительных экспериментальных



доказательств в поддержку этого предположения [25]. В частности, новые клинические данные выявили более низкие уровни глицина в плазме у пациентов с резистентностью к инсулину или сахарным диабетом 2-го типа, риском острого инфаркта миокарда, острым расслоением аорты, неалкогольной жировой болезнью печени и ожирением [26].

Глицин является тормозным нейромедиатором наряду с гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК). В стволе головного мозга и спинном мозге глицинергические нейроны высвобождают глицин, воздействующий на стрихнин-чувствительные глициновые рецепторы (GlyR). Глицин также выступает в качестве специфического коагониста рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA-рецепторы). GlyR представляет собой лиганд-зависимые ионные каналы, проницаемые прежде всего для ионов хлора. Приток ионов хлора приводит к гиперполяризации постсинаптической мембраны, что тормозит распространение потенциала действия. Глицин, используемый в монорежиме, уменьшает психоэмоциональное напряжение и выраженность вегетативной дисфункции, уровень стресса и мышечную утомляемость, повышает умственную работоспособность, улучшает сон [27]. Исследователи отмечают высокую эффективность глицина в отношении отдельных психопатологических синдромов, симптомов депрессии и риска развития психоза. Кроме того, на фоне применения глицина снижается уровень тревоги у пациентов с симптомами посттравматического стрессового расстройства [28, 29].

Глициновые рецепторы находятся на клетках иммунной системы (макрофаги, Т-лимфоциты, нейтрофилы), активация GlyR обеспечивает гиперполяризацию посредством изменения концентрации внутриклеточного кальция, что приводит к подавлению провоспалительных цитокинов. Глицин может снижать окислительный стресс, связанный со свободными радикалами, в гепатоцитах, плазме и мембранах эритроцитов пациентов, страдающих алкогольным повреждением печени, а также ингибировать фактор некроза опухоли и активацию макрофагов. Глицин также уменьшает повреждение печени, устраняя перекисное окисление липидов и дефицит глутатиона, вызванные несколькими типами гепатотоксинов [30].

Сублингвальный прием глицина обуславливает его быстрое поступление в кровоток и повышение концентрации в плазме. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что длительное лечение глицином не вызывает каких-либо серьезных побочных эффектов у пациентов, находящихся под тщательным наблюдением лечащего врача [31].

Таким образом, для изучения терапевтического потенциала глицина необходимы дальнейшие исследования, особенно при коррекции состояний, связанных с вовлечением свободных радикалов, ишемией и воспалительными реакциями.

Для оценки возможности коррекции постинфекционных астенических проявлений нами проведено

исследование, целью которого стало обоснование эффективности комплексной немедикаментозной коррекции постинфекционных астенических проявлений с помощью методов рефлексотерапии и физиологической саморегуляции.

Материал и методы

В исследование были включены 34 пациента (62% женщин, 38% мужчин) с признаками астении через две недели и более после постановки диагноза острой вирусной инфекции. Средний возраст обследуемых составил 39 лет (межквартильный интервал – 25,0–54,0). У всех пациентов была диагностирована вирусная инфекция с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) (вирус свиного гриппа A(H1N1), вирус гриппа A (несубтипированный), вирус гриппа B, риновирус, метапневмовирус, аденовирус, бокавирус). Выздоровление подтверждалось отрицательными ПЦР-тестами. По данным опроса, пациенты предъявляли жалобы на постоянную слабость (100%), усталость (100%), повышенную утомляемость (100%), снижение работоспособности (82%), раздражительность (62%), снижение настроения (85%), неудовлетворенность сном (44%).

Критерии исключения из исследования: наличие хронических, системных, психических и неврологических заболеваний, прием нейротропных средств.

Проведено клинико-физиологическое исследование с оценкой неврологического статуса, который во всех случаях был без особенностей.

Для характеристики астенических проявлений использовали шкалу оценки усталости (Fatigue Assessment Scale, FAS), разработанную группой нидерландских исследователей под руководством H.J. Michielsen. FAS включает десять положений, относящихся к ежедневному самочувствию. Пять соответствуют физической усталости, другие пять – умственной усталости. Ответы варьируются от «никогда» до «всегда». При изучении усталости у пациентов с широким спектром заболеваний и здоровых лиц данная шкала продемонстрировала высокую надежность и доказанную эффективность [32]. Общая оценка варьируется от десяти до 50 баллов.

Нейрофизиологические исследования были направлены на оценку динамики функционального состояния коры головного мозга у пациентов с признаками астении как следствием перенесенной вирусной инфекции. Биоэлектрическая активность головного мозга регистрировалась с помощью электроэнцефалографа Нейрон-спектр (Нейрософт, Россия). Расположение электродов соответствовало международной схеме «10–20», в 16 монополярных отведениях, в качестве референтных использовались ушные электроды.

Запись ЭЭГ осуществлялась в первой половине дня в состоянии спокойного бодрствования в виде фоновой электроэнцефалограммы с открытыми глазами в течение пяти минут и последующих функциональ-



ных проб: закрывание/открывание глаз (реакция активации), ритмическая фотостимуляция (на частотах 2–24 Гц).

Визуальный анализ ЭЭГ позволял исключить как постоянную, так и пароксизмальную патологическую активность, а также выявить реакцию усвоения ритма при фотостимуляции. При обработке записей ЭЭГ проводились фильтрация, выявление глазодвигательных и двигательных артефактов, выделение эпох (эпоха анализа составила четыре секунды).

Для математической обработки применяли метод спектрального анализа по тета- (4–8 Гц), альфа- (8–13 Гц), бета-1- (13–18 Гц), бета-2-диапазонам (18–35 Гц) ритмов ЭЭГ в лобно-полюсных (Fp1, Fp2), лобных (F3, F4), центральных (C3, C4), теменных (P3, P4), затылочных (O1, O2), височных (T3, T4, T5, T6), лобно-височных (F7, F8) областях головного мозга с использованием программного обеспечения ЭЭГ. Основным анализируемым параметром была абсолютная спектральная мощность ритма ($\text{мкВ}^2/\text{с}^2$). Для коррекции астенических проявлений использовались методы рефлексотерапии и психофизиологической саморегуляции. Курсовое рефлексотерапевтическое лечение (корпоральная и аурикулярная акупунктура) предусматривало десять сеансов с частотой три раза в неделю. Продолжительность процедуры – 30 минут.

Рефлексотерапия сочеталась с проведением аутогенной тренировки (аутосуггестивного воздействия), призванной обеспечить глубокое мышечное расслабление, общую релаксацию и снижение эмоционального напряжения. Во время аутогенной тренировки пациент сознательно и последовательно расслабляет определенные группы мышц, а также контролирует частоту и глубину дыхания. В ходе проводимых сеансов использовалась установка на расслабление, ощущение приятной тяжести и тепла в мышцах, дальнейшее погружение в аутогенное состояние. Оговаривалась возможность возвращения к группе мышц, требующей повышенного внимания, например к шейно-воротниковой зоне. Последовательно реализовывались комплексы: подготовительный, релаксация, тяжесть и тепло, дыхание, солнечное сплетение, погружение – лифт, мобилизация. После прохождения обучения методике аутотренинга пациент самостоятельно тренировался утром и вечером перед сном.

Все участники были проинформированы о цели и порядке исследования и подписали информированное согласие в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft). Для сравнения количественных признаков использовали медиану (Me) и межквартильный размах 25–75% (Q1; Q3), относительные частоты встречаемости признаков, непараметрический критерий Вилкоксона для сравнения связанных переменных. Порог значимости был установлен на уровне $p < 0,05$.

Результаты

После полного курса лечения у пациентов, по данным опроса, наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения чувства усталости, улучшения сна и настроения.

В процессе осмотра и акупунктурной диагностики были установлены признаки дефицита Ци в меридианах легких, селезенки и почек. Цель лечения состояла в улучшении функции данных меридианов. Во время сеансов использовались корпоральные и аурикулярные точки (табл. 1).

Таблица 1. Схема акупунктурного лечения пациентов с проявлениями астении

№ процедуры	Корпоральные точки	Аурикулярные точки
1	GV.20, PC.6, ST.36	AT.55
2	GV.20, PC.6, ST.36, LU.7, LU.9, SP.6	AT.55, AT.22
3	GV.20, PC.6, ST.36, LU.7, LU.9, SP.6, SP.9	AT.55, AT.34
4	GV.20, ST.36, LU.7, LU.9, SP.6, SP.9, KI.3	AT.55, AT.13
5	GV.20, PC.6, ST.36, LU.9, SP.9, KI.3	AT.55, AT.34a
6	GV.20, SP.6, LU.7, BL.13, BL.20, BL.23	AT.55, AT.13
7	GV.20, PC.6, ST.36, LU.7, LU.9, SP.6, SP.9	AT.34, AT.22
8	GV.20, SP.6, LU.9, BL.13, BL.20, BL.23	AT.34, AT.34a
9	GV.20, PC.6, ST.36, KI.3, SP.9, LU.7	AT.55, AT.34a
10	GV.20, PC.6, BL.13, BL.20, BL.23	AT.34, AT.13

Таблица 2. Динамика показателей утомления по шкале FAS у пациентов с проявлениями астении, Me (Q1; Q3)

Характеристика	До лечения (22–50 баллов; n = 34)	После лечения (10–21 балл; n = 34)
Меня беспокоит усталость	3,3 (3,1; 3,5)	2,3 (2,1; 2,4)
Я устаю очень быстро	2,9 (2,7; 3,1)	1,9 (1,7; 2,1)
Я не делаю много дел в течение дня	2,8 (2,7; 2,9)	1,9 (1,8; 2,0)
У меня достаточно энергии для повседневной жизни	3,2 (3,0; 3,4)	1,8 (1,6; 2,0)
Я чувствую себя физически истощенным	2,8 (2,6; 3,0)	1,5 (1,4; 1,7)
Мне трудно начать что-либо делать	2,6 (2,5; 2,7)	1,6 (1,5; 1,7)
Мне проблематично ясно мыслить	2,5 (2,4; 2,6)	1,6 (1,4; 1,7)
У меня нет желания что-либо делать	2,8 (2,7; 2,9)	1,7 (1,6; 1,8)
Я чувствую себя умственно истощенным	2,9 (2,8; 3,1)	1,8 (1,7; 1,9)
Когда я делаю что-либо, могу достаточно хорошо сконцентрироваться	3,0 (2,8; 3,1)	1,8 (1,7; 2,0)

Примечание. Различия между показателями группы до и после лечения статистически достоверны ($p < 0,05$).



Таблица 3. Динамика показателей усвоения ритмов при фотостимуляции у пациентов с проявлениями астении, %

Признаки астении (n = 34)	Частота стимуляции и усвоения	Область усвоения	Относительная частота, %
До лечения	6 Гц	O1A1, O2A2, C3A1, C4A2, T3A1	67,6
	8 Гц	O1A1, O2A2, C3A1, C4A2, T3A1	73,5
	10 Гц	O1A1, O2A2, C3A1, C4A2, T3A1, T4A2	82,5
	12 Гц	O1A1, O2A2, C3A1, C4A2, T3A1, T4A2	61,8
После лечения	10 Гц	Все отведения	88,2
	12 Гц	O1A1, O2A2, C3A1, C4A2, T3A1, T4A2	85,3*

* Достоверность отличий между показателями группы до и после лечения с уровнем значимости $p < 0,05$.

Примечание. В таблицу включены только данные по частотам фотостимуляции, усвоенным обследуемыми.

После первого сеанса акупунктуры свыше 80% пациентов сообщили об улучшении самочувствия. Во время пятого сеанса все пациенты отметили уменьшение общей слабости. После восьмого сеанса наблюдалось дальнейшее улучшение и повышение работоспособности. Впоследствии самочувствие пациентов не ухудшалось, через месяц не было рецидива.

Согласно данным анализа FAS, уровень усталости до лечения у обследуемых составил 28,2 (25,1; 32,6) балла, после лечения зафиксировано уменьшение уровня утомления до 18,3 (16,1; 19,5) балла ($p < 0,05$). При исследовании структуры FAS выявлены статистически значимые различия показателей проявлений утомления у пациентов до и после лечения ($p < 0,05$) по всем положениям анкеты (табл. 2). Анализ показателей ЭЭГ пациентов до и после лечения выявил достоверное повышение абсолютной спектральной мощности альфа-ритма в отведениях F7A1 ($p = 0,01$), F8A2 ($p = 0,01$), C3A1 ($p = 0,03$), C4A2 ($p = 0,02$), O1A1 ($p = 0,04$), O2A2 ($p = 0,03$). Наблюдалось также достоверное снижение спектральной мощности тета-ритма в отведениях F7A1 ($p = 0,02$), F8A2 ($p = 0,01$), C3A1 ($p = 0,03$), C4A2 ($p = 0,02$), T4A2 ($p = 0,03$), O1A1 ($p = 0,02$), O2A2 ($p = 0,03$).

Таким образом, в результате коррекции астенических проявлений имели место достоверное повышение степени выраженности альфа-ритма и снижение медленноволновой тета-активности в лобно-височных, затылочных и центральных областях.

При выполнении реакции активации «открытие – закрытие глаз» у пациентов возникали выраженная депрессия альфа-ритма в ответ на открытие глаз и его усиление при закрытии глаз. Депрессия и восстановление альфа-ритма были одномоментными во всех отведениях как до, так и после лечения. Проба с ритмической фотостимуляцией на частотах от 2 до 24 Гц до и после коррекции показала усвоение ритмов в пределах различных частот (табл. 3).

До лечения характерным было усвоение низких частот (6 Гц) в 67,6% случаев, усвоение альфа-ритма отмечалось на частотах 8, 10 и 12 Гц (73,5, 82,5 и 61,8% случаев соответственно) преимущественно в заты-

лочных, центральных, а также височных областях. Последующая фотостимуляция на более высоких частотах не вызвала реакцию усвоения. После лечения отмечалось усвоение частот 10 и 12 Гц в 88,2 и 85,3% случаев соответственно. При этом отсутствовала реакция усвоения более низких частот.

Обсуждение

Проведенное исследование показало необходимость поиска подходов к коррекции астенического синдрома, замедляющего восстановление функционального состояния пациентов, перенесших острую вирусную инфекцию. Оптимальной считается комплексная направленность программы реабилитации, включающей как рефлексотерапию, так и аутогенную тренировку. Положительный эффект рефлексотерапии связан с ее влиянием на различные уровни центральной нервной системы, в частности на лимбическую систему и гипоталамус, в результате чего регулируются эмоциональные реакции и гормональный фон. Кроме того, акупунктура способствует выработке серотонина, тормозных медиаторов и эндогенных опиатов [33]. Аурикулопунктура эффективно дополняет корпоральную акупунктуру, поскольку иннервация ушной раковины обеспечена терминалями тройничного, лицевого, языкоглоточного, блуждающего черепных нервов, а также шейного сплетения, по которым афферентные потоки активируют ретикулярную формацию, ее вегетативные центры и восходящие пути к коре головного мозга. Аутосуггестия позволяет активно изменять и контролировать физиологическое состояние и подкрепляется самим пациентом, который занимает активную позицию в отношении собственного здоровья и качества жизни.

Выводы

1. Астенические проявления различной степени выраженности, согласно данным литературы и результатам проведенного клинического обследования, оказываются в числе доминирующих признаков после перенесенной острой сезонной вирусной инфекции. При этом возможная лекарственная на-



грузка на пациентов во время лечения осложнений основной патологии обуславливает необходимость поиска немедикаментозных методов коррекции состояния организма на этапе реабилитации.

2. Ведущими у обследованных пациентов были жалобы на постоянное чувство слабости и усталости, повышенную физическую и психическую утомляемость, снижение работоспособности и настроения, раздражительность, неудовлетворенность сном. Эти проявления достоверно редуцировались в результате курса рефлексотерапии в сочетании с ауто-суггестией. Существенным положительным эффектом проведенной нами комплексной коррекции астенического синдрома следует считать полученное при ЭЭГ-исследовании достоверное повышение степени выраженности альфа-ритма и снижение медленноволновой тета-активности в лобно-височных, затылочных и центральных областях коры головного мозга.

3. Положительная динамика субъективных и объективных астеновегетативных проявлений в обследованной группе пациентов позволяет рекомендовать разработанную нами схему комплексного использования методов акупунктуры (корпоральные точки: LU.9 (Тай-юань), LU.7 (Ле-цзюе), GV.20 (Бай-хуэй), PC.6 (Нэй-гуань), ST.36 (Цзу-сан-ли), SP.6 (Сан-инь-цзяо), SP.9 (Инь-лин-цзюань), KI.3 (Тай-си), Шу-точки для легких, селезенки и почек: VL.13 (Фэй-шу), VL.20 (Пи-шу) и VL.23 (Шень-шу), аурикулярные точки: AT.55 (Шэнь мэнь), AT.13 (надпочечник), AT.34 (кора головного мозга), AT.34a (сон), AT.22 (железы внутренней секреции)) и аутогенной тренировки, потенцирующих эффект друг друга, на этапе реабилитации после перенесенной острой сезонной вирусной инфекции. *

*Авторы заявляют
об отсутствии конфликта интересов.*

Литература

1. Шишкова В.Н. Астенический синдром в неврологической и общетерапевтической практике. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (9): 65–67.
2. Ларина В.Н., Захарова М.И., Беневская В.Ф. и др. Острые респираторные вирусные инфекции и грипп: этиология, диагностика и алгоритм лечения. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019; 3 (9 (I)): 18–23.
3. Немкова С.А. Современные подходы к лечению постинфекционной астении у детей и подростков. *Педиатрия*. 2016; 95 (6): 199–204.
4. Голубовская О.А., Гудзенко О.А., Шестакова И.В. и др. Постинфекционный астенический синдром и возможности его коррекции. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2018; 7 (1): 147.
5. Боголепова А.Н., Осинковская Н.А., Коваленко Е.А., Махнович Е.В. Возможные подходы к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021; 13 (4): 88–93.
6. Bennett V.K., Goldstein D., Chen M., et al. Characterization of fatigue states in medicine and psychiatry by structured interview. *Psychosom. Med*. 2014; 76 (5): 379–388.
7. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю. Астенические расстройства. История и современность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120 (6): 131–136.
8. Kurpuswamy A. The fatigue conundrum. *Brain*. 2017; 140 (8): 2240–2245.
9. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Астенический синдром в практике невролога и семейного врача. *РМЖ*. 2016; 24 (13): 824–829.
10. Шутеева Т.В. Функциональная астения у пациентов молодого возраста: современные способы коррекции. *РМЖ*. 2018; 26 (4-II): 80–84.
11. Amarasinghe G.K., Aréchiga Ceballos N.G., Barnyard A.C., et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2018. *Arch. Virol*. 2018; 163 (8): 2283–2294.
12. Basu A., Komazin-Meredith G., McCarthy C., et al. Molecular mechanism underlying the action of influenza A virus fusion inhibitor MBX2546. *ACS Infect. Dis*. 2017; 3 (5): 330–335.
13. Cecchetti G., Agosta F., Canu E., et al. Cognitive, EEG, and MRI features of COVID-19 survivors: a 10-month study. *J. Neurol*. 2022; 269 (7): 3400–3412.
14. Augustin M., Schommers P., Stecher M., et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg. Health Eur*. 2021; 6: 100122.
15. Baig A.M. Chronic COVID syndrome: need for an appropriate medical terminology for long-COVID and COVID long-haulers. *J. Med. Virol*. 2021; 93 (5): 2555–2556.
16. Maestre-Muniz M.M., Arias A., Mata-Vazquez E., et al. Long-term outcomes of patients with coronavirus disease 2019 at one year after hospital discharge. *J. Clin. Med*. 2021; 10 (13): 2945.
17. Божко С.А., Тювина Н.А. Опыт применения нелекарственных методов (психотерапии, фитотерапии и рефлексотерапии) при лечении неврастении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014; 2: 19–24.
18. Kim J.E., Hong K.E., Kim H.J., et al. An open-label study of effects of acupuncture on chronic fatigue syndrome and idiopathic chronic fatigue: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013; 14: 147.



19. Kim J.E., Seo B.K., Choi J.B., et al. Acupuncture for chronic fatigue syndrome and idiopathic chronic fatigue: a multicenter, nonblinded, randomized controlled trial. *Trials*. 2015; 16: 314.
20. Li J., Xie J., Pan Z., et al. Chronic fatigue syndrome treated with transcutaneous electrical acupoint stimulation: a randomized controlled trial. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2017; 37: 1276–1279.
21. Lin W., Chen X.L., Chen Q., et al. Jin's three-needle acupuncture technique for chronic fatigue syndrome: a study protocol for a multicentre, randomized, controlled trial. *Trials*. 2019; 20: 155.
22. Sun P., Zhou W.S. Acupuncture in the treatment of COVID-19: an exploratory study. *J. Chin. Med.* 2020; 123: 14–20.
23. World Federation of Acupuncture and Moxibustion Societies (WFAS) Guidelines on Acupuncture and Moxibustion Intervention for COVID-19 (Second Edition). 2020 // en.wfas.org.cn/news/detail.html?nid=5373&cid=25.
24. Seo E., Kim S. Effect of autogenic training for stress response: a systemic review and meta-analysis. *J. Korean Acad. Nurs.* 2019; 49 (4): 361–374.
25. Razak M.A., Begum P.S., Viswanath B., Rajagopal S. Multifarious beneficial effect of nonessential amino acid, glycine: a review. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2017; 2017: 1716701.
26. Rom O., Villacorta L., Zhang J., et al. Emerging therapeutic potential of glycine in cardiometabolic diseases: dual benefits in lipid and glucose metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.* 2018; 29 (5): 428–432.
27. Шишкова В.Н., Нарциссов Я.Р., Титова В.Ю., Шешегова Е.В. Молекулярные механизмы, определяющие применение комбинации глицина и цинка в коррекции основных проявлений стресса и тревоги. *Фармация и фармакология*. 2022; 10 (5): 404–415.
28. Woods S.W., Walsh B.C., Hawkins K.A., et al. Glycine treatment of the risk syndrome for psychosis: report of two pilot studies. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013; 23 (8): 931–940.
29. Preskorn S., Macaluso M., Mehra D., et al. Randomized proof of concept trial of GLYX-13, an N-methyl-D-aspartate receptor glycine site partial agonist, in major depressive disorder nonresponsive to a previous antidepressant agent. *J. Psychiatric. Pract.* 2015; 21 (2): 140–149.
30. Данковцев Р.Ю., Лидохова О.В., Губина О.И. Некоторые аспекты физиологической и патологической роли глицина. Тенденции развития науки и образования. 2020; 61-1: 31–34.
31. Cleveland W.L., DeLaPaz R.L., Fawwaz R.A., Challop R.S. High-dose glycine treatment of refractory obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder in a 5-year period. *Neural. Plast.* 2009; 2009: 768398.
32. Michielsen H.J., Vries J.D., Van Heck G.L. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: the Fatigue Assessment Scale. *J. Psychosom. Res.* 2003; 54 (4): 345–352.
33. Zhang J., Li Z., Li Z., et al. Progress of acupuncture therapy in diseases based on magnetic resonance image studies: a literature review. *Front. Hum. Neurosci.* 2021; 15: 694919.

Complex Non-Drug Correction in Rehabilitation of Patients with Post-Infectious Asthenia

A.Ye. Klauchek, PhD, A.Ye. Barulin, PhD

Volgograd State Medical University

Contact person: Aleksandr Ye. Barulin, barulin23@mail.ru

Asthenic syndrome is one of the most common conditions after an acute seasonal viral infection, which can develop in patients with mild and severe course of the disease.

Purpose of the study to evaluate the efficacy of acupuncture and psychophysiological self-regulation treatment in postinfectious asthenia.

Material and methods. The 34 patients with asthenia who had an acute seasonal infectious disease were included. Examination procedures before and after treatment were the patient complaints and the neurological status assessment, the Fatigue Assessment Scale (FAS) questionnaire, resting state electroencephalogram recording, effects of eyes closure and photic stimulation recording. Asthenia treatment included corporal-auricular acupuncture and autosuggestion.

Results. As a result of treatment, the positive dynamics was noted in the form of an improvement in well-being, a decrease in general weakness, a statistically significant decrease in the level of fatigue on the FAS scale, a significant decrease of slow-wave activity and an increase of the alpha rhythm. Also after the correction, the response to the higher frequency and the absence of photic driving to the low frequency were noted.

Conclusion. The results of the study showed that it may be possible to recommend the developed rehabilitation program after an acute seasonal viral infection.

Key words: asthenic syndrome, acute seasonal viral infection, acupuncture, autogenic training, EEG, photic stimulation, FAS

ПОСТИНФЕКЦИОННЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИТНАЯ ТЕРАПИЯ

ВЕГЕТАТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Медицинский научно-производственный комплекс

БИОТИКИ

Глицин

Регистрационное удостоверение ЛСР-001431/07
Таблетки подъязычные 100 мг
50 таблеток
1 таблетка содержит глицин микрокапсулированный
(в пересчете на действующее вещество глицин – 100 мг).

Уменьшает психоэмоциональное
напряжение

Облегчает засыпание и
нормализует сон

Уменьшает выраженность мозговых и
вегето-сосудистых расстройств

Повышает умственную
работоспособность

или заочно:

Медицинский научно-производственный комплекс

БИОТИКИ

Элтацин®

Регистрационное удостоверение ЛС-000499
Глицин+Глутаминовая кислота+Цистин
таблетки подъязычные 70 мг+70 мг+70 мг
30 таблеток

Применяется при синдроме
вегетативной дисфункции

Увеличивает физическую
работоспособность

Повышает сократительную
способность миокарда



Аритмия



Нарушение сна



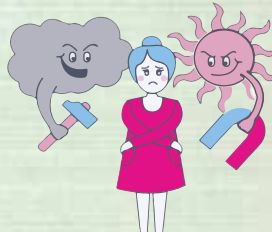
Раздражительность



Головные боли



Апатия
Повышенная
усталость



Метеозависимость



Головокружение

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Медицинский научно-производственный комплекс

БИОТИКИ

Глицин

Регистрационное удостоверение ЛСР-001431/07
Таблетки подъязычные 100 мг
50 таблеток
1 таблетка содержит глицин микрокапсулированный
(в пересчете на действующее вещество глицин – 100 мг).

Уменьшает психоэмоциональное
напряжение

Облегчает засыпание и
нормализует сон

Уменьшает выраженность мозговых и
вегето-сосудистых расстройств

Повышает умственную
работоспособность

или заочно:

Медицинский научно-производственный комплекс

БИОТИКИ

Биотредин®

Регистрационное удостоверение Р N003744/01
Пиридоксин+Треонин
таблетки подъязычные 5 мг+100 мг
30 таблеток

Улучшает краткосрочную
и долгосрочную память

Повышает умственную
работоспособность

Уменьшает психоэмоциональное
напряжение

Способ применения: см. инструкцию по применению

Сложности с концентрацией
внимания

Нарушение сна

Забывчивость
и рассеянность

Провалы
в памяти

**УСИЛЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ
ПРИ СОВМЕСТНОМ ПРИЕМЕ**

Сложности с решением
логических задач

Сложности с подбором слов
и составлением фраз

Затуманенность
сознания

Проблемы с узнаванием мест,
людей, восстановлением
последовательности событий



БИОТИКИ
системный подход

Информация предназначена для медицинских работников, не для пациентов.
Регистрационные удостоверения Р N003744/01, ЛСР-001431/07, ЛС-000499 .

Реклама

Ранняя диагностика и подходы к терапии болезни Альцгеймера

И.С. Преображенская, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Преображенская И.С. Ранняя диагностика и подходы к терапии болезни Альцгеймера. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (4): 26–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-4-26-34

В статье приведены актуальные данные в отношении патогенеза, диагностики и лечения болезни Альцгеймера на ранних стадиях заболевания. Проанализированы возможности использования биомаркеров и новых методов нейровизуализации. Подробно рассмотрены ранние клинические симптомы болезни Альцгеймера и способы их выявления с помощью нейропсихологического тестирования. Представлены результаты клинических исследований эффективности лекарственной и нелекарственной терапии болезни Альцгеймера на стадии умеренных когнитивных расстройств.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, умеренные когнитивные расстройства, субъективные когнитивные нарушения, амилоид, тау-протеин, лечение, антагонисты NMDA-рецепторов, Акатинол Мемантин, когнитивный тренинг, когнитивная реабилитация

Болезнь Альцгеймера (БА) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением структур гиппокампа круга вместе с корой височных, затылочных и теменных долей, с развивающимся когнитивным снижением. БА считается наиболее частой причиной деменции. В среднем заболеваемость БА может достигать 5% среди лиц в возрасте от 65 до 74 лет, 13,1% – среди лиц в возрасте от 75 до 84 лет и 33,2% – в возрасте 85 лет и старше [1]. Взгляды на патогенез БА изменчивы, что скорее всего отражает недостаточную осведомленность о причинах развития данного заболевания. Так, основной причиной развития БА считается накопление измененного, нерастворимого, состоящего из 40–42 аминокислот амилоидного белка (амилоид-бета, Aβ42). Такие изменения в свою очередь являются результатом изменения строения белка-предшественника амилоида (amyloid precursor protein, APP), изменением катаболизма APP вследствие изменения активности бета-, альфа- и гамма-секретаз (ферментов, участвующих в амилоидном каскаде), усиленного накопления амилоидного белка в церебральных структурах, богатых ацетилхолином (АХ), влияния на консолидацию амилоидных фибрилл ферментов, участвующих в метаболизме АХ, – бутирилхолинэстеразы и ацетилхолинэстеразы (АХЭС). Вместе с тем имеются данные, что в патогенез БА могут вовлекаться и другие факторы. Например, непосредственное влияние на скорость амилоидогене-

неза способны оказывать сосудистые факторы риска и сердечно-сосудистая патология. Взаимодействие этих двух патологических процессов остается не до конца ясным: результаты проведенных исследований указывают как на прямое влияние сосудистых факторов риска (гиперхолестеринемия, гипергомоцистемия) на амилоидогенез, так и на опосредованный эффект, обусловленный снижением церебральной перфузии, уменьшение потребления глюкозы тканями мозга, изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера, проницаемости и эластичности стенки сосудов и т.д. [2]. Выполненные к настоящему времени исследования достаточно убедительно показывают, что БА, как правило, наследственное заболевание с довольно низкой экспрессией генов-индукторов. Таким образом, в отсутствие дополнительных провоцирующих факторов нейродегенеративный процесс не достигнет клинической значимости за время жизни человека. Из этого следует, что основным методом лечения, равно как и профилактики БА, остается выявление и устранение факторов риска на стадии до развития клинических проявлений заболеваний, то есть в возрасте 30–60 лет [3].

Вместе с тем концепция амилоидогенеза как ведущей причины развития БА поддерживается не всеми исследователями. Так, согласно результатам ряда исследований, в развитии данного заболевания могут играть роль непосредственные нарушения строения нервной клетки. В частности, строение цитоскелета нейрона

у пациентов с БА отличается присутствием нестабильного, гиперфосфорилированного тау-протеина. Следует отметить, что гиперфосфорилированный тау-протеин (фосфо-тау) встречается исключительно при БА, поэтому идея об изначально особом строении нейронов при данном заболевании не лишена оснований [4]. Важно обратить внимание и на то, что отложение церебрального амилоида у пожилых пациентов не всегда сопровождается клиническими признаками БА (учитывая длительность амилоидогенеза, гибели нейронов и других этапов патологического процесса до развития декомпенсации, то есть первых клинических проявлений, этот признак не следует считать достаточно надежным). Кроме того, в ряде случаев анализ амилоидного белка в спинномозговой жидкости и структурах мозга не дает веских оснований для установления диагноза БА при очевидной клинической картине и достаточном уровне фосфо-тау в спинномозговой жидкости [5]. Идея особого строения нервной клетки как фактор апоптоза в целом не противоречит и амилоидной теории развития болезни; они могут быть факторами развития заболевания, взаимно усиливающими и дополняющими друг друга. Отдельного обсуждения заслуживает дизиммунная концепция развития БА. Так, иммунная нагрузка у мышей полирибоинозиновой-полирибocитидиловой кислотой (полиI:C), аналогом дцРНК, приводит к формированию фенотипа БА, включая бляшки Аβ, нейрофибриллярные сплетения (NFT) и глиоз [6]. Косвенно возможность участия иммунной системы в развитии БА подтверждает и то, что с развитием данного заболевания связаны ожирение, диабет, черепно-мозговая травма [7]. Собственно, и сам Ab42 можно рассматривать как опасный молекулярный паттерн. Под термином «опасный молекулярный паттерн» (DAMP) подразумевается белок, распознаваемый системой микроглии как чужеродный, наличие которого позволяет запустить сборку воспалительных стратегий, с активацией каспазы 1. Активированная каспаза 1 расщепляет про-интерлейкин (ИЛ)-1β, про-ИЛ-18 и гасдермин D (GSDMD). Затем N-концевой фрагмент GSDMD может олигомеризоваться внутри мембран с образованием мембранных пор и осуществлением пироптоза. Отложение Аβ и тау инициирует сигнальный каскад, опосредованный активацией каспаз 8 и 9. Каспазы 8 и 9 индуцируют активацию каспазы 3 для запуска апоптоза. Обострение БА из-за отложения Аβ и тау инициирует некроптоз. Изменение активности цитокинов многократно подтверждалось в экспериментах, модулирующих БА. Баланс между про- и противовоспалительными цитокинами успешно устраняет патоген, а также защищает окружающие ткани от чрезмерного повреждения. Дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами может способствовать развитию БА. Цитокины функционируют путем связывания со своими рецепторами, экспрессированными на поверхности различных типов клеток. Экспрессия этих рецепторов жестко регулируется как в пространстве, так и во времени, что позволяет контролировать воспалительную реакцию [8].

По крайней мере 23 полиморфизма цитокинов в 13 различных цитокинах были связаны с риском развития БА. При этом доказано, что ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, интерферон гамма и фактор некроза опухоли альфа изменяют экспрессию при БА, а для ИЛ-4, ИЛ-12 и ИЛ-23 при БА характерен существенный полиморфизм. Считается, что ИЛ-10, ИЛ-1ra и трансформирующий фактор роста бета генетически не связаны с БА, но их содержание в более высоких концентрациях было обнаружено у пациентов с БА [9]. Вероятно, подобные изменения могут объяснить сродство генетической предрасположенности БА и тяжести COVID-19. Результаты проведенного исследования с участием более чем 250 000 человек показали, что пациенты, гетеро- или гомозиготные по носительству АПОЕ4, демонстрируют достоверно более тяжелое течение COVID-19 независимо от наличия или отсутствия у них деменции [10].

Внеклеточный Аβ и тау способствуют усилению биоактивности микроглии, которая индуцирует секрецию провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1β и ИЛ-18. Активированная микроглия дополнительно поглощает Аβ и тау и в конечном итоге вызывает нарушение иммунного ответа в микроглии и стерильное воспаление. Некоторые формы тау способствуют распространению, поглощению и агрегации тау от нейрона к нейрону, что приводит к индуцированной тау токсичности. Изменения микроглиальной активации и церебрального иммунного ответа являются в том числе генетически обусловленными. Так, с помощью полногеномного секвенирования были идентифицированы редкие варианты гена TREM2, которые, как считается, повышают риск развития БА примерно в 2–4 раза. TREM2 связывается с вышеупомянутым ассоциированным с БА геном АРОЕ и другими аполипопротеинами, активирует протеинкиназу и способствует повышению входа Ca²⁺ в клетку [11]. Опосредованный TREM2 фагоцитоз имеет решающее значение для клиренса Аβ при БА. В частности, экспрессия TREM2 важна для физического связывания микроглии с бляшками Аβ42. Кроме того, TREM2 имеет значение для выживания микроглии. Уровень TREM2 в спинномозговой жидкости коррелирует с прогрессированием БА [12].

CD33, трансмембранный рецептор миелоидных клеток, является еще одним высокопоставленным геном, ассоциированным с БА. Два основных варианта, rs3865444 и rs12459419, связаны с риском развития БА. При этом вариант rs9865444 патологический, а вариант rs12459419 идентифицирован как защитный. При связывании лиганда с CD33 происходит ингибирование различных рецепторов на основе иммунорецептора-тирозина (ITAM). Ингибирование ITAM приводит к снижению клеточной активности и подавлению высвобождения провоспалительных цитокинов, окислительного взрыва и фагоцитоза (характерно для варианта rs12459419) [13]. Уровень CD33 повышен в мозге при БА в микроглии и инфильтрирующих макрофагах. Считается, что он модулирует активацию микроглии и клиренс Аβ. Фактически угнетение CD33 приводит к уменьшению количества бляшек Аβ. Кроме

того, CD33 ингибирует высвобождение микроглиальных цитокинов и пролиферацию иммунных клеток, что еще раз подтверждает участие воспаления и врожденного иммунитета в этиологии БА [14]. Влияние на CD33 – одна из современных стратегий терапии БА. Наконец, стоит упомянуть об инфекционной теории БА. Гипотеза об антимикробных пептидах (AMP) при БА предполагает, что Аβ первоначально генерируется как защитный механизм против реальной или предполагаемой инфекции, что указывает на прямую связь между БА и врожденным иммунитетом. AMP представляют собой эволюционно консервативные белки, которые участвуют в первой линии защиты врожденной иммунной системы, играя роль в уничтожении микробов и иммунной регуляции. AMP требуют олигомеризации для нормального функционирования, а растворимые олигомеры образуют фибриллы, нацеленные на вирусы, грибки, бактерии и некоторые формы раковых клеток-хозяев. Аβ имеет структурное сходство с семейством AMP, кодируемых хозяином, и характеризуется антимикробной активностью, что доказано во множестве экспериментов.

Ранее считалось, что бета-амилоид не имеет физиологического значения, однако наличие противомикробной активности подтверждает его роль во врожденном иммунном ответе и может быть важным открытием для исследований БА. Информация о возможностях Аβ в отношении AMP может помочь понять Аβ и при-

чинную роль иммунной системы в развитии БА. Если физиологическая роль APP заключается в защите от патогенов/вирусов, то перепроизводство Аβ может быть результатом реакции врожденного иммунитета. Действительно, гипотеза AMP помогает пролить свет на аспекты участия иммунной системы в патогенезе БА. Понимание первоначальных преимуществ, обеспечиваемых свойствами AMP амилоида, может оказаться полезным для лечения заболеваний [15].

Таким образом, даже беглое рассмотрение теорий патогенеза БА дает представление о том, что, вероятнее всего, в развитие данного заболевания включается множество факторов и сложных, возможно усиливающих друг друга патогенетических составляющих. БА в глазах исследователей на сегодняшний день – результат этих сложных взаимодействий, включающих амилоидогенез, изменение структуры NFT, состояние врожденного иммунитета и иммунного воспаления, сосудистых факторов риска, состояния сосудистой стенки, многократно усиленных такими эпигенетическими факторами, как сердечно-сосудистая патология, сосудистые факторы риска, черепно-мозговая травма и низкий уровень образования [16].

Клинические проявления БА

Основное клиническое проявление БА – прогрессирующее снижение памяти. Оно возникает сравнительно рано и характеризуется преимущественным снижением памяти на текущие события, в то время как события давнего времени припоминаются без ошибок. Зачастую нарушения памяти пациент осознает задолго до того, как они выявляются с помощью нейропсихологического тестирования. В связи с этим был разработан и введен в классификацию термин «субъективные когнитивные нарушения». Его используют, когда у пациента есть ощущение снижения познавательных функций, но нет причин, которыми могло бы быть объяснено это чувство (тревога, депрессия, снижение уровня витаминов группы В, D₃, анемии, патологии щитовидной железы и т.д.) [17]. В такой ситуации пациент нуждается в динамическом наблюдении, а при сохранении ощущения сниженной памяти в течение более чем шести месяцев – в проведении исследования на биомаркеры.

В 2011 г. Национальный институт старения и Ассоциация болезни Альцгеймера (NIA-AA) разработали отдельные диагностические рекомендации для диагностики доклинических стадий БА, легких когнитивных нарушений и деменции. В 2018 г. эти рекомендации были пересмотрены, в значительной степени в отношении возможностей использования биомаркеров в выявлении БА. Биомаркеры были сгруппированы на связанные с отложением бета-амилоида (А), с обнаружением патологического тау-белка (Т) и маркеры, связанные с нейродегенеративным процессом в целом (N) (табл. 1). Исследователи подчеркивают, что предложенные методы диагностики БА являются исследовательскими и не могут быть использованы в повседневной клинической практике [18].

Таблица 1. Группы биомаркеров [18]

A	Агрегированный амилоидный белок или соответствующие патологические изменения Ab42 в ликворе Соотношение Ab42/Ab40 Отложения амилоидного белка при ПЭТ
T	Агрегированный тау (нейрофибриллярные сплетения) или соответствующие изменения в ликворе Гиперфосфорилированный тау Отложение тау при ПЭТ
N	Анатомические изменения на МРТ ПЭТ с глюкозой Оценка уровня общего тау

Примечание. ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография. МРТ – магнитно-резонансная томография.

Таблица 2. Профиль и категории биомаркеров [18]

ATN-профиль	Характеристика полученных результатов	
A-T-(N)-	Нет болезни Альцгеймера	
A+T-(N)-	Альцгеймеровские патологические изменения	Альцгеймеровский континуум
A+T+(N)-	Болезнь Альцгеймера	
A+T+(N)+		
A+T-(N)+	Болезнь Альцгеймера и сопутствующие патологические изменения, не связанные с болезнью Альцгеймера	
A-T+(N)-	Неальцгеймеровские патологические изменения	
A-T-(N)+		
A-T+(N)+		

Изменено также и представление о БА. Учитывая, что снижение когнитивных функций при БА происходит непрерывно, равно как и непрерывно меняется уровень биомаркеров, исследователи предлагают оценивать БА не как стадийный процесс, а как континуум. Комплексное исследование клинических проявлений и биомаркеров представляется важным: у 10–30% пациентов, у которых эксперты клинически диагностировали деменцию при БА, не было выявлено патоморфологических признаков БА при аутопсии [19]. У аналогичного количества пациентов были получены нормальные результаты при проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с лигандами амилоидного белка либо при исследовании A β 42 в ликворе [20].

В зависимости от изменений того или иного уровня биомаркеров можно выявить альцгеймеровские и неальцгеймеровские патологические изменения (табл. 2). Таким образом, выявление амилоидного белка необходимо для того, чтобы определить, находится ли пациент в континууме БА. Определение тау-белка важно для понимания, есть ли у пациента, находящегося в континууме БА, болезнь Альцгеймера, поскольку для диагностики заболевания необходимо наличие изменений как со стороны амилоидного белка (A β 42), так и со стороны тау-белка (гиперфосфорилированный тау). Ни один из нейродегенеративных/подтверждающих поражение нейронов биомаркеров, равно как и когнитивные симптомы, согласно континууму NIA-AA, не являются специфичными для БА и используются только для определения степени тяжести, но не установления наличия БА.

Имеющиеся на сегодняшний день методы определения биомаркеров, к сожалению, нельзя признать полностью эффективными. Так, ПЭТ с определением тау-белка и гиперфосфорилированного тау (P-тау) проводится с помощью лигандов первого поколения, которые имеют множество ограничений, например нецелелевое связывание белков [21]. Из имеющихся лигандов для определения тау следует отметить флортауципир. Проведенные исследования показали, что в отличие от других лигандов он не связывается с амилоидными бляшками, TDP43, аргирофильными включениями, синуклеином [22]. Сравнение результатов *in vivo* и данных аутопсии подтверждает свойство флортауципира связываться с клубками нейрофибриллярных сплетений [23]. Об этом свидетельствует в том числе корреляция результатов, полученных с использованием флортауципира, с определением стадий по Braak [24].

Применение маркеров тау-белка ограничивает также распространение патологии тау-белка у неврологических пациентов. У пациентов после черепно-мозговой травмы и инсульта отмечается заметное временное повышение T-тау (но не P-тау) в спинномозговой жидкости. Этот показатель в свою очередь коррелирует с тяжестью повреждения нейронов [25]. Фактически вариант тау-белка, уникальный для БА, – только P-тау [26]. Таким образом, ни один из имеющихся на сегодняшний день лигандов не отвечает критериям селективной оценки P-тау, и соответственно результаты исследования тау-белка нельзя считать полностью корректными.

Существующие трудности с определением биомаркеров обусловлены и тем, что не вполне понятно, какой уровень амилоидного и тау-белка следует считать нормальным, а какой патологическим. Если бы эти диапазоны были известны, можно было бы разбить категории биомаркеров в зависимости от степени выраженности. Например, A0 – нормальные показатели амилоида, A1 – промежуточные показатели, A2 – несомненно патологические показатели. В таком случае профиль биомаркеров каждого отдельно взятого пациента мог бы выглядеть как A2T1N0, что было бы, несомненно, значительно более информативным и, возможно, позволило бы более правильно выделять категории пациентов для назначения патогенетической терапии [18].

Ввиду того что фактически установление диагноза БА пока остается клиническим, необходимо обсудить, как рано, какими методами и у каких пациентов нужно проводить скрининг и нейропсихологическое тестирование для выявления ранних клинических стадий данного заболевания. J.S. Lin и соавт. [27] провели метаанализ, чтобы понять, улучшает ли скрининг когнитивных нарушений результаты для пациента, его семьи и социума. Кроме того, исследователи предприняли попытку определить, какой метод исследования необходимо использовать. Авторами были изучены результаты 12 систематических обзоров, а также публикации, соответствующие теме исследования, в базах MEDLINE, PsycINFO, Кохрановском центральном регистре контролируемых испытаний и результаты исследований, размещенные на платформах ClinicalTrials.gov, Международной платформе реестра клинических испытаний Всемирной организации здравоохранения (реестр ISRCTN). Двойной независимый обзор данных включал 16 179 тезисов и 1190 статей. Как показал метаанализ, ни в одном из исследований не изучались роль скрининга когнитивных расстройств и его важность для пациента и его семьи.

Клинической точности нейропсихологических шкал, используемых для скрининга, были посвящены 55 исследований. Наиболее часто применяемой шкалой оказалась шкала краткой оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE). Объединенные оценки по 14 исследованиям ($n = 10\,185$) показали чувствительность 88,3% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 81,3–92,9) и специфичность 86,2% (95% ДИ 81,8–89,7) для точки отсечения 23/24 или 24/25. Таким образом, проведенное исследование еще раз подтвердило, что MMSE – хороший инструмент для выявления деменции, но недостаточно чувствительный на этапе умеренных и тем более субъективных расстройств. Другими часто используемыми нейропсихологическими методами были тест рисования часов (CDT) ($k = 7$; $n = 2509$), Mini-Cog ($k = 4$; $n = 1570$), скрининг нарушений памяти (MIS) ($k = 5$; $n = 1971$), сокращенный тест на умственные способности (AMT) ($k = 4$; $n = 824$), краткий портативный опросник психического статуса (SPMSQ) ($k = 4$; $n = 1057$), тест выборочного напоминания со свободной и сигнальной информацией (FCSRT) ($k = 2$; $n = 734$), семиминут-

ный скрининг (7MS) ($k = 2$; $n = 553$), опрос по телефону для определения когнитивного статуса (TICS) ($k = 2$; $n = 677$) и анкета информатора о снижении когнитивных функций у пожилых людей (IQCODE) ($k = 5$; $n = 1108$). Отмечался широкий диапазон чувствительности и специфичности указанных методов, что ставит под сомнение их эффективность в скрининге умеренных когнитивных нарушений при БА. Несомненно, полученные данные обусловлены в том числе гетерогенностью самой выборки пациентов, включенных в исследование: при популяционном анализе тяжести и распространенности когнитивных нарушений у пожилых в исследование неизбежно будут включены и пациенты с БА, и пациенты с когнитивными нарушениями другой этиологии.

Ни в одном из исследований непосредственно не рассматривались неблагоприятные психологические последствия скрининга или неблагоприятные последствия ложноположительных либо ложноотрицательных результатов тестирования. Одно исследование удовлетворительного качества показало, что примерно половина пожилых людей с положительными результатами скрининга на когнитивные нарушения отказались проходить официальное диагностическое обследование [27]. Эти результаты понятны с учетом того, что пациент с БА осознает имеющиеся у него нарушения памяти, переживает факт их наличия и первоначально пытается уменьшить их выраженность, а затем, убедившись, что это не получается, скрыть. Как следствие – отказ от общения с близкими, особенно с теми, кто может заметить имеющиеся у пациента нарушения памяти, избегание бесед о недавних событиях и переключение на воспоминания и рассказы о событиях прошлого. Ощущение снижения памяти сопровождается страхом ненужности, бремени для родственников. Это приводит к снижению настроения и развитию депрессии, что в свою очередь дополнительно увеличивает выраженность когнитивных расстройств [28]. Нельзя исключить, что наличие депрессии является дополнительным фактором, влияющим на скорость развития БА. Согласно результатам ряда исследований, депрессия – самостоятельный независимый фактор развития БА [29]. Сопутствующая депрессии инсомния дополнительно ухудшает качество познавательного процесса и служит самостоятельным независимым фактором развития деменции вообще и БА в частности. Показано, что недостаточность сна в возрасте 30–60 лет ухудшает состояние лимфатической системы и способствует достоверно более раннему развитию БА [30]. Плохой сон у пациентов с диагностированной БА ухудшает ежедневное функционирование и предположительно ускоряет развитие заболевания [31].

В рамках ранней диагностики БА, по нашему мнению, особенную важность представляет такой симптом, как фиксация пациента на прошлом. Ежедневное проживание, проговаривание и обсуждение преимущественно событий прошлого нетипично для человека без расстройств памяти – наши мысли преимущественно обращены к настоящему или будущему. Обильные, подробные рассказы о прошлом неизбежно создают

образ хорошей памяти пациента для родственников, хотя на самом деле должны стать основанием для настороженного отношения и обсуждения с пациентом необходимости оценки его памяти. Дополнительными симптомами, указывающими на необходимость проведения нейропсихологической оценки памяти, являются конфабуляции и псевдореминисценции, то есть перенос реально происходивших событий в другое время или замещение реальных событий теми, которые никогда не происходили.

При достаточной настороженности и обязательной поддержке родственников возможна ранняя оценка мнестических расстройств. Если по результатам нейропсихологического тестирования у пациента выявлены так называемые первичные, модально-неспецифические гиппокампальные нарушения памяти [32, 33], то есть снижение объема отсроченного воспроизведения по сравнению с объемом непосредственного воспроизведения, неэффективность семантического опосредования (подсказки) и наличие посторонних влечений, вероятно, у пациента болезнь Альцгеймера. Выявление первичных гиппокампальных нарушений памяти диктует необходимость наблюдения за пациентом и при условии их прогрессирования – решения вопроса о целесообразности терапии.

Предпринимаются попытки использовать нейропсихологические тесты иной направленности в ранней диагностике БА. А. Guarino и соавт. [34] оценили возможность использования таких тестов, как висконсинский тест сортировки карточек (ВКСТ) и тест зрительного внимания Stroop, в скрининге умеренных когнитивных нарушений при БА. Авторами были отобраны 45 исследований, в которых сравнивали исполнительные способности пациентов с БА и здоровых пожилых пациентов старше 60 лет. Для исследования использовались базы данных PubMed, PsycINFO, PsycArticles. Согласно проведенному исследованию, тест Stroop позволял достоверно различить здоровое и патологическое старение.

В диагностике умеренных когнитивных нарушений при БА может помочь определение способности к многозадачности. J.M. Oosterman и соавт. [35] проанализировали способность к решению независимых задач у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями. В исследовании были включены 39 пациентов с БА и 32 контрольных участника. Использовалась задача, в которой припоминание материала и сложность правил изменялись независимо. Задача состояла из трех условий: простого обучения с двумя правилами, простого обучения с четырьмя правилами (вызывающего увеличение нагрузки на память) и сложного двухусловного обучения с четырьмя правилами, вызывающего увеличение сложности и, следовательно, большее напряжение управляющих функций. Успешность пациентов с БА непропорционально снижалась при увеличении количества простых правил, которые необходимо было запомнить. Однако дополнительное увеличение сложности (с двух до трех) не оказало непропорционально сильного влияния на показатели пациентов. В этом случае показатели пациентов



с умеренными когнитивными нарушениями при БА не отличались от показателей участников контрольной группы. Результаты показали, что снижение способности к обучению у пациентов с начальными проявлениями БА преимущественно связано с трудностями запоминания условий и последовательности действий при многозадачности, в то время как выполнение более сложной задачи, но с меньшим количеством условий не вызывает значительных трудностей. E. Venhamou и соавт. [36] оценивали особенности распознавания музыки у пациентов с начальными проявлениями БА и пациентов с лобно-височной дегенерацией. В исследование были включены 62 пациента в возрасте 53–88 лет с основными синдромами лобно-височной деменции (поведенческий вариант, семантическая деменция, первично-прогрессирующая афазия) и амнестическим вариантом умеренных когнитивных расстройств (начальные клинические проявления БА), а также 33 здоровых испытуемых в возрасте 54–78 лет. Участники прослушали известные мелодии, не содержавшие девиантов, либо один из трех типов девиантных нот – акустические (всплеск белого шума), синтаксические (изменение высоты тона с нарушением тональности), семантические (изменение высоты тона с сохранением тональности). Используя регрессионную модель, которая учитывала элементарную перцептивную, исполнительную и музыкальную компетентность, авторы оценили точность обнаружения испытуемыми мелодических отклонений и одновременно записали реакции зрачков, связали их со значением неожиданности отклонения и предсказуемостью несущей мелодии. Нейроанатомические ассоциации точности обнаружения девиантного состояния и связи обнаружения со значением неожиданности девиантного состояния оценивали с помощью воксельной морфометрии магнитно-резонансной томографии головного мозга пациентов. Как показали результаты, пациенты с БА верно обнаруживают имеющиеся музыкальные отклонения. Их показатели не отличаются от таковых сопоставимых по возрасту здоровых добровольцев. Пациенты с первичной прогрессирующей афазией отличались большим количеством ложных реакций, несмотря на сохраненную поведенческую и вегетативную чувствительность к девиантному информационному содержанию и предсказуемость мелодии. Трудности выявления акустических отклонений коррелировали с изменением объема серого вещества в височной коре, трудности выявления синтаксических отклонений – с уменьшением объема серого вещества в нижней лобной и передней височной коре, скорлупе и оgrade. Таким образом, проведенное исследование подтвердило гипотезу, что пациенты с умеренными когнитивными расстройствами в рамках БА не имеют интеллектуальных отклонений, все особенности их функционирования преимущественно связаны с нарушениями памяти.

Лечение

Основными лекарственными препаратами для лечения деменции при БА остаются ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭС-И) и антагонисты NMDA-рецеп-

торов. Эффект в среднем составляет от 1 до 3 баллов по когнитивной субшкале оценки БА (ADAS-Cog) [27]. Помимо положительной динамики когнитивных функций препараты базисной терапии улучшают повседневную активность пациентов, качество жизни, уменьшают выраженность психических расстройств и частоту госпитализации [37–43], а также предположительно замедляют прогрессирование деменции.

В настоящее время существует три одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) АХЭС-И: донепезил, ривастигмин и галантамин. С целью определения возможности применения этого класса препаратов у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями при БА были проведены шесть рандомизированных клинических исследований [44–49], результаты которых показали, что назначение АХЭС-И на стадии умеренных когнитивных нарушений у пациентов с БА не оказывает существенного влияния как на когнитивные функции, так и на скорость прогрессирования симптомов. R.C. Petersen и соавт. [46] и B. Winblad и соавт. [47] использовали в качестве основного показателя конверсию в деменцию и не смогли обнаружить значительного эффекта, хотя R.C. Petersen и соавт. [46] отмечали некоторое замедление развития заболевания в течение первого года наблюдения.

J. Koontz и соавт. [45] показали отсутствие положительной динамики по четырем из шести показателей Кембриджской батареи автоматизированных нейропсихологических тестов (CANTAB) в ответ на лечение галантамином.

S. Salloway и соавт. [44] не удалось обнаружить значительного лечебного эффекта донепезила на первичные исходы – тест отложенного припоминания NYU и шкалу ADCS CGIC-MCI.

R.S. Doody и соавт. [48], используя ADAS-Cog и CDR-SB в качестве первичных показателей эффективности, обнаружили некоторый положительный эффект в отношении общего балла ADAS-Cog через 48 недель и никаких положительных изменений в отношении выраженности когнитивных, поведенческих расстройств и ежедневного функционирования согласно результатам остальных тестов.

B. Dubois и соавт. [49] использовали нейровизуализацию для оценки первичного исхода и установили, что ежегодное процентное изменение (APC) объема гиппокампа значительно ниже (то есть наблюдалась меньшая атрофия) у пациентов, получающих донепезил в течение года. При этом значимые клинические улучшения на фоне терапии не достигаются.

Исходя из результатов выполненных клинических исследований, АХЭС-И остаются лекарственными препаратами, одобренными FDA только для лечения деменции легкой и средней степени тяжести при БА.

Антагонист NMDA-рецепторов Акаатинол Мемантин проникает в ионный NMDA-канал только тогда, когда он уже открыт, и снижает проницаемость этого канала. Таким образом, он предотвращает приток Ca^{2+} внутрь клетки и вследствие этого снижает эксайтотоксич-

ность. Избыточный вход Ca^{2+} индуцирует митохондриальную продукцию, свободнорадикальное окисление и высвобождение факторов, индуцирующих апоптоз, что в конечном счете приводит к гибели нейронов [50]. Мемантин имеет низкое сродство к поре канала и быстро диссоциирует от нее, не вызывая ни чрезмерной, ни длительной блокады. По неизвестным причинам мемантин более эффективно блокирует внесинаптическую активность NMDA-рецепторов, которая в наибольшей степени способствует эксайтотоксичности [51]. Кроме того, мемантин косвенно предотвращает образование токсических уровней оксида азота (NO): $\beta 1-42$ активирует астроцитарные $\alpha 7$ -никотин-ацетилхолиновые рецепторы ($\alpha 7$ -nAChR), обладающие высокой проницаемостью для Ca^{2+} , что побуждает астроциты высвобождать глутамат. Последний стимулирует избыточную продукцию нейрональной NO-синтазы, после чего возникают токсические уровни NO [52]. Акатинол Мемантин в свою очередь помимо блокирования ионных NMDA-каналов блокирует каналы $\alpha 7$ -nAChR, тем самым косвенно предотвращая токсичность NO [53]. Все перечисленное делает Акатинол Мемантин чрезвычайно перспективным препаратом в лечении нейродегенераций, в том числе БА.

Проведенные клинические исследования показали эффективность Акатинола Мемантина на стадии умеренных когнитивных расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона [54], при сочетании умеренных когнитивных расстройств и диабета [55], у пациентов с сочетанием когнитивных нарушений и посттравматического стрессового расстройства [56], у пациентов с сочетанием когнитивных расстройств и депрессии [57]. Анализ возможности использования мемантина в качестве монотерапии при легких когнитивных нарушениях у пациентов с БА продемонстрировал заметное или значительное улучшение в 40% случаев. У 35% отмечалось умеренное улучшение [57]. Сходные результаты получены при проведении открытого многоцентрового исследования с участием 220 пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и легкой деменцией сосудистого и нейродегенеративного

генеза. Проведенное исследование показало достоверное уменьшение выраженности когнитивных нарушений у пациентов с легкой деменцией и умеренными когнитивными нарушениями на фоне применения мемантина. Клинический эффект отмечался через 1,5 месяца наблюдения и сохранялся в течение последующих шести месяцев [59].

Препарат хорошо переносится и характеризуется сравнительно малым числом побочных эффектов и противопоказаний, что является полезным качеством для лекарственного средства, используемого в терапии пожилых пациентов.

Было проведено значительное количество исследований других лекарственных средств или пищевых добавок, включая аспирин в низких дозах, симвастатин, аторвастатин, нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, напроксен, индометацин и целекоксиб), гонадные стероиды (эстроген плюс или минус прогестерон и тестостерон) и пищевые добавки (поливитамины, витамины группы В, витамин Е плюс или минус витамин С и омега-3 жирные кислоты) [27]. К сожалению, проведенные исследования не показали достоверного положительного влияния на когнитивные функции у пациентов с БА как на стадии умеренных когнитивных нарушений, так и на стадии деменции.

Представляется важной нелекарственная коррекция когнитивных нарушений, особенно у пациентов с субъективными или умеренными когнитивными нарушениями при БА. В целом выделяют три типа нелекарственных воздействий, положительно влияющих на состояние пациентов: когнитивный тренинг, когнитивное стимулирование и когнитивную реабилитацию. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что наполненность когнитивного тренинга должна определяться типом и выраженностью когнитивных нарушений; эффективность зависит от длительности занятий и приверженности пациентов когнитивному тренингу [60]. Нелекарственная терапия когнитивных нарушений у пациентов с БА, в том числе на додементных стадиях, включена в стандарты лечения заболевания. *

Литература

1. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2021; 17 (3): 327–406.
2. O'Brien J.T., Markus H.S. Vascular risk factors and Alzheimer's disease. *BMC Med.* 2014; 12: 218.
3. Shaw L.M., Vanderstichele H., Knapik-Czajka M., et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann. Neurol.* 2009; 65 (4): 403–413.
4. Medeiros R., Baglietto-Vargas D., LaFerla F.M. The role of tau in Alzheimer's disease and related disorders. *CNS Neurosci. Ther.* 2011; 17 (5): 514–524.
5. Major C.K., Okhravi H.R. Discordance between cerebrospinal fluid biomarkers and amyloid positron emission tomography in Alzheimer's sheds light on clinical trial exclusion criteria. *Cureus.* 2021; 13 (2): e13481.
6. Krstic D., Madhusudan A., Doehner J., et al. Systemic immune challenges trigger and drive Alzheimer-like neuropathology in mice. *J. Neuroinflammation.* 2012; 9: 151.
7. Sivanandam T.M., Thakur M.K. Traumatic brain injury: a risk factor for Alzheimer's disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012; 36 (5): 1376–1381.
8. Su F., Bai F., Zhang Z. Inflammatory cytokines and Alzheimer's disease: a review from the perspective of genetic polymorphisms. *Neurosci. Bull.* 2016; 32 (5): 469–480.

9. Ogunmokun G., Dewanjee S., Chakraborty P., et al. The potential role of cytokines and growth factors in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Cells*. 2021; 10: 2790.
10. Kuo C.L., Pilling L.C., Atkins J.L., et al. APOE e4 genotype predicts severe COVID-19 in the UK biobank community cohort. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2020; 75 (11): 2231–2232.
11. Zhong L., Xu Y., Zhuo R., et al. Soluble TREM2 ameliorates pathological phenotypes by modulating microglial functions in an Alzheimer's disease model. *Nat. Commun.* 2019; 10: 1365.
12. Suárez-Calvet M., Morenas-Rodríguez E., Kleinberger G., et al. Early increase of CSF sTREM2 in Alzheimer's disease is associated with tau related-neurodegeneration but not with amyloid- β pathology. *Mol. Neurodegeneration*. 2019; 14: 1.
13. Malik M., Simpson J.F., Parikh I., et al. CD33 Alzheimer's risk-altering polymorphism, CD33 expression, and exon 2 splicing. *J. Neurosci.* 2013; 33 (33): 13320–13325.
14. Crocker P.R., McMillan S.J., Richards H.E. CD33-related siglecs as potential modulators of inflammatory responses. *Ann. NY Acad. Sci.* 2012; 1253: 102–111.
15. Bruno F., Malvaso A., Canterini S., Bruni A.C. Antimicrobial peptides (AMPs) in the pathogenesis of Alzheimer's disease: implications for diagnosis and treatment. *Antibiotics*. (Basel). 2022; 11 (6): 726.
16. Oh M., Weaver D.F. Alzheimer's disease as a fundamental disease of information processing systems: an information theory perspective. *Front. Neurosci.* 2023; 17: 1106623.
17. Jessen F., Amariglio R.E., van Boxtel M., et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014; 10 (6): 844–852.
18. Jack C.R.Jr., Bennett D.A., Blennow K., et al. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018; 14 (4): 535–562.
19. Nelson P.T., Head E., Schmitt F.A., et al. Alzheimer's disease is not «brain aging»: neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. *Acta Neuropathol.* 2011; 121: 571–587.
20. Jansen W.J., Ossenkoppele R., Knol D.L., et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2015; 313 (19): 1924–1938.
21. Makarets S.J., Quimby M., Collins J., et al. Flortaucipir tau PET imaging in semantic variant primary progressive aphasia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2018; 89 (10): 1024–1031.
22. Marquí M., Normandin M.D., Meltzer A.C., et al. Pathological correlations of [F-18]-AV-1451 imaging in non-Alzheimer tauopathies. *Ann. Neurol.* 2017; 81: 117–128.
23. Ikonomic M., Abrahamson E., Kofler J., et al. Neuropathology and biochemical correlations of [F-18] AV-1451 and [C-11] PiB PET imaging in a subject with Alzheimer's disease / K.A. Johnson, W.J. Jagust, W.E. Klunk, C.A. Mathis, eds. 11th Human Amyloid Imaging. Miami, Florida, 2017; 157 // www.worldeventsforum.com/ha.
24. Marquí M., Siao Tick Chong M., Antón-Fernández A., et al. [F-18]-AV-1451 binding correlates with postmortem neurofibrillary tangle Braak staging. *Acta Neuropathol.* 2017; 134: 619–628.
25. Öst M., Nylén K., Csajbok L., et al. Nelligård Initial CSF total tau correlates with 1-year outcome in patients with traumatic brain injury. *Neurology*. 2006; 67 (9): 1600–1604.
26. Olsson B., Lautner R., Andreasson U., et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2016; 15 (7): 673–684.
27. Lin J.S., O'Connor E., Rossom R.C., et al. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Nov. Report No.: 14-05198-EF-1. PMID: 24354019.
28. Chi S., Yu J.T., Tan M.S., Tan L. Depression in Alzheimer's disease: epidemiology, mechanisms, and management. *J. Alzheimers Dis.* 2014; 42 (3): 739–755.
29. Sáiz-Vázquez O., Gracia-García P., Ubillos-Landa S., et al. Depression as a risk factor for Alzheimer's disease: a systematic review of longitudinal meta-analyses. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (9): 1809.
30. Corbo I., Forte G., Favieri F., Casagrande M. Poor sleep quality in aging: the association with mental health. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2023; 20 (3): 1661.
31. Brzecka A., Leszek J., Ashraf G.M., et al. Sleep disorders associated with Alzheimer's disease: a perspective. *Front. Neurosci.* 2018; 12: 330.
32. Rao Y.L., Ganaraja B., Murlimanju B.V., et al. Hippocampus and its involvement in Alzheimer's disease: a review. *3 Biotech*. 2022; 12 (2): 55.
33. Deweer B., Lehéry S., Pillon B., et al. Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1995; 58 (5): 590–597.
34. Guarino A., Favieri F., Boncompagni I., et al. Executive functions in Alzheimer disease: a systematic review. *Front. Aging Neurosci.* 2019; 10: 437.
35. Oosterman J.M., Heringa S.M., Kessels R.P., et al. Rule induction performance in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia: examining the role of simple and biconditional rule learning processes. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2017; 39 (3): 231–241.
36. Benhamou E., Zhao S., Sivasathiseelan H., et al. Decoding expectation and surprise in dementia: the paradigm of music. *Brain Commun.* 2021; 3 (3): fcab173.
37. McGlennon B.M., Dynan K.B., Passmore A.P. Acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 48 (4): 471–480.

38. Grossberg G.T. Cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease: getting on and staying on. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 2003; 64 (4): 216–235.
39. Fischer C., Bozanovic R., Atkins J.H., Rourke S.B. Treatment of delusions in Alzheimer's disease – response to pharmacotherapy. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2006; 22 (3): 260–266.
40. Huang Y.J., Lin C.H., Lane H.Y., Tsai G.E. NMDA neurotransmission dysfunction in behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease. *Curr. Neuropharmacology.* 2012; 10 (3): 272–285.
41. Liu J., Chang L., Song Y., et al. The Role of NMDA receptors in Alzheimer's disease. *Front. Neurosci.* 2019; 13: 43.
42. Olivares D., Deshpande V.K., Shi Y., et al. N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor antagonists and memantine treatment for Alzheimer's disease, vascular dementia and Parkinson's disease. *Curr. Alzheimer Res.* 2012; 9 (6): 746–758.
43. Wang R., Reddy P.H. Role of glutamate and NMDA receptors in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2017; 57 (4): 1041–1048.
44. Salloway S., Ferris S., Kluger A., et al. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology.* 2004; 63: 651–657.
45. Koontz J., Baskys A. Effects of galantamine on working memory and global functioning in patients with mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled study. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* 2005; 20 (5): 295–302.
46. Petersen R.C., Thomas R.G., Grundman M., et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (23): 2379–2388.
47. Winblad B., Gauthier S., Scinto L., et al. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology.* 2008; 70 (22): 2024–2035.
48. Doody R.S., Ferris S.H., Salloway S., et al. Donepezil treatment of patients with MCI: a 48-week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2009; 72 (18): 1555–1561.
49. Dubois B., Chupin M., Hampel H., et al. Donepezil decreases annual rate of hippocampal atrophy in suspected prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2015; 11 (9): 1041–1049.
50. Fessel J. Prevention of Alzheimer's disease by treating mild cognitive impairment with combinations chosen from eight available drugs. *Alzheimers Dement (NY).* 2019; 5: 780–788.
51. Chen H.S.V., Lipton S.A. The chemical biology of clinically tolerated NMDA receptor antagonists. *J. Neurochem.* 2006; 97 (6): 1611–1626.
52. Talantova M., Sanz-Blasco S., Zhang X., et al. A β induces astrocytic glutamate release, extrasynaptic NMDA receptor activation, and synaptic loss. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110 (27): E2518–E2527.
53. Maskell P.D., Speder P., Newberry N.R., Bermudez I. Inhibition of human α 7 nicotinic acetylcholine receptors by open channel blockers of N-methyl-D-aspartate receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2003; 140 (7): 1313–1319.
54. Kawashima S., RCIP-Nagoya Study Group, Matsukawa N. Memantine for the patients with mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a pharmacological fMRI study. *BMC Neurol.* 2022; 22 (1): 175.
55. Alimoradzadeh R., Mirmiranpour H., Hashemi P., et al. Effect of memantine on oxidative and antioxidant indexes among elderly patients with prediabetes and mild cognitive impairment. *J. Neurol. Neurophysiol.* 2019; 10: 1.
56. Ramaswamy S., Madabushi J., Hunziker J., et al. An open-label trial of memantine for cognitive impairment in patients with posttraumatic stress disorder. *J. Aging Res.* 2015.
57. Pelton G.H., Harper O.L., Roose S.P., et al. Combined treatment with memantine/es-citalopram for older depressed patients with cognitive impairment: a pilot study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2016; 31 (6): 648–655.
58. Levin O.S., Yunishchenko N.A., Dudarova M.A. Efficacy of akatinol memantine in moderate cognitive impairments. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2010; 40 (8): 926–933.
59. Yakhno N.N., Preobrazhenskaya I.S., Zakharov V.V., Mkhitarjan E.A. Efficacy of memantine in patients with non-dementia cognitive disorders. Results of multicenter clinical observation. *Neurological J.* 2010; 15 (2): 52–58.
60. Киндарова А.А., Фанталис Д., Преображенская И.С. Нелекарственная терапия когнитивных нарушений: методические рекомендации по проведению когнитивного тренинга. *Медицинский совет.* 2022; 16 (11): 18–26.

Early Diagnosis and Approaches to the Treatment of Alzheimer's Disease

I.S. Preobrazhenskaya, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

The article presents the most up-to-date data on the pathogenesis, diagnosis and treatment of Alzheimer's disease in the early stages. The possibilities of using biomarkers and new methods of neuroimaging are discussed. The early clinical symptoms of Alzheimer's disease and the possibility of their detection using neuropsychological testing are discussed in detail. The results of clinical studies of the effectiveness of drug and non-drug therapy of Alzheimer's disease at the stage of moderate cognitive impairment are presented.

Key words: Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment, amyloid, tau protein, treatment, NMDA receptor antagonists, akatinol memantine, cognitive training, cognitive rehabilitation

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» Минздрава России

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации

VIII Ежегодная научно-практическая конференция

Неврологический больной в терапевтической практике

21 марта 2023, Москва

Председатель: Левин Олег Семёнович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, руководитель Центра экстрапирамидных и когнитивных расстройств

Место проведения: г. Москва

Конференция проходит аккредитацию в Координационном совете по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России

Предварительная регистрация и подробная информация на сайте www.med-praktikum.ru
Контакты для связи с оргкомитетом: тел. +7 (499) 728-06-38, e-mail: info@med-praktikum.ru

Мед·практикум



Опыт рационального использования комбинации пептидных препаратов у коморбидных пациентов с хронической ишемией головного мозга

М.В. Путилина, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Путилина М.В. Опыт рационального использования комбинации пептидных препаратов у коморбидных пациентов с хронической ишемией головного мозга. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (4): 36–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-4-36-42

Терапия хронической ишемии головного мозга у коморбидных пациентов является одной из самых актуальных проблем современной медицины. Это связано прежде всего с многофакторной этиологией и сложным патогенезом данного состояния. В России часто применяются препараты пептидного ряда. Изолированное применение нейропептидов хорошо изучено и имеет большую доказательную базу. Однако данных о комбинированном применении указанных препаратов мало, поэтому опыт применения пептидного терапевтического ансамбля вызывает особенный научный и клинический интерес. Представленный клинический случай иллюстрирует рациональное, эффективное и безопасное применение комбинации препарата Цитохром С и нейропептида Ренобрейн у пациентки с диагнозом хронической ишемии мозга, принимающей статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, с длительным анамнезом курильщика, хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, хроническая обструктивная болезнь легких, курение, пептидные препараты, нейропептиды, Цитохром С, Ренобрейн

Введение

Терапия хронической ишемии головного мозга (ХИМ) у коморбидных пациентов является одной из самых актуальных проблем современной медицины [1, 2]. Это связано прежде всего с многофакторной этиологией и сложным патогенезом данного состояния [3]. Коморбидность, под которой понимается сочетание нескольких заболеваний (артериальной гипертензии, сахарного диабета, атеросклероза, последствий нейроинфекций, соматических заболеваний) у одного пациента, осложняет течение и прогноз ХИМ [4, 5]. Курильщики, пациенты с заболеваниями легких, включая хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и последствия новой коронавирусной инфекции, – одна из наиболее сложных групп для эффективной фармакотерапии. У таких пациентов развивается системный провоспалительный процесс с активацией хронического воспаления и усилением окислительного стресса с прогрессирующим поражением органов-мишеней (сердце, головной мозг)

и вторичной гипоксией [6]. Нарушенная вентиляционная способность легких усиливает гиперкапнию, внося свой вклад в повреждение нейроваскулярной единицы. Дисфункция эндотелия, коррелируемая с повреждением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), запускает процессы гибели нейронов и активации нейродегенеративных процессов [6]. Гипоксия и повреждение нейроваскулярной единицы становятся основными мишенями медикаментозных стратегий цереброваскулярных заболеваний, особенно хронических форм, поскольку до настоящего времени не разработаны единые стандарты, а рациональная терапия складывается из двух направлений – профилактического и нейропротекторного [7]. Монотерапевтическое вмешательство, даже воздействующее на несколько молекулярных мишеней, не всегда позволяет достигать лечебных целей [8]. В Российской Федерации часто применяют препараты пептидного ряда [9]. Истоки нейропептидной терапии относятся к 1973 г., когда сотрудники



Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова В.Г. Морозов и В.Х. Хавинсон совместно со специалистами завода медицинских препаратов Ленинградского мясокомбината им. С.М. Кирова, впоследствии ООО «Самсон-Мед» (Санкт-Петербург, Россия), начали разработку группы отечественных препаратов пептидной природы для повышения ресурса организма военнослужащих, находящихся в условиях воздействия неблагоприятных факторов. Сейчас изолированное применение нейропептидов хорошо изучено и имеет большую доказательную базу [9]. Эти биомолекулы обладают выраженными нейротрофическими, медиаторными, эффекторными, ноотропными, антиоксидантными, нейропротекторными и противовоспалительными свойствами. Нейропептиды отличаются высокой эффективностью, возможностью использования в малых дозах и характеризуются небольшим числом побочных реакций. В то же время самостоятельный антигипоксический эффект нейропептидов незначителен, что требует дополнительного использования препаратов других групп [10]. Перспективной считается комбинация нейропептидов и пептидов антигипоксантов-цитопротекторов. Любые представители пептидных препаратов селективно связываются с эндогенными белками, образуя структурные конформации в ответ на различные патологические стимулы, что делает возможным использование терапевтической комбинации пептидных ансамблей [11]. Однако использование комбинации двух или более препаратов, особенно биологических, может нести в себе риск развития нежелательных реакций. Доступные научные публикации содержат ограниченное количество данных, в таких работах отсутствуют четкие рекомендации по комбинированной терапии препаратов указанной группы [12].

Представленный клинический случай наглядно иллюстрирует эффективность и безопасность комбинации препарата Цитохром С и полипептида коры головного мозга крупного рогатого скота Ренобрейн у пациентки с ХИМ, курением в анамнезе, ХОБЛ и артериальной гипертензией (АГ), длительно принимающей статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Клинический случай

Пациентка К. 63 лет обратилась к терапевту с жалобами на одышку, головную боль, раздражительность, головокружение, повышение артериального давления (АД), потливость, нарушение сна, снижение памяти, нарушение речи по типу «каши во рту», поперхивание при глотании.

Анамнез заболевания. Длительное время отмечает подъем уровня АД до 200/100 мм рт. ст., адаптирована к уровню 140/90 мм рт. ст. Постоянно принимает эналаприл 10 мг (утро/вечер), аторвастатин 40 мг, Кардиомагнил 75 мг. Год назад перенесла новую коронавирусную инфекцию в легкой форме. Лечилась амбулаторно. Вакцинирована. Курит свыше 30 лет.

Обследована терапевтом: АД – 160/90 мм рт. ст., частота дыхания – 22 в минуту, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 80 уд/мин. С учетом длительного анамнеза курения, наличия одышки рекомендовано проведение спирометрии и электрокардиографии (ЭКГ).

Заключение исследования функции внешнего дыхания (спирометрии): бронходилатационный тест положительный. Объем форсированного выдоха за первую секунду/форсированная жизненная емкость легких < 0,7 (70%).

Данные ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 82 уд/мин. Электрическая ось сердца нормальная.

Результаты лабораторных исследований представлены в таблице.

Заключение терапевта: гипертоническая болезнь стадии II, АГ 2-й степени. Риск сердечно-сосудистых осложнений – 4. Дислипидемия. Абдоминальное ожирение 1-й степени.

Сопутствующий: ХОБЛ, стадия II, стабильное течение, с редкими обострениями. ХИМ.

Рекомендована консультация невролога.

Консультация невролога. Пациентка К. 63 лет обратилась с жалобами на постоянную головную боль без четкой локализации, раздражительность, плаксивость, головокружение, потливость, нарушение сна,

Результаты лабораторных исследований

Параметр	Значение	Референсные значения
Гемоглобин, г/л	155	135–160
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	15	< 0
Креатинин, мкмоль/л	95	44–97
Скорость клубочковой фильтрации (по EPI)/КлКр по Кокрофту – Голту, мл/мин/1,73 м ²	70,3/72	>60
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	52	20–60
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	36	8–40
Общий холестерин, ммоль/л	8,2	2,8–5,2
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	2,6	Для лиц группы низкого и умеренного риска желательные значения < 3,0 ммоль/л, для лиц группы высокого риска < 2,6 ммоль/л, для лиц группы очень высокого риска < 1,8 ммоль/л > 0,75
Липопротеины высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л	0,7	При оценке кардиологического риска уровень холестерина ЛПВП > 1,0 ммоль/л у мужчин и > 1,2 ммоль/л у женщин указывает на низкий риск. Низкий уровень холестерина ЛПВП ассоциируется с более высоким сердечно-сосудистым риском
Триглицериды, ммоль/л	5,2	0–2,25
NT-proBNP, пг/мл	100	< 125

Примечание. Кл/Кр – клиренс креатинина, NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид.



снижение памяти, нарушение речи по типу «каши во рту», поперхивание при глотании. Объективно: контактна, сконцентрирована на своих жалобах, эмоционально лабильна. Когнитивные функции снижены. Инструкции выполняет с трудом, на вопросы отвечает. Менингеальных знаков

нет. Глазные щели, зрачки S = D. Фотореакции и корнеальные рефлексы сохранены. Движение глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Лицевая мускулатура симметрична. Язык по средней линии. Глоточный рефлекс сохранен. Парезов нет. Мышечный тонус D = S, не изменен. Сухожильные рефлексы D = S, низкие, рефлекс Бабинского отрицательный с двух сторон. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Четких чувствительных нарушений нет. Функции тазовых органов контролирует.

При проведении скрининга когнитивных нарушений по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) выявлено снижение концентрации внимания, нарушения зрительно-конструктивных навыков (куб), создания альтернирующих путей, незначительное нарушение беглости речи и памяти. Общий балл тестирования – 25 (рис. 1).

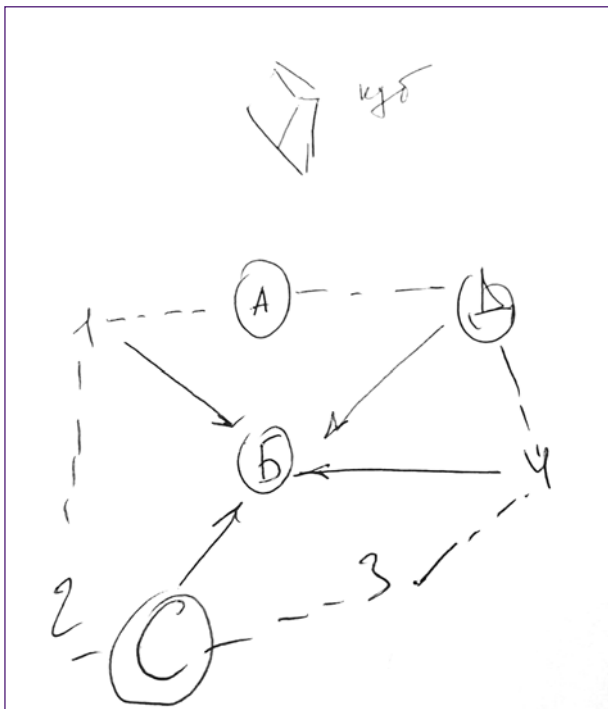


Рис. 1. Результаты по MoCA до лечения

Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга пациентки К. 63 лет (рис. 2): множественные очаги размером от 3 до 6 мм с повышенным МР-сигналом в T2-В/И и в последовательности FLAIR, имеют сосудистый генез. Расширение пространств Вирхова.

Заключение невролога: ХИМ, стадия II, синдром умеренных когнитивных расстройств с сопутствующей патологией АГ, ХОБЛ.

Пациентке рекомендованы:

- Цитохром С по схеме 10 мг внутримышечно утром в течение десяти дней с проведением кожной биопробы до введения;
- Ренобрейн 10 мг внутримышечно днем в течение десяти дней;
- продолжение терапии сопутствующих заболеваний;
- телефонный контроль через два дня после начала терапии для оценки возможных побочных реакций;
- повторная консультация через 14 дней после начала терапии и через месяц по завершении курса.

После 14 дней терапии пациентка почувствовала значительное улучшение в виде уменьшения выраженности одышки, общей слабости, улучшилась концентрация внимания, нормализовались сон и настроение. Пациентка за время терапии не наблюдала побочных эффектов лекарственных препаратов, аллергических реакций.

Через месяц на повторном приеме у невролога отмечала улучшение состояния, полное физическое восстановление (нет слабости, ощущает «прилив сил»), стала лучше усваивать новую информацию, появилась концентрация внимания). При объективной оценке не выявлено отрицательной динамики в неврологическом статусе, значительно улучшились показатели по шкале MoCA, особенно по пунктам, где фиксировалось наименьшее количество баллов (нарушения зрительно-конструктивных навыков (куб), создания альтернирующих путей, нарушение беглости речи и памяти). Общий балл возрос до 27 (рис. 3).

Рекомендованы повторный курс пептидной терапии через шесть месяцев и контроль факторов риска.

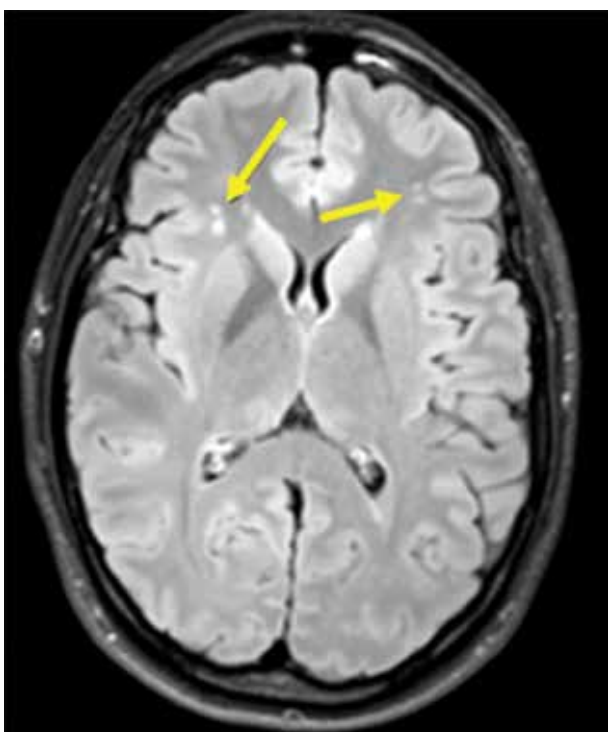


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки



Обсуждение

Выбрать рациональную стратегию медикаментозной терапии коморбидных пациентов – сложная задача реальной клинической практики [13]. Это связано со сложными патогенетическими корреляциями нарушения мозгового кровообращения и патогенезом сопутствующих заболеваний [4]. Пациентка К. 63 лет имела длительный анамнез курильщика (свыше 30 лет), ХОБЛ, АГ. Каждое состояние само по себе провоцирует развитие митохондриальной дисфункции, нарушение ауторегуляции мозгового кровотока с развитием гипоксии, системного воспаления и окислительного стресса [14]. У курильщиков происходит системная утрата, деградация митохондрий, мутации митохондриальной ДНК [15, 16]. Дефекты в митохондриальных белках приводят к увеличению продукции активных форм кислорода (АФК), снижению митохондриального дыхания с изменениями клеточного метаболизма, усилением клеточной гибели и апоптоза, что способствует развитию патологических системных повреждений [6]. Системное воспаление инициирует и/или ухудшает сопутствующие состояния, такие как ХОБЛ, АГ, атеросклероз [17]. Сигаретный дым активизирует процессы окислительного стресса, которые характеризуются большим количеством долгоживущих свободных радикалов и АФК. АФК-генерирующие НАДФН-оксидазы относятся к ключевым факторам повреждения головного мозга и сосудов при церебральной ишемии [18]. Наличие у пациентки длительной вторичной гипоксии курильщика и АГ запустило процессы апоптоза со снижением эндогенной защитной системы и активации ядерного редокс-чувствительного транскрипционного фактора (Nrf2) [20]. Таким образом сформировался порочный круг: курение – ХОБЛ – гипоксия – ишемия – ХИМ. Учитывая одну из главных ролей в патогенезе окислительного стресса, в схемы терапии ХИМ обычно включают антиоксиданты. Применение традиционных антиоксидантов у коморбидных пациентов может быть незначительно эффективно из-за избирательного действия (коррекции повреждающего действия АФК, ослабления ингибирования реакций цикла Кребса, повышения использования митохондриями кислорода для предупреждения разобщения окисления/фосфорилирования и стабилизации мембран, стимуляции нейротрансмиттеров) [21, 22]. При длительно протекающих гипоксических состояниях с выраженной клинической картиной (одышка, астения, когнитивные нарушения, инсультподобные состояния), приеме ряда лекарственных препаратов (статины, бета-блокаторы) митохондрии теряют часть своих компонентов, включая переносчики электронов, происходит истощение системы коферментов. Следовательно, дополнительно необходимо снизить экспрессию цитохрома С как сигнального маркера апоптоза при повреждении мембранных структур клетки для восстановления активного клеточного дыхания. В тканях цитохром С выполняет функцию заместительной терапии компонентов митохондрий. Одна-

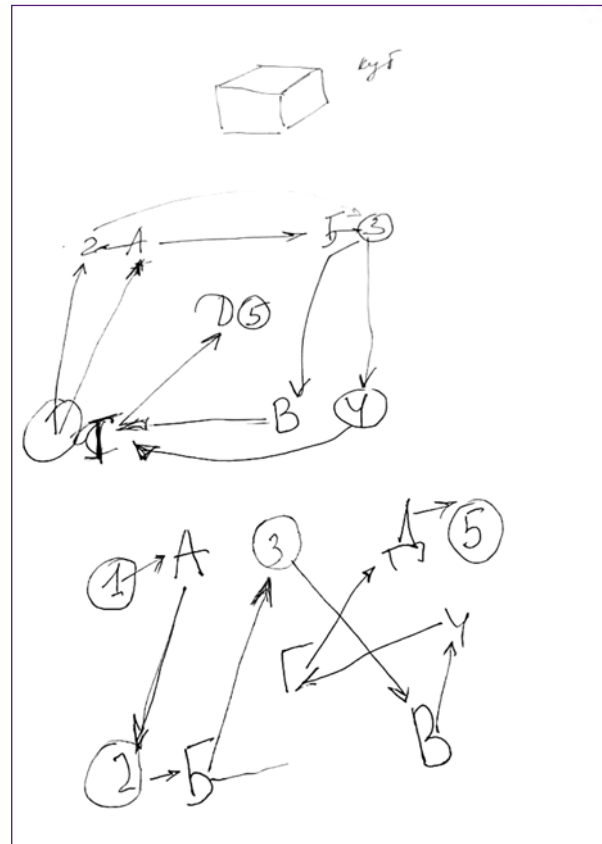


Рис. 3. Результаты по MoCA после лечения

ко в условиях патологического стресса (гипоксии, ишемии, вирусной инфекции) организм не может в полной мере обеспечить себя эндогенными пептидами [23]. Цитохром С активирует переход железа в составе гема из окисленного состояния Fe (III) в восстановленное Fe (II), усиливая перенос электронов между комплексами кофермента Q – цитохрома С-редуктазы и цитохрома С-оксидазы, не связывая кислород и участвуя в тканевом дыхании [24].

Препарат Цитохром С – биопептид, полученный из сердец крупного рогатого скота. Как любой неспецифический пептид, он способен к селективному связыванию с эндогенными белками [10, 24]. Это классический цитопротектор с выраженным метаболическим эффектом, что позволяет применять его при различных состояниях. Профилактическое введение препарата Цитохром С в клинических и экспериментальных исследованиях ассоциировалось с церебропротективным эффектом при гипоксии мозга, предотвращением или уменьшением патологических процессов (развитие внутриклеточного и внеклеточного отека ткани мозга). При экспериментальном инфаркте головного мозга Цитохром С снижал уровень белка S100b – основного маркера повреждения нервных клеток [24, 25]. Антиоксиданты компенсируют повреждающий эффект окислительного стресса, активируя внутрикле-



точную систему антиоксидантной защиты. Однако стратегии купирования пагубного воздействия только АФК недостаточно для восстановления трофики нейрональной единицы, особенно мозгового нейротрофического фактора, поэтому необходимо регенерировать поврежденные структуры нейронов [26]. Активация нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) происходит путем стимуляции тирозинкиназного рецептора В (TrkB), который является важным сигнальным путем для выживания и нормального функционирования зрелых нейронов. Передача сигналов TrkB и антиоксидантная система дополняют друг друга, одновременная активация этих путей обеспечивает дополнительную многофакторную нейропротекцию, клинически улучшая когнитивные функции и снижая/замедляя выраженность нейродегенерации [27]. Особенностью структуры нейропептидов является наличие нескольких лигандных групп связывания, обладающих разным сродством к отдельным клеточным рецепторам и обуславливающих в связи с этим разнообразие вызываемых ими эффектов [9]. Небольшие нейропептиды специфически взаимодействуют с соответствующими рецепторами, стимулируют синтез релизинг-активных факторов в соответствующих регионах мозга [26]. Они легко проникают через ГЭБ, активируются в экспрессированных различными патогенами эндотелиальных клетках. Препараты группы нейропептидов характеризуются выраженными нейротрофическими, медиаторными, эффекторными, ноотропными, антиоксидантными, нейропротекторными и противовоспалительными свойствами [12].

Препарат Ренобрейн – комплекс водорастворимых нейрополипептидов с молекулярной массой до 10 кДа, выделенных из коры головного мозга крупного рогатого скота, является полным аналогом препарата Кортек-

син [28], имеющего большую доказательную базу в терапии ХИМ, когнитивных и астенических расстройств [25]. Ренобрейн, как и Кортексин, «минипептид», способный селективно связываться с нейротрофическими Trk-рецепторами, повышая нейротрофическую активность, может легко проходить через ГЭБ. Основные механизмы подобного феномена, вероятно, связаны с изменением экспрессии генов, регулирующих синтез собственных нейротрофических факторов, BDNF и фактора роста нервов (NGF). Пептиды Ренобрейна оказывают прямое и опосредованное нейротрофическое влияние на клетки, стимулируя рост нейритов или снижая гибель нейронов, клинически улучшая когнитивные функции и уменьшая проявления астении. Дополнительным положительным свойством пептидов является то, что, вероятно, проходя через ГЭБ, препараты данной группы обеспечивают более быструю доставку других лекарственных средств [29]. Комбинация пептидных препаратов Цитохрома С и Ренобрейна позволила суммировать лечебные эффекты неселективных цитопротекторов с выраженными антигипоксическими свойствами и нейропротекторов, воздействующих на нейропластичность и нейротрофику, и соответственно добиться значимого клинического результата у пациентки К., что особенно актуально у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию [30].

Заключение

В реальной клинической практике использование комбинации пептидов при любой неврологической патологии на начальных или более поздних стадиях позволит уменьшить риск развития полипрагмазии у коморбидных пациентов и повысит эффективность нейропротекции [31]. В то же время необходимо дальнейшее изучение совместного применения препаратов этой группы для выработки оптимальных схем терапии. *

Литература

1. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021; 20 (10): 795–820.
2. Здравоохранение в России. 2021. Статистический сборник. Росстат. М., 2021 // rosstat.gov.ru/folder/12781 (дата обращения – 22.07.2022).
3. Tong X., Yang Q., Ritchey M.D., et al. The Burden of Cerebrovascular Disease in the United States. *Prev. Chronic Dis.* 2019; 16: 180411.
4. Путилина М.В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (2): 71–79.
5. Portegies M.L., Lahousse L., Joos G.F., et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of stroke: The Rotterdam Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (3): 251–258.
6. Путилина М.В. Эндотелий – мишень для новых терапевтических стратегий при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 117 (10): 122–130.
7. Путилина М.В. Нейропротекторная терапия хронической ишемии головного мозга. *Врач.* 2008; 8: 27–32.
8. Golanov E.V., Regnier-Golanov A.S., Britz G.V. Conditioning medicine multifactorial neuroprotection: does the brain have an answer? *Conditioning Medicine.* 2019; 2 (2): 75–89.
9. Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клиническая медицина.* 2020; 98 (3): 165–177.
10. Громова О.А., Торшин И.Ю., Путилина М.В. и др. Выбор нейропротективной терапии у пациентов с хронической ишемией головного мозга с учетом синергизма лекарственных взаимодействий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020; 120 (8): 42–50.
11. Zhou X., Smith Q.R., Liu X. Brain-penetrating peptides and peptide-drug conjugates for overcoming the blood-brain barrier and combating diseases of the central nervous system. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* 2021; 13 (4): e1695.

Цитохром С

Оригинальный антигипоксанта с двойным механизмом действия



ЭНЕРГИЯ КЛЕТКИ



БЫСТРОЕ

развитие эффекта и снятие неврологической симптоматики¹



БЕЗОПАСНОЕ

комбинирование с базовыми препаратами^{1,2}



ОПТИМАЛЬНОЕ

курсовое лечение (10 инъекций)²

¹ Отчет о научно-исследовательской работе к договору № 0108-ДФ/2018 от 15 октября 2018 года. Изучение специфической фармакологической активности лекарственного препарата цитохром С, лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 10 мг, на модели ишемического инсульта у крыс. В.А Кашкин, 2019.
² Инструкция по медицинскому применению.

РУ ЛСР-008117/08

Ренобрейн®

Полипептид для активации и защиты нейронов



НОВИНКА 2022

ЖНВЛП

ВХОДИТ В КР МЗ РФ¹



ПОВЫШАЕТ

выживаемость нейронов и активирует их метаболизм²



ЗАЩИЩАЕТ

нейроны от поражения различными факторами²



УВЕЛИЧИВАЕТ

доступность терапии³

¹ Входит в клинические рекомендации МЗ РФ «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых», 2021 г.
² В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата Ренобрейн®СМ
³ В соответствии с зарегистрированной ценой ЖНВЛП

РУ ЛП-008298 от 24.06.2022

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



12. Lau J.L., Dunn M.K. Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions. *Bioorg. Med. Chem.* 2018; 26 (10): 2700–2707.
13. Путилина М.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и инсульт. Две стороны одного процесса: хроническое воспаление и окислительный стресс. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (33): 30–34.
14. Заднипрный И.В., Третьякова О.С., Сатаева Т.П. Особенности развития митохондриальной дисфункции при гипоксических состояниях. *International Scientific Review.* 2016; 12 (2): 249–251.
15. Kaisari S., Rom O., Aizenbud D., Reznick A.Z. Involvement of NF-kappaB and muscle specific E3 ubiquitin ligase MuRF1 in cigarette smoke-induced catabolism in C2 myotubes. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 788: 7–17.
16. Thyagarajan D. *Mitochondrial disease / Neurological Therapeutics Principles and Practice.* Ed. J.H. Noseworthy. 2nd ed. Abingdon: Informa Healthcare. 2006; 152: 1743–1758.
17. Zhunina O.A., Yabbarov N.G., Grechko A.V., et al. The role of mitochondrial dysfunction in vascular disease, tumorigenesis, and diabetes. *Front. Mol. Biosci.* 2021; 8: 671908.
18. Austin V., Crack P.J., Bozinovski S., et al. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? *Clin. Sci. (Lond.)* 2016; 130 (13): 1039–1050.
19. He F., Ru X., Wen T. NRF2, a transcription factor for stress response and beyond. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (13): 4777.
20. Mick D., Fox T., Rehling P. Inventory control: cytochrome c oxidase assembly regulates mitochondrial translation. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2011; 12 (1): 14–20.
21. Горошко О.А., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б. и др. Клинико-фармакологические аспекты применения антиоксидантных лекарственных средств. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2016; 4 (5): 905–912.
22. Chertkova R.V., Brazhe N.A., Bryantseva T.V., et al. New insight into the mechanism of mitochondrial cytochrome c function. *PLoS One.* 2017; 12 (5): e0178280.
23. Путилина М.В. Опыт применения препарата Цитохром С у пациента с постковидной астенией. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (23): 28–32.
24. Отчет о научно-исследовательской работе «Изучение специфической фармакологической активности препарата Цитохром С, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 10 мг, на модели ишемического инсульта у крыс». Ленинградская область, 2019.
25. Hannan M.A., Dash R., Sohag A.A.M., et al. Neuroprotection against oxidative stress: phytochemicals targeting TrkB signaling and the Nrf2-ARE antioxidant system. *Front. Mol. Neurosci.* 2020; 13: 116.
26. Путилина М.В., Мутовина З.Ю., Курушина О.В. и др. Определение распространенности постковидного синдрома и оценка эффективности препарата Кортексин в терапии неврологических нарушений у пациентов с постковидным синдромом. Результаты многоцентровой наблюдательной программы КОРТЕКС. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022; 122 (1): 84–90.
27. Soudy R., Kimura R., Patel A. Short amylin receptor antagonist peptides improve memory deficits in Alzheimer's disease mouse model. *Sci. Rep.* 2019; 9: 10942
28. grls.rosminzdrav.ru/ForumTopic.aspx?idTopic=11928.
29. Lee J., Kim C. Peptide materials for smart therapeutic applications. *Macromol. Res.* 2021; 29: 2–14.
30. Путилина М.В., Гришин Д.В. SARS-CoV-2 (COVID-19) как предиктор нейровоспаления и нейродегенерации. Потенциальные стратегии терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2020; 120 (8): 58–64. HYPERLINK "<https://doi.org/10.17116/jnevro202012008258%5b>" <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008258>
31. Путилина М.В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (2): 71–79.

Experience in the Rational Use of a Combination of Peptide Drugs in Comorbid Patients with Chronic Cerebral Ischemia

M.V. Putilina, PhD, Prof.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

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

Therapy of chronic cerebral ischemia in comorbid patients is one of the most urgent problems of modern medicine. This is due primarily to the multifactorial etiology and complex pathogenesis of this condition. In the Russian Federation, peptide preparations are often used. The isolated use of neuropeptides is well studied and has a large evidence base. However, there is little data on the combined use of these drugs, therefore, the experience of using a peptide therapeutic ensemble is of particular scientific and clinical interest. The presented clinical case illustrates the rational, effective and safe use of the combination of Cytochrome C with the neuropeptide Renobrain in a patient diagnosed with CCI, a long history of smoking, chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension in a patient taking statins, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors.

Key words: chronic cerebral ischemia, chronic obstructive pulmonary disease, smoking, peptide drugs, neuropeptides, Cytochrome C, Renobrain

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента Российской Федерации

IV Конгресс с международным участием

Социально значимые заболевания. Вызовы XXI века

7 апреля 2023, Москва

В программе конгресса предусмотрена работа по секциям:

- сердечно-сосудистые заболевания
- болезни эндокринной системы
- инфекционные заболевания
- заболевания пищеварительного тракта
- кожные болезни
- неврологические заболевания и психические расстройства
- болезни органов дыхания
- детские болезни

Конгресс проходит аккредитацию в Координационном совете по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России.

Предварительная регистрация и подробная информация
на сайте www.med-praktikum.ru

Контакты для связи с оргкомитетом: тел. +7 (499) 728-06-38, e-mail: info@med-praktikum.ru



¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Медицинский
университет
«Реавиз»

Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению пациентов с аномалиями зубочелюстной системы

Н.М. Фокина, к.м.н.^{1, 2}, И.И. Ильгияева¹, М.П. Душенкова, к.м.н.¹, С.А. Нелипа¹

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

Для цитирования: Фокина Н.М., Ильгияева И.И., Душенкова М.П., Нелипа С.А. Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению пациентов с аномалиями зубочелюстной системы. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (4): 44–52.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-4-44-52

Мультидисциплинарный подход актуален в диагностике и дальнейшем лечении пациентов, у которых клиническая картина складывается из патологий нескольких дисциплин. На примере пациентов-близнецов с аномалиями зубочелюстной системы продемонстрированы и доказаны клинические особенности с помощью функциональных методов обследования, таких как поверхностная и игольчатая электронейромиография для подтверждения наличия или отсутствия клинически определяемой повышенной нервно-мышечной возбудимости, ультразвуковая диагностика мышц челюстно-лицевой области и капилляроскопия, психометрическое тестирование.

Ключевые слова: функциональная диагностика в стоматологии, электромиография поверхностная и игольчатая, капилляроскопия, ультразвуковая диагностика жевательных мышц

Несмотря на внешнее сходство однотипных жалоб и клинических проявлений, при детальном рассмотрении обнаруживаются отличия клинической картины, которые подтверждаются дополнительными методами обследования. Интерес данного клинического случая заключается в выявлении особенностей клинико-нейрофизиологических паттернов у каждого пациента. С помощью функциональных методов обследования подтверждено наличие клинических особенностей, различий, требующих дополнительных лечебных назначений. Это свидетельствует о целесообразности использования индивидуального алгоритма лечебно-реабилитационных мероприятий. Для обеих пациенток применяли одинаковый диагностический комплекс.

Клинический случай

В стоматологический центр на кафедру ортодонтии обратились сестры-близнецы Е. и Д. в возрасте 33 лет с активными жалобами на эстетику улыбки, неправильную артикуляцию (разговаривают с сомкнутыми зубами), напряжение жевательных мышц, периодическое ощущение кома в горле, сопровождающее эмоциональные нагрузки. Пассивные жалобы сводились к скованности в жевательных мышцах при разговоре, приеме пищи, занятиях вокалом, волнении, периодической «потере голоса», тревожности, беспокойству, нарушению сна и соответственно снижению работоспособности. В анамнезе у обеих пациенток миопия высокой степени, спазм аккомодации, сходящееся косо-



Рис. 1. Пациентка Е.: фронтальный вид



Рис. 2. Латеральный вид справа



Рис. 3. Латеральный вид слева



Рис. 4. Окклюзионный вид верхнего зубного ряда



Рис. 5. Окклюзионный вид нижнего зубного ряда

глазие (нарушение конвергенции) вследствие разных глаз у каждой. Офтальмологическая глазодвигательная патология у пациенток с рождения. Пациентки активно занимаются вокалом. Их педагоги отмечают гипотонию связочного аппарата, во время занятий дыхательные нарушения – чувство нехватки воздуха и перебои дыхания.

Пациентка Е.

При внешнем осмотре выявляется опущение угла рта справа. При взгляде прямо выраженных офтальмологических патологических нарушений не наблюдается. При глазодвигательных пробах определяется сходящееся косоглазие с преобладанием нарушений правого глаза.

При клиническом осмотре со стороны зубочелюстной системы [1] – целостный зубной ряд, смыкание зубных рядов по первому классу Энгля справа и слева, палатино- и лингвоокклюзия, диастема и тремы на верхней челюсти, ротация

зубов 1.1, 2.1, 3.2, 3.1, 4.1, 4.2, повышенная стираемость зубов (рис. 1–5).

Выполнено психометрическое тестирование [2] с использованием анкеты качества жизни, опросника для выявления вегетативных изменений А.М. Вейна, госпитальной шкалы тревоги и депрессии, опросника для выявления признаков кранио-мандибулярной дисфункции [3, 4], шкалы стрессовых событий Холмса – Рея. Результаты психометрического тестирования превысили нормативные показатели по каждому из тестов, соответствующие данной возрастной категории.

Со стороны нервно-мышечной системы при пальпации жевательных и перикраниальных мышц [5] определялись мышечно-тонический синдром с болевым и миофасциальным компонентами, феномен повышенной нервно-мышечной возбудимости – симптом Хвостека 1–2-й степени – без акцента стороны (D = S) [6]. При пальпации мимических мышц (мышц, поднимающих угол рта, верхнюю губу, верхнюю губу и крыло носа, вплетающихся в круговую

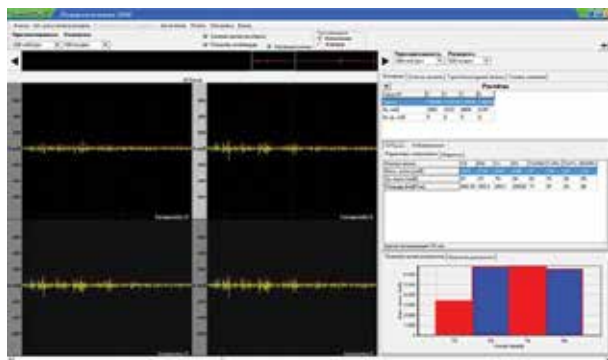


Рис. 6. Поверхностная электромиография, фаза покоя

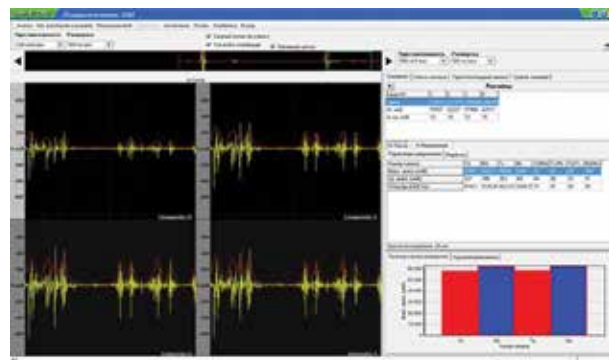


Рис. 7. Покой в каппе

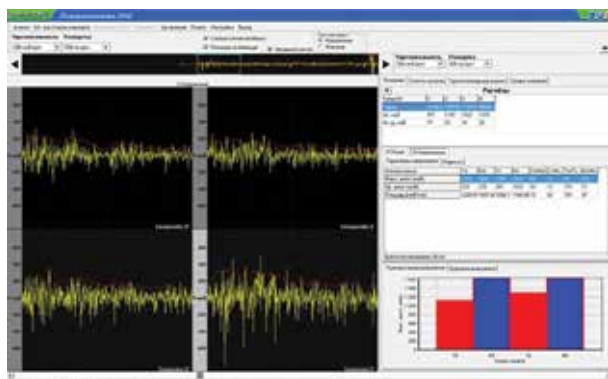


Рис. 8. Напряжение\

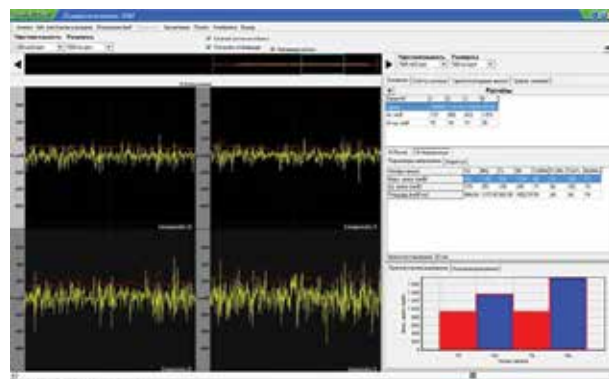


Рис. 9. Напряжение в каппе

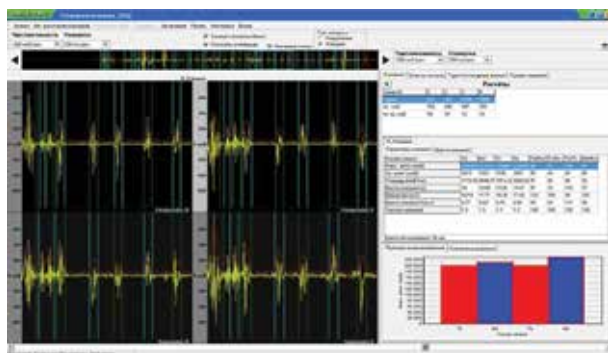


Рис. 10. Жевание

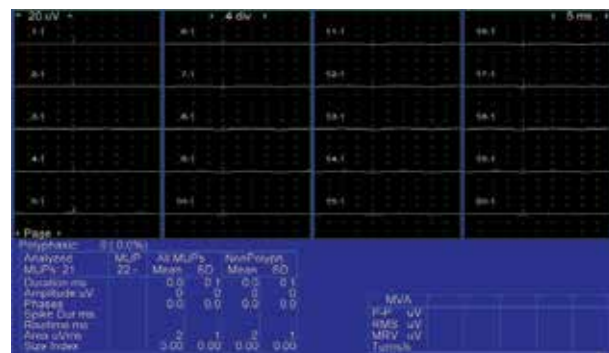


Рис. 11. Игольчатая электромиография

мышцу рта) отмечалась выраженная гипотония [7] (не может «сложить губы трубочкой»).

Анализ крови на определение уровня витамина D – 11 нг/мл (при норме 30–100 нг/мл).

При проведении поверхностной электромиографии с функциональными пробами в покое (рис. 6) и покое в каппе (рис. 7) наблюдалось напряжение жевательных и височных мышц с небольшой асимметрией височных, с менее выраженным напряжением справа. Проба напряжения (рис. 8) показала асимметрию височных мышц. При проведении пробы напряжения в каппе (рис. 9) тонус височных мышц выравнивался, более выраженное напряжение в области жевательной мышцы слева сохранялось. Жевательная проба: преобладание левостороннего жевания, что соответствует анамнестическим данным (рис. 10).

Игольчатая электромиография проводилась в клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. При проведении данного исследования пациент находится в горизонтальном положении. Игольчатый электрод вводится между I и II пальцами руки, и осуществляется фоновая регистрация. Затем выполняется ишемическая проба в сочетании с гипервентиляцией (проба Труссо – Бонсдорфа): на плечо пациента накладывается пневматическая манжетка тонометра и в течение десяти минут в ней поддерживается давление около 150 мм рт. ст. Через девять минут ишемии добавляется гипервентиляция (максимально глубокие вдохи и выдохи с частотой 18–25 в минуту в течение пяти минут).



По данным игольчатой электромиографии (рис. 11), у пациентки Е. определены редкие единичные спонтанные разряды, позволяющие сделать вывод о наличии дисметаболических нарушений. Тетанические разряды ни в фоновой записи, ни в ишемической пробе в сочетании с гипервентиляцией не зарегистрированы. Проба на скрытую тетанию отрицательная.

Ультразвуковая диагностика жевательных мышц проводилась с применением сканера LogicScan 64/128 и программного обеспечения Echo Wave. Исследование включало в себя видеofиксацию жевательных мышц в состоянии покоя и при максимальном сжатии зубных рядов. Обследуемые находились в положении полулежа в кресле. Ультразвуковая диагностика жевательных мышц проводилась симметрично справа и слева. При пальпации жевательных мышц во время сжатия челюстей определялась точка максимального напряжения. На датчик наносили гель-проводник для ультразвуковых исследований и располагали его в области определяемой точки. Далее выполнялись и фиксировались измерения и расчеты толщины жевательных мышц в состояниях покоя и сжатия челюстей [8–13].

Толщину жевательных мышц измеряли, проводя три перпендикуляра от наружной фасции к внутренней, и вычисляли среднее значение.

У пациентки Е. толщина правой жевательной мышцы в состоянии покоя – 10,5 мм (рис. 12), в состоянии изометрического напряжения – 11,3 мм (рис. 13). Разница между этими величинами – 0,8 мм. Толщина левой жевательной мышцы в состоянии покоя – 11,2 мм (рис. 14), в состоянии напряжения – 12,4 мм (рис. 15), разница – 1,2 мм. Можно сделать предварительный вывод, что в состоянии покоя (релаксации) жевательные мышцы с двух сторон находятся в расслабленном состоянии. Слева мышца толще, чем справа. При сжатии зубов (изометрическом напряжении) изменение показателей незначительно увеличивается как справа, так и слева, но толщина мышцы слева увеличивается больше. Асимметрии между сторонами практически нет.

Состояние капиллярного кровотока оценивали методом капилляроскопии [14, 15]. В отличие от других методов капилляроскопия бульбарной конъюнктивы дает представление о морфологии микрососудистой сети всего организма: позволяет оценить наличие отеков по увеличению перикапиллярного пространства, диаметр капилляров, форму и длину капиллярных петель, их количество и расположение, характер и скорость кровотока в артериальном, переходном, венозном отделах капилляров, наличие и длительность стаза, а также определить различные расчетные показатели [16]. За счет непосредственной визуализации капиллярной сети с возможностью количественной оценки ее параметров при ряде заболеваний метод цифровой бульбарной капилляроскопии позволяет выявить признаки расстройств кровообращения значительно раньше, чем они проявятся клинически. Данная

методика отражает системные нарушения капиллярного русла и может быть использована для диагностики патологических процессов.

Капилляроскопия была проведена в Центре терапевтической офтальмологии на капилляроскопе «ОКО».

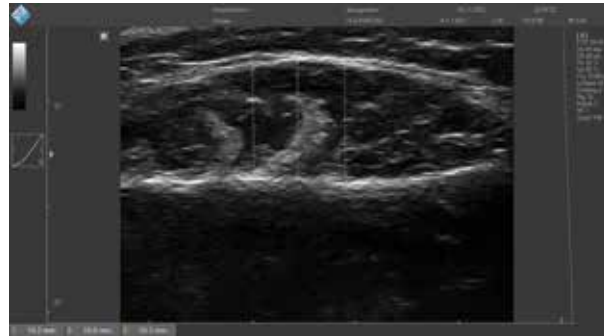


Рис. 12. Жевательная мышца в покое справа

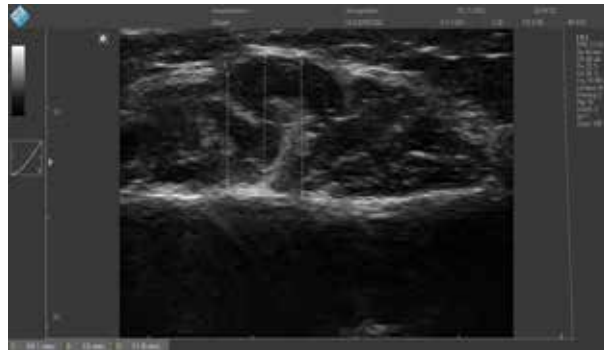


Рис. 13. Жевательная мышца в напряжении справа



Рис. 14. Жевательная мышца в покое слева



Рис. 15. Жевательная мышца в напряжении слева



Рис. 16. Пациентка Д.: фронтальный вид



Рис. 17. Латеральный вид справа



Рис. 18. Латеральный вид слева



Рис. 19. Окклюзионный вид верхнего зубного ряда



Рис. 20. Окклюзионный вид нижнего зубного ряда

Выявлено нарушение микроциркуляции на лимбе с уменьшением плотности капиллярной сети, неравномерными участками наполнения капилляров по лимбу, артериоло-венулярными шунтами (синдром обкрадывания), наличием сладжей эритроцитов в просвете капилляров, снижением скорости кровотока, локальным штопорообразным изменением мелких сосудов.

При проведении капилляроскопии после приема 300 мл воды зафиксировано увеличение скорости кровотока по артериолам и венулам без изменений в капиллярной сети.

При лечении дисметаболических нарушений используются следующие группы препаратов: ноотропы, витамины, нейропротекторы и препараты, улучшающие микроциркуляцию. Пациентке Е. назначили:

- пирацетам 200 мг – по одной таблетке три раза в день (последний прием в 18.00);
- Нейробион – по одной таблетке два раза в день;
- Аквадетрим 500 МЕ – по десять капель ежедневно с последующим титрованием дозы;
- Церебролизин 5 мл – одна инъекция в день утром;

- Актовегин 200 мг – по одной таблетке три раза в день;
- Адаптол 500 мг – по одной таблетке два раза в день.

Назначено курсовое лечение в течение года. Рекомендовано динамическое наблюдение.

Пациентка Д.

При внешнем осмотре отмечалось опущение угла рта справа. При взгляде прямо – офтальмологические патологические нарушения. При глазодвигательных пробах определено расходящееся косоглазие с преобладанием нарушений правого глаза. При клиническом осмотре со стороны зубочелюстной системы – целостный зубной ряд, трансверсальная резцовая окклюзия, аномалия положения зубов, протрузия резцов верхней челюсти, смыкание зубов по третьему классу Энгля справа и слева, диастема и множественные тремы на верхней челюсти, скученность фронтальной группы зубов на нижней челюсти (рис. 16–20).



Результаты психометрического тестирования превысили нормативные показатели, соответствующие данной возрастной категории.

Со стороны нервно-мышечной системы при пальпации жевательных и перикраниальных мышц зафиксирован гипертонус собственно жевательных и височных мышц с акцентом правой стороны, где выявлялись миофасциальные компоненты. При определении феномена повышенной нервно-мышечной возбудимости – симптом Хвостека 2–3-й степени – с более выраженным вовлечением мышц с правой стороны (D > S). При пальпации мимических мышц (мышц, поднимающих угол рта, верхнюю губу, верхнюю губу и крыло носа, вплетающихся в круговую мышцу рта) наблюдалась выраженная гипотония.

Анализ крови на определение уровня витамина D – 17 нг/мл при норме 30–100 нг/мл.

При выполнении поверхностной электромиографии с функциональными пробами в покое (рис. 21) и в покое в капле (рис. 22) отмечалось напряжение височной мышцы справа. При проведении пробы напряжения (рис. 23) тонус височных мышц выравнивался, регистрировалось напряжение жевательной мышцы справа. При проведении пробы напряжения в капле (рис. 24) гипертонус жевательной мышцы справа сохранялся, проявлялся гипертонус височной мышцы справа. Жевательная проба (рис. 25) показала выраженное напряжение височной мышцы справа.

По данным игольчатой электромиографии, при проведении пробы Труссо – Бонсдорфа в сочета-

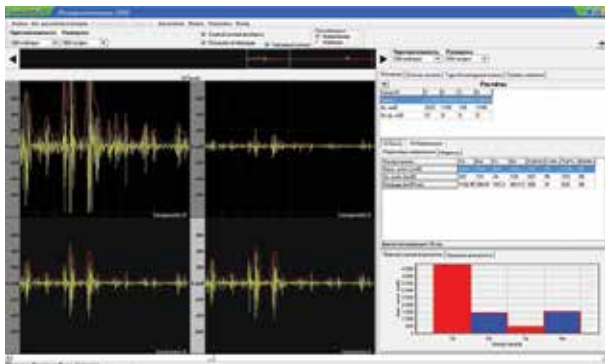


Рис. 21. Поверхностная электромиография, фаза покоя

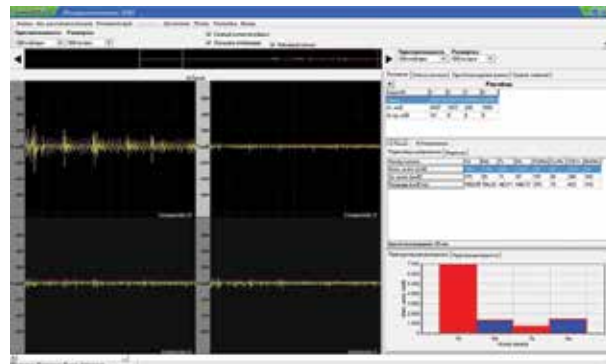


Рис. 22. Покой в капле

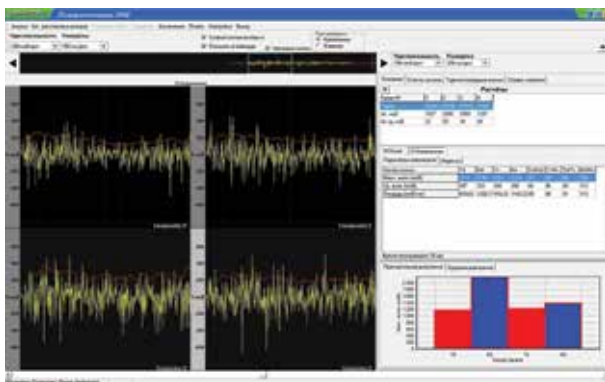


Рис. 23. Напряжение

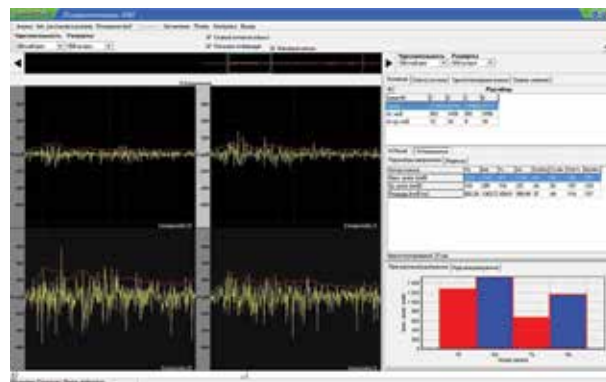


Рис. 24. Напряжение в капле

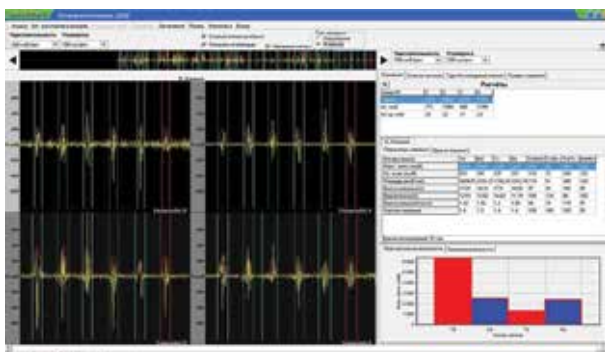


Рис. 25. Жевание

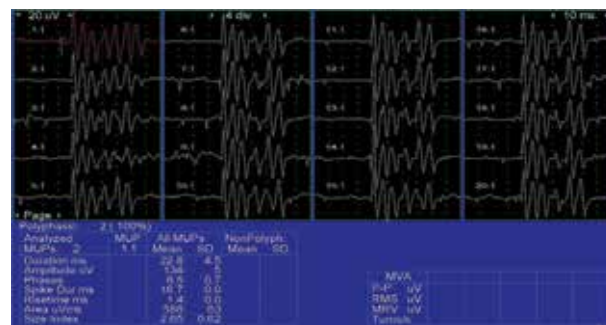


Рис. 26. Игольчатая электромиография, спонтанное усиление полифазов



нии с гипервентиляцией клинически получена «рука акушера», отмечались высокоамплитудные асцелляции, характерные для тетании. Тетанические разряды низкой амплитуды появились на третьей минуте гипервентиляции с последу-

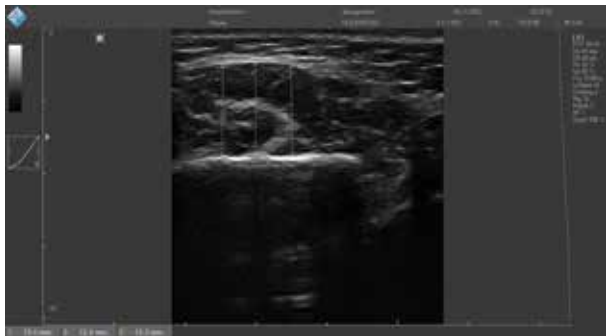


Рис. 27. Жевательная мышца в покое справа



Рис. 28. Жевательная мышца в напряжении справа



Рис. 29. Жевательная мышца в покое слева



Рис. 30. Жевательная мышца в напряжении слева

ющим повышением амплитуды и продолжались около 4,5 минуты. Проба на скрытую тетанию положительная (рис. 26).

Результаты ультразвукового исследования: толщина правой жевательной мышцы в состоянии покоя – 12,3 мм (рис. 27), в состоянии напряжения – 13,2 мм (рис. 28), разница между измерениями – 0,9 мм. Толщина левой жевательной мышцы в состоянии покоя – 11,3 мм (рис. 29), в состоянии напряжения – 12,9 мм (рис. 30), разница – 1,6 мм. Можно сделать предварительный вывод, что у пациентки Д. в состоянии покоя (релаксации) жевательные мышцы с двух сторон находятся в состоянии некоего напряжения. Мышца справа толще, чем слева. При сжатии зубов (изометрическом напряжении) увеличивалась толщина мышц справа и слева, но толщина мышцы слева больше. Разница между сторонами имела незначительную асимметрию, мышцы слева характеризовались большей сократительной способностью, что может свидетельствовать о преимущественно левосторонней жевательной нагрузке.

Данные капилляроскопии: нарушение микроциркуляции на лимбе с уменьшением плотности капиллярной сети, неравномерными участками наполнения капилляров по лимбу, артериоло-венулярными шунтами (синдром обкрадывания), наличием сладжей эритроцитов в просвете капилляров, снижением скорости кровотока, локальным штопорообразным изменением мелких сосудов.

При проведении капилляроскопии после приема 300 мл воды зафиксировано увеличение скорости кровотока по артериолам и венулам без изменений в капиллярной сети, что указывает на наличие венозного оттока без восстановления при нагрузочной пробе.

Пациентке Д. назначили лечение:

- Аквадетрим 500 МЕ – по 15 капель ежедневно с последующим титрованием дозы;
- Магнерот 500 мг – по одной таблетке два раза в день;
- кальция глюконат 500 мг – по одной таблетке три раза в день перед едой;
- Цинкит – по одной шипучей таблетке один раз в день;
- Рутин 500 мг – по одной капсуле два раза в день;
- Тенотен для взрослых – по одной таблетке два раза в день сублингвально.

Назначено курсовое лечение в течение года. Рекомендовано динамическое наблюдение.

Заключение

Несмотря на кажущееся сходство жалоб, внешнюю и конституциональную идентичность, имели место клинически определяемые нюансы, побудившие нас провести дополнительные методы обследования и уточнить патогенетические механизмы клинических проявлений.



При сравнении клинических проявлений симптома Хвостека следует отметить большую выраженность нервно-мышечной возбудимости у пациентки Д. с преобладанием данного симптома с правой стороны, что подтверждено результатами игольчатой электронейромиографии, при выполнении которой зарегистрирована «рука акушера», положительной пробой на скрытую тетанию. У пациентки Е. симптом Хвостека без акцента стороны, проба на тетанию отрицательная. При сравнении данных игольчатой электронейромиографии пациенток Е. и Д. выявлены различные патологические процессы в нервно-мышечной ткани, что говорит о разном генезе имеющих нарушений.

При сравнении результатов психометрического тестирования не выявлено значимых расхождений. Но следует отметить, что все полученные параметры превышали показатели данной возрастной нормативной группы. Определялись пограничные значения уровней тревоги и депрессии, разбалансировка по вегетативным параметрам, значительно выходящая за рамки референсных значений, что свидетельствует о наличии вегетативной дисфункции в рамках дизрегуляции неспецифических систем мозга (лимбико-ретикулярный комплекс). Это отражает эмоциональную нестабильность с тревожными и субдепрессивными проявлениями в структуре личности.

Анализ данных поверхностной электромиографии показал диффузное напряжение жевательных мышц без существенного акцента у пациентки Е., но при проведении проб с каппой акцент левой стороны, особенно при выполнении жевательной пробы. В то же время у пациентки Д. отмечалась в покое и сохранялась при проведении различных проб асимметрия мышц с большей выраженностью напряжения справа.

При визуализации ультразвуковых показателей установлено, что толщина жевательных мышц весьма вариабельна и определяется антропометрическими и функциональными особенностями челюстно-лицевой области. Эхографическое исследование жевательных мышц, проведенное в фазе покоя и изометрического напряжения при сжатии зубов, дает возможность визуально оценить ее сократительную способность. При сравнении данных ультразвуковой диагностики у пациентки Е. отмечались меньшие показатели объема мышц как в покое, так и при максимальной сжатии зубов, что может соответствовать нормо- или гипотонии жевательных мышц и не противоречит наличию дисметаболических нарушений в них. У пациентки Д. зарегистрировано повышение тонуса жевательных мышц в фазе покоя, что подтверждает тетанический генез мышечной патологии, а также более значительные изменения толщины мышц при сжатии зубных рядов по сравнению с пациенткой Е.

Патологические нарушения у пациенток, являющихся сестрами-близнецами, имеют разные патофизиологические механизмы, несмотря на схожесть клинических жалоб и их проявлений. У пациентки Е. первичны дисметаболические нарушения, у пациентки Д. – тетанические в рамках феномена повышенной нервно-мышечной возбудимости. Полученные данные психометрического тестирования, превышающие нормативные показатели, свидетельствуют о наличии психовегетативного синдрома, являющегося фоном для формирования различных периферических мышечных паттернов

Наличие асимметрии толщины жевательных мышц у пациенток объясняется привычным односторонним жеванием (что соответствует анамнестическим данным), связанным с нарушениями их стоматологического статуса.

При сопоставлении показателей бульбарной капилляроскопии в фоне и при нагрузочной пробе с референсными значениями (соответствующими возрасту и полу) у пациентки Е. отмечалось увеличение диаметра артериоло-веноулярного комплекса, что свидетельствует о дисметаболических нарушениях на тканевом уровне. У пациентки Д. данные показатели как в фоне, так и при нагрузочной пробе не изменялись, что подтверждает ведущую роль в нейромышечной дизрегуляции без вовлечения метаболизма, связанного с микроциркуляторными нарушениями.

При сопоставлении всех изложенных выше изменений у пациенток Е. и Д., являющихся сестрами-близнецами, можно сделать вывод, что патологические нарушения имеют разные патофизиологические механизмы, несмотря на схожесть клинических жалоб и их проявлений. У пациентки Е. первичными считаются дисметаболические нарушения, а у пациентки Д. – тетанические в рамках феномена повышенной нервно-мышечной возбудимости, что подтверждается разными уровнями витамина D в гуморальной среде, разной степенью выраженности симптома Хвостека, разными акцентами напряжения в мышцах при поверхностной электромиографии (в фоне и при нагрузочных и корректирующих функциональных пробах), игольчатой электронейромиографии, ультразвуковой диагностики жевательных мышц, бульбарной капилляроскопии. Полученные данные психометрического тестирования, превышающие нормативные по-



казатели, свидетельствуют о наличии психовегетативного синдрома, являющегося фоном для формирования различных периферических мышечных паттернов.

Итак, полученные результаты позволяют индивидуализировать лечение данных пациенток.

Следует учитывать пассивные жалобы пациентов, поскольку они позволяют расширить диагностический поиск с привлечением дополнительных методов исследования, что подтверждает постулат профессора Я. Мудрова «Лечить надо больного, а не болезнь». *

Литература

1. Фокина Н.М., Ильгияева И.И., Польша Л.В. Представленность аномалий зубочелюстной системы в Международной классификации орофациальных болей 2020 г. Сборник научных трудов 44-й итоговой научной конференции общества молодых ученых МГМСУ им. А.И. Евдокимова. М., 2022; 33–34.
2. Ильгияева И.И., Фокина Н.М., Польша Л.В., Душенкова М.П. Эмоциональные и вегетативные нарушения у пациентов с сагитальными аномалиями окклюзии. Ортодонтия. 2022; 4 (100): 30–33.
3. Фокина Н.М., Дудник Е.Н. Междисциплинарные аспекты лицевой боли. Уральский медицинский журнал. 2015; 2 (125): 24–28.
4. Фокина Н.М., Шавловская О.А. Болевой синдром в области лица: возможности терапии. Современная медицина. 2019; 2 (14): 7–11.
5. Begum M., Challa P., Karra A., et al. Correlation of masseter muscle thickness and intermolar width – an ultrasonography study. J. Int. Oral Health. 2013; 5 (2): 28–34.
6. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. Руководство для врачей. М.: МЕД-пресс информ, 2013.
7. Мосолов Н.Н., Колесников Л.Л., Цыбульский А.Г. Индивидуальные различия в источниках иннервации жевательной мышцы человека и топография ее нервных ворот. Проблемы нейростоматологии и стоматологии. 1998; 3: 6–8.
8. Дворяковский И.В. Ультразвуковая анатомия здорового ребенка. М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2009. 1-е изд.
9. Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. М.: Видар-М, 2011.
10. Надточий А.Г. Ультразвуковое исследование челюстно-лицевой области. SonoAce Ultrasound. 2010; 21: 79–88.
11. Пыков М.И., Ватолин К.В., Быкова Ю.К., Милованова О.А. Детская ультразвуковая диагностика: Учебник. Т. 3. Неврология. Сосуды головы и шеи. М.: Видар-М, 2015.
12. Текучева С.В., Ермолев С.Н., Зайлер А.С. и др. Ультразвуковая оценка жевательных мышц при различных типах роста лицевого черепа. Стоматология. 2021; 100 (3): 72–81.
13. Bayrakdar I.S., Caglayan F. The Intraoral ultrasonography in dentistry. Niger J. Clin. Pract. 2018; 21 (2): 125–133.
14. Аржиматова Г.Ш., Хейло Т.С., Новова Н.Л., Сучкова О.В. Бульбарная капилляроскопия и плетизмография в оценке микроциркуляции крови и свойств эндотелия при сахарном диабете 1-го типа. Вестник офтальмологии. 2019; 135 (2): 55–61.
15. Гурфинкель Ю.И., Атьков О.Ю., Сасонко М.Л. Новый подход к интегральной оценке состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2014; 1 (105): 101–106.
16. Крутиков Е.С., Житова В.А., Крутикова М.С. Изменение показателей капилляроскопии у больных сахарным диабетом 1-го типа при развитии хронических осложнений. Международный эндокринологический журнал. 2014; 2 (58): 40–43.

Multidisciplinary Approach to the Diagnosis and Treatment of Patients with Anomalies of the Dental System

N.M. Fokina, PhD^{1,2}, I.I. Ilgiyeva¹, M.P. Dushenkova, PhD¹, S.A. Nelipa¹

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² Medical University 'Reaviz'

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

A multidisciplinary approach is relevant in the diagnosis and further treatment of patients whose clinical picture consists of pathologies of several disciplines. Using the example of twin patients with anomalies of the dentoalveolar system, clinical features were identified and proved using functional examination methods, such as superficial and needle electroneuromyography to confirm the presence or absence of clinically detectable increased neuromuscular excitability, ultrasound diagnostics of the muscles of the maxillofacial region and capillaroscopy, psychometric testing.

Key words: functional diagnostics in dentistry, superficial and needle electromyography, capillaroscopy, ultrasound diagnostics of masticatory muscles

30 МАЯ – 1 ИЮНЯ
2023 ГОДА

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



XV ЮБИЛЕЙНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА 2023

БЕСПЛАТНОЕ УЧАСТИЕ. ТРЕБУЕТСЯ ТОЛЬКО РЕГИСТРАЦИЯ!

В РАМКАХ ФОРУМА

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

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

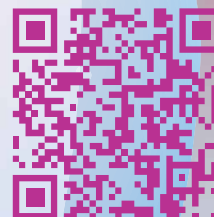
XVI Научно-практическая конференция интервенционных
онкорадиологов

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

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

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

Регистрация
и подробная информация
на сайте mediexpo.ru



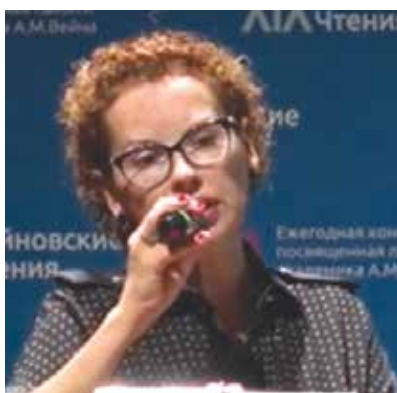
Конгресс-оператор
ООО «МЕДИ Экспо»



Неврология диабета. Новости, которыми хочется поделиться

В декабрьском номере журнала *British Medical Journal Open Diabetes Research & Care* за 2022 г. были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования в параллельных группах ЦИЛИНДР (CYLINDER) по изучению эффективности препарата Цитофлавин у пациентов с диабетической полиневропатией. Препарат доказал свою эффективность по сравнению с плацебо.

В скором времени ожидается регистрация нового показания. В рамках XIX Междисциплинарной конференции «Вейновские чтения» (9 февраля 2023 г.) состоялся симпозиум по актуальным вопросам диагностики и лечения неврологических осложнений сахарного диабета. Ведущие российские эксперты обсудили современные подходы к ведению пациентов с нарушением толерантности к глюкозе или предиабетом и сахарным диабетом.



Профессор, д.м.н.
Е.В. Екушева

Симпозиум открыла д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, ведущий консультант Клиники головной боли и вегетативных расстройств им. А.М. Вейна и Гута-клиники Евгения Викторовна ЕКУШЕВА сообщением о поражении периферической нервной системы при предиабете и сахарном диабете (СД). Она отметила, что распространенность данных патологических состояний в мире достигла масштабов эпидемии и из года в год продолжает неуклонно расти. При этом СД зна-

Поражение периферической нервной системы при предиабете и сахарном диабете

чительно влияет на продолжительность и качество жизни пациентов. По данным систематического обзора и метаанализа 57 109 исследований, наличие осложнений, в частности поражения периферической нервной системы (ПНС), является одним из важных факторов, существенно влияющих на снижение качества жизни пациентов с СД¹.

Диабетическая невропатия представляет собой комплекс полиморфных клинических и субклинических синдромов, характеризующихся очаговым или диффузным поражением волокон периферической и/или автономной нервной системы в результате метаболических, сосудистых и других нарушений, сопутствующих СД, и имеет характерные проявления и течение. Диабетическая невропатия наряду с нефропатией и ретинопатией считается одним из наиболее значимых осложнений СД, которое может длительное время протекать без клинических проявлений. В зависимости от используемых критериев диагностики и методологии обследо-

вания диабетическая невропатия выявляется почти в 90% случаев². Следует отметить, что на момент установления диагноза у четверти пациентов с СД уже наблюдаются клинические проявления поражения нервной системы, и нередко именно диабетическая невропатия развивается за несколько лет до клинической манифестации основного заболевания.

Выделяют разные клинические варианты диабетической невропатии: генерализованные, автономные или вегетативные формы и атипичные формы (мононевропатии, радикуло- или полирадикулопатии). Последние нередко протекают бессимптомно или сочетаются с другими вариантами невропатии, что затрудняет их своевременную диагностику. Наиболее часто встречается дистальная симметричная полиневропатия, которая подразделяется на клинические варианты: с преимущественным поражением толстых волокон, тонких волокон или смешанным вовлечением толстых и тонких волокон.

¹ Jing X., Chen J., Dong Y., et al. Related factors of quality of life of type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual. Life Outcomes*. 2018; 16 (1): 189.

² Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L., et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40 (1): 136–154.

XIX Междисциплинарная конференция с международным участием
«Вейновские чтения»

Среди факторов риска ее развития у пациентов с СД выделяют:

- хроническую гипергликемию;
- длительность заболевания;
- возраст, степень тяжести заболевания;
- артериальную гипертензию;
- гипoinsулинемию;
- дислипидемию, генетические особенности метаболизма;
- курение, чрезмерное употребление алкоголя.

В клинической практике в подавляющем большинстве случаев наблюдается *дистальная сенсомоторная диабетическая полиневропатия* (ДПН), поэтому для ее своевременного выявления у пациентов с СД необходимо на каждом приеме проводить диагностический скрининг, включающий анализ жалоб (в том числе характерных проявлений и дискомфорта в конечностях), сбор анамнеза, полноценный неврологический осмотр с исследованием болевой, температурной и вибрационной чувствительности и осмотр стоп. При обследовании пациентов следует обращать внимание на такие жалобы, как онемение, ощущение «хождения по вате»/«надетого носка» в ногах, шаткость походки, нарушение равновесия, судороги в мышцах голени, стоп, синдром беспокойных ног. Это обусловлено тем, что поражение периферической нервной системы при СД не всегда дебютирует болевым синдромом.

По данным исследований, бессимптомная форма дистальной симметричной ДПН при СД выявляется в 50% случаев, причем у 50–75% пациентов наблюдаются нетравматические ампутации. Поэтому крайне важно своевременно диагностировать и начать лечение как общего заболевания, так и невропатии, что позволит уменьшить риск тяжелых и необратимых осложнений у пациентов с СД^{3, 4}.

Вегетативная (автономная) невропатия обусловлена поражением центрального и/или периферического отделов вегетативной нервной системы, и ее наличие во многом определяет течение СД и ассоциируется с низким уровнем качества жизни, выраженной дезадаптацией, высокими показателями смертности больных. Этот вариант диабетической невропатии может протекать субклинически или проявляться широким спектром полиморфных признаков с изолированным нарушением функции отдельных органов и систем, а также в различных сочетаниях. При этом недостаточно контролировать уровень глюкозы и регулярно принимать сахароснижающую терапию или обезболивающие препараты с доказанной эффективностью при ее болевой форме. Такие пациенты требуют комплексного лечения, направленного на патогенетические механизмы развития и дальнейшего прогрессирования поражения ПНС.

При поражении ПНС у пациентов с СД может развиваться сенсорная болевая форма невропатии, характеризующаяся жгучей болью, парестезией, дизестезией, онемением и гипестезией, что сопровождается нарушением сна, депрессивными расстройствами, дезадаптацией и выраженным снижением качества жизни.

У пациента с болевой формой ДПН не всегда удается определить поражение ПНС с помощью электронной миографии (ЭНМГ) или при исследовании вибрационной чувствительности, поскольку в патологический процесс могут вовлекаться преимущественно маломиелинизированные или немиелинизированные волокна, являющиеся источником боли и/или неприятных ощущений. В частности, при острой сенсорной невропатии показатели вибрационной чувст-

вительности могут быть неизменными, тогда как при хронической форме ДПН – сниженными. При проведении дифференциального диагноза болевого синдрома или дискомфорта в нижних конечностях необходимо знать характерные особенности невропатической боли при поражении ПНС. Так, пациенты с диабетической невропатией предъявляют жалобы на жгучую, острую, стреляющую боль в стопах, реже – в голених или бедрах, которая усиливается по ночам и уменьшается при движении. Таким образом, диагноз диабетической невропатии устанавливается на основании предъявляемых жалоб, данных анамнеза, клинического обследования и результатов инструментальных методов исследования (ЭНМГ, количественного сенсорного тестирования и др.). Эффективным методом диагностики поражения тонких волокон при СД считается также конфокальная микроскопия роговицы. Для определения риска развития диабетической стопы применяют простой тест легкого касания (*англ.* Ipswich test), который включает в себя легкое прикосновение указательным пальцем к кончикам первого, третьего и пятого пальцев ног и тыльной стороне большого пальца стопы в течение одной-двух секунд. Отсутствие чувствительности более чем в двух прикосновениях свидетельствует о риске развития диабетической стопы.

Сегодня все больше внимания уделяется ранней диагностике нарушений углеводного обмена или нарушения толерантности к глюкозе, для обозначения которого также используется термин «предиабет», который занимает промежуточное место по показателям гликемии между нормальными показателями и таковыми при СД 2-го типа. Это патологическое состояние характеризуется

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

⁴ Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016; 19 (2): 104–112.



нарушением гликемии натощак и/или нарушением толерантности к глюкозе. Пациенты с предиабетом имеют повышенный риск развития в будущем СД 2-го типа, в частности, каждый год у 11% лиц с предиабетом регистрируется это заболевание.

Пациенты с предиабетом, ожирением и метаболическим синдромом также относятся к группе повышенного риска развития полиневропатии. По данным системного анализа 29 исследований с участием 9351 пациента, распространенность поражения ПНС у больных с предиабетом имеет широкий диапазон в зависимости от используемых методов диагностики. Преимущественно выявляются поражения периферических нервов малого диаметра: при использовании метода мультимодального количественного сенсорного тестирования – в 71% случаев, ЭНМГ – в 66%, подошвенной термографии – 77% случаев⁵. Безусловно, регулярный контроль гликемического статуса необходим пациентам с предиабетом и СД 2-го типа, поскольку позволяет предотвратить дальнейшее прогрессирование патологического процесса. Однако только коррекция уровня гликемии недостаточно для восстановления пораженного периферического волокна и требует назначения специфической, патогенетически обоснованной терапии, направленной на восстановление их функциональной состоятельности.

Одним из эффективных лекарственных средств, используемых в клинической практике для лечения заболеваний различного генеза, является отечественный

препарат Цитофлавин®, в состав которого входят два субстрата энергообмена клетки (янтарная кислота и инозин) и два предшественника коферментов дегидрогеназ НАД+ и ФАД+ (рибофлавин и никотинамид). Цитофлавин® оказывает мультимодальное и плеiotропное действие. Вещества в составе препарата Цитофлавин® обладают доказанным взаимопотенцирующим влиянием, причем каждый играет определенную роль в коррекции метаболических нарушений при диабетической невропатии. Так, янтарная кислота снижает концентрацию лактата, влияет на фосфорилирование белков и компоненты окислительного стресса, улучшает тканевое дыхание, активируя резервный путь окисления и увеличивая таким образом продукцию энергии в клетке. Никотинамид участвует в процессах тканевого дыхания, жирового и углеводного обменов, влияет на окислительно-восстановительные процессы и энергетический обмен, оказывает противовоспалительный эффект, уменьшая выработку интерлейкинов 2, 5, 6, фактора некроза опухоли альфа⁶. Рибофлавин влияет на баланс флавиновых ферментов митохондрий, поддержание окислительно-восстановительных реакций и системы глутатиона, оказывая тем самым антиоксидантное и антигипоксикантное действие. В свою очередь инозин активизирует процессы анаэробного гликолиза, стимулирует синтез ключевых ферментов-нуклеотидов, подавляет продукцию воспалительных цитокинов и последующих сигнальных реакций, оказывая противовоспалитель-

ное и иммуномодулирующее действие⁷.

В недавно проведенном зарубежном исследовании убедительно продемонстрировано мультимодальное влияние инозина, оказывающего противовоспалительный, противомикробный и нейропротективный эффекты и способного воздействовать на процессы апоптоза⁸. Согласно полученным данным, Цитофлавин® активно воздействует на разнообразные патологические процессы и считается патогенетически обоснованным и эффективным лекарственным средством у пациентов с СД. Профессор Е.В. Екушева подчеркнула, что основной задачей при лечении пациентов с поражением ПНС вследствие СД является не только уменьшение выраженности болевого синдрома, но и улучшение качества их жизни. Она представила результаты отечественного многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования 216 пациентов в возрасте 45–74 лет с подтвержденным диагнозом СД 2-го типа длительностью один год и более, проведенного в десяти российских центрах. Все пациенты принимали сахароснижающую терапию, имели дистальную сенсомоторную ДПН и были рандомизированы на группу больных, принимавших Цитофлавин® (внутривенно в течение десяти дней с последующим пероральным приемом в течение 75 дней), и группу плацебо⁹. В группе пациентов, принимавших Цитофлавин®, отмечалось статистически значимое по сравнению с группой плацебо

⁵ Kirthi V., Perumbalath A., Brown E., et al. Prevalence of peripheral neuropathy in pre-diabetes: a systematic review. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2021; 9 (1): e002040.

⁶ Jung K.I., Han J.S., Park C.K. Neuroprotective nicotinamide (vitamin B₃) on neurodegeneration in diabetic rat retinas. *Nutrients.* 2022; 14 (6): 1162.

⁷ Haskó G., Kuhel D.G., Németh Z.H., et al. Inosine inhibits inflammatory cytokine production by a posttranscriptional mechanism and protects against endotoxin-induced shock. *J. Immunol.* 2000; 164 (2): 1013–1019.

⁸ Kim I.S., Jo E.K. Inosine: bioactive metabolite with multimodal actions in human diseases. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 1043970.

⁹ Kharitonova T., Shvarts Y.G., Verbovoy A.F., et al. Efficacy and safety of the combined metabolic medication, containing inosine, nicotinamide, riboflavin and succinic acid, for the treatment of diabetic neuropathy: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group clinical trial (CYLINDER). *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2022; 10 (3): e002785.



XIX Междисциплинарная конференция с международным участием
«Вейновские чтения»

уменьшение выраженности проявлений симптомов дистальной сенсомоторной ДПН (парестезии, жжения, стреляющей боли и онемения). Важно отметить, что достоверное клиническое улучшение (снижение выраженности парестезий и онемения) наблюдалось уже по окончании инфузионной терапии через десять дней и сохранялось на протяжении 12 недель перорального приема препарата Цитофлавин®.

После окончания курса терапии у исследуемых пациентов отмечалось достоверное уменьшение проявлений невропатического болевого синдрома.

По мнению профессора Е.В. Екушевой, на основании полученных данных Цитофлавин® можно рекомендовать к широкому использованию у пациентов с диабетической невропатией, проводя регулярные курсы терапии этим лекарственным средством как минимум два раза в год,

поскольку применение препарата Цитофлавин® не просто влияет на качество жизни больных с СД, но и способствует восстановлению функциональной активности периферических нервных волокон. Проведение дальнейших исследований эффективности препарата Цитофлавин® у пациентов с предиабетом или нарушением толерантности к глюкозе является актуальным и перспективным направлением клинической медицины.

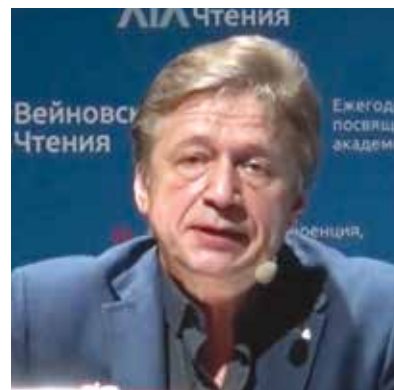
Поражение центральной нервной системы при сахарном диабете

В начале своего выступления д.м.н., профессор, президент региональной общественной организации «Северо-Западное общество по изучению боли», профессор кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Дмитрий Анатольевич ИСКРА отметил, что СД – многокомпонентное заболевание, которое включает группу хронических патологий и требует применения комплексных методов лечения. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением различных органов, развитием осложнений, в частности диабетической ретинопатии, ДПН, сердечно-сосудистой патологии. При этом ряд вопросов, связанных с этиологией осложнений СД, остаются без ответов. Прежде всего до конца не выяснено, почему у одних пациентов с СД развиваются неврологические осложнения или болевой синдром, а у других нет. Чем вызвано появление болевых феноменов при ДПН? Почему при предиабете болевой синдром встречается гораздо чаще, чем при манифестной форме заболевания?

Сегодня в мире продолжают исследования в этой области, разрабатываются новые препараты для комплексного лечения СД и его осложнений.

В настоящее время доказано, что СД является фактором риска развития сосудистой патологии. Патологические реакции, связанные с гипергликемией, гиперлипидемией, гипоксемией, повышением вязкости крови, при СД 2-го типа приводят к поражению крупных и мелких сосудов. Активация выработки провоспалительных цитокинов, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, активация макрофагов и локализация липидов ассоциируются с повреждением нейронов и трансформацией клеток головного мозга. Особенностью атеросклеротического поражения малых сосудов головного мозга при СД 2-го типа является доминирование воспалительных реакций¹⁰.

У пациентов с СД 2-го типа не только развивается системное воспаление, но и происходят структурные изменения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Роль ГЭБ в патогенезе связанных с СД 2-го типа осложнений в центральной нервной системе изучена в ряде иссле-



Профессор, д.м.н.
Д.А. Искра

дований. Показано, что на фоне хронической гипергликемии изменяется плотность капилляров, утолщается базальная мембрана, нарушается целостность ГЭБ, происходит дегенерация перицитов¹¹. Как следствие – ишемическое повреждение головного мозга¹². Накопленные данные свидетельствуют о том, что при СД может развиваться широкий спектр патологических изменений мозга: ишемические цереброваскулярные заболевания, инфаркт мозга, преходящие нарушения мозгового кровообращения, а также сосудистые когнитивные расстройства, геморрагические цереброваскулярные заболевания¹⁰. Хроническая гипергликемия и диабетические сосудистые осложнения служат ведущими патогенети-

¹⁰ Zhou H., Zhang X., Lu J. Progress on diabetic cerebrovascular diseases. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2014; 14 (4): 185–190.

¹¹ Bogush M., Heldt N.A., Persidsky Y. Blood brain barrier injury in diabetes: unrecognized effects on brain and cognition. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2017; 12 (4): 593–601.

¹² Shukla V., Shakya A.K., Perez-Pinzon M.A., Dave K.R. Cerebral ischemic damage in diabetes: an inflammatory perspective. *J. Neuroinflammation.* 2017; 14 (1): 21.



ческими причинами когнитивных нарушений при СД. Показано, что снижение регионального мозгового кровотока обусловлено ухудшением когнитивных функций у пациентов с СД 2-го типа¹³.

В настоящее время в ряде исследований изучается связь СД 2-го типа с нейродегенеративным процессом, в частности болезнью Альцгеймера. К когнитивному дефициту приводит нейродегенеративная патология, которая развивается на фоне хронической гипергликемии под воздействием таких факторов, как окислительный стресс, конечные продукты гликирования, воспаление, дисфункция аутофагии. Повреждение ГЭБ, центральное воспаление и нейровоспаление на фоне инсулинорезистентности при СД способствуют развитию дегенеративных процессов в головном мозге и являются причиной когнитивной дисфункции у пациентов с болезнью Альцгеймера¹⁴.

Таким образом, существует четкая взаимосвязь между диабетом и структурными поражениями головного мозга. Профессор Д.А. Искра подчеркнул, что когнитивная дисфункция как маркер центрального поражения нервной системы при СД имеет ряд особенностей, которые должны учитывать практикующие врачи. Когнитивная дисфункция в изолированном варианте наблюдается почти у 65% пациентов с СД, причем в большинстве случаев проявляется легкими и умеренно выраженными когнитивными расстройствами¹⁵.

Недостаточное внимание клиницистов к проблеме когнитивного дефицита у пациентов с СД 2-го типа и ДПН приводит к развитию сосудистой деменции и снижению качества жизни больных. Важно, что наличие даже умеренно выраженных когнитивных расстройств у пациента с СД 2-го типа снижает возможность эффективно выполнять рекомендации по лечению. Соответственно в отсутствие эффективной терапии СД 2-го типа наблюдается прямая связь между скоростью прогрессирования когнитивного дефицита и выраженностью метаболических нарушений. Этот факт подтверждают результаты клинических исследований. Так, продолжительность СД 2-го типа более 15 лет на 57–114% увеличивает риск развития когнитивных расстройств. Наличие умеренного когнитивного расстройства коррелирует с дебютом СД до 65 лет, наличием диабетических осложнений и необходимостью использования инсулина¹⁶. СД является независимым фактором риска развития когнитивных расстройств, а сопутствующие сосудистые нарушения их усугубляют. Так, сочетание СД с высоким уровнем артериального давления увеличивает риск сосудистой деменции в шесть раз¹⁷. Кроме того, у пациентов с СД с увеличением длительности заболевания развиваются аффективные нарушения, депрессия, так называемый диабетический дистресс. Эти факторы ухудшают не только качество жизни пациентов с СД, но и прогноз их лечения.

В последние годы получены данные, подтверждающие, что СД – акселератор процесса старения мозга. До 60 лет у больных СД снижается лишь психомоторная активность, а память и способность к обучению остаются сохранными. После 60–65 лет присоединяются мнестические нарушения и ухудшается способность к обучению¹⁸. Нарушения памяти напрямую связаны с СД 2-го типа, а нейродинамическая недостаточность вторична по отношению к цереброваскулярным заболеваниям¹⁹. Когнитивные расстройства при СД похожи на когнитивные расстройства при подкорковой артериосклеротической энцефалопатии, дегенеративных заболеваниях с преимущественным поражением базальных ганглиев и других патологических состояниях с поражением глубоких отделов серого и белого вещества головного мозга²⁰.

Таким образом, у пациентов с СД для профилактики диабетической энцефалопатии необходимо выявлять СД и его осложнения на раннем этапе. Схема лечения определяется степенью когнитивных расстройств и включает в себя препараты нейрометаболического, сосудистого, антиоксидантного действия, а также нейротрансмиттерные лекарственные средства. Необходимо отметить, что регулярная физическая активность у больных СД благотворно влияет на метаболический контроль и приводит к снижению риска когнитивных нарушений и деменции. В отечественном исследовании оценивали эффективность четырехкомпонентного нейропротектора

¹³ Bangen K.J., Werhane M.L., Weigand A.J., et al. Reduced regional cerebral blood flow relates to poorer cognition in older adults with type 2 diabetes. *Front. Aging Neurosci.* 2018; 10: 270.

¹⁴ Pugazhenth S., Qin L., Reddy P.H. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2017; 1863 (5): 1037–1045.

¹⁵ Bruce D.G., Casey G.P., Grange V., et al. Cognitive impairment, physical disability and depressive symptoms in older diabetic patients: the Fremantle cognition in diabetes study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2003; 61 (1): 59–67.

¹⁶ Grodstein F., Chen J., Wilson R.S., Manson J.E. Type 2 diabetes and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Diabetes Care.* 2001; 24 (6): 1060–1065.

¹⁷ Posner H.B., Tang M.X., Luchsinger J., et al. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology.* 2002; 58 (8): 1175–1181.

¹⁸ Ryan C.M., Geckle M.O. Circumscribed cognitive dysfunction in middle-aged adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000; 23 (10): 1486–1493.

¹⁹ Gregg E.W., Engelgau M.M., Narayan V. Complications of diabetes in elderly people. *BMJ.* 2002; 325 (7370): 916–917.

²⁰ Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал.* 2006; 11 (1): 4–12.



XIX Междисциплинарная конференция с международным участием
«Вейновские чтения»

Цитофлавин® при коррекции когнитивных нарушений у больных СД 2-го типа и его влияние на уровень мозгового нейротрофического фактора. Анализ результатов лечения и обследования 60 пациентов с СД 2-го типа продемонстрировал, что применение в схеме комплексной терапии пациентов с СД 2-го типа препарата Цитофлавин® обеспечивает более эффективную коррекцию когнитивных нарушений по сравнению с базисной терапией. Кроме того, оценка уровня мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови показала достоверное повышение показателя в динамике у пациентов, получавших Цитофлавин®²¹. Сегодня эффективности препарата Цитофлавин® в лечении различных неврологических заболеваний посвящено много клинических исследований. Он имеет обширную доказательную базу и широко представлен в Кокрейновской библиотеке, в базах данных PubMed и MEDLINE.

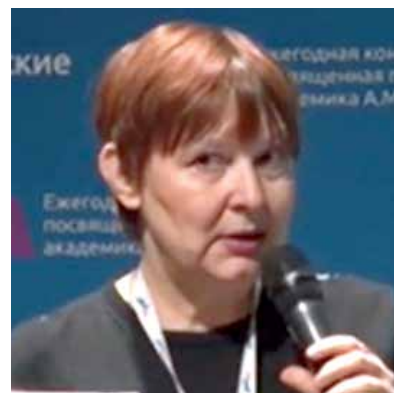
В частности, в нашей стране было проведено многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование клинической эффективности препарата Цитофлавин® у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Исследование показало высокую клиническую эффективность четырехкомпонентного нейропротектора. Цитофлавин® положительно влиял на когнитивно-мнестические функции, концентрацию, внимание, качество кратковременной и долговременной памяти пациентов. На фоне применения препарата Цитофлавин® улучшалось качество жизни больных. Отмечалась хорошая переносимость терапии, частота нежелательных явлений на фоне лечения была минимальной²². В 2021 г. была опубликована метааналитическая оценка клинической эффективности препарата Цитофлавин® у пациентов с хронической ишемией головного мозга. В систематический отчет было

включено 15 рандомизированных контролируемых клинических исследований за 15 лет применения препарата, в которых Цитофлавин® применялся в лекарственной форме таблетки или ступенчатым курсом терапии с продолжительностью не менее 25 дней. Метааналитическая оценка продемонстрировала, что Цитофлавин® устойчиво повышает вероятность наступления позитивного исхода в отношении купирования вестибулярно-атактического и астенического синдромов, жалоб на повышенную утомляемость, головную боль, головокружение, шум в голове, нарушение памяти. Четырехкомпонентный нейропротектор Цитофлавин® обладает высокой клинической эффективностью, оказывает благотворное влияние на качество жизни пациентов, способствует улучшению когнитивных функций и характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью²³.

Новые «маски» сахарного диабета

В продолжение темы д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Марина Викторовна ПУТИЛИНА рассказала об особенностях диагностики предиабета и СД в реальной клинической практике. На современном этапе выявление неврологических заболеваний, ассоциированных с нарушением гликемического статуса, не всегда простая задача – нередко болезнь скрывается под маской других заболеваний. Кроме того, диагностический поиск усложняется из-за

большого числа пациентов с постковидным синдромом, характеризующимся разнообразием симптомов, в том числе головной болью, снижением когнитивных функций. Докладчик представила клинический случай пациентки с СД с нетипичными симптомами. Пациентка А., 22 года, обратилась за медицинской помощью с жалобами на головную боль без четкой локализации, повышенную утомляемость, тошноту, боль в правом подреберье. Со слов пациентки, головная боль продолжается около пяти лет, характер боли разнообразный, чаще сжимающий, обычно в заушной области. Последний год головная боль возникла три раза в неделю. Пациентка принимала Спазмалгон постоянно, сейчас препарат не оказывает должного эффекта. Из анамнеза известно, что с 12 лет пациентка испытывала боль в желудке, отмечалось вздутие кишечника



Профессор, д.м.н.
М.В. Путилина

²¹ Гацких И.В., Веселова О.Ф., Брикман И.Н. и др. Эффективность препарата Цитофлавин® при коррекции когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом 2 типа. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015; 78 (11): 21–25.
²² Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А. и др. Клиническая эффективность Цитофлавина у больных с хронической ишемией головного мозга (многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование). Врач. 2006; 13: 13–23.
²³ Журавлева М.В., Городецкая Г.И., Разникова Т.С. и др. Метааналитическая оценка клинической эффективности комплексного метаболического нейропротектора у больных с хронической ишемией головного мозга. Антибиотики и химиотерапия. 2021; 66 (9-10): 39–53.



ка. В 14 лет проявилась дисменорея, в 16 лет – аменорея. Через год цикл восстановился самостоятельно, но остался нерегулярным. Пациентка указывала на плохое заживление ран, кожный демодекоз. Односторонняя головная боль впервые возникла после стресса. Сначала боль отмечалась один раз в месяц, затем один раз в неделю, сейчас три раза в неделю. Сон облегчения не приносил. Обращалась к неврологу, был уставлен диагноз «головная боль напряжения». Два года назад присоединились боль в шее и суставах. Пациентка принимала нестероидные противовоспалительные препараты, после чего появились боль в желудке, постоянная тошнота. Терапевт назначил домперидон. Пациентка принимала его последние три месяца. Стала раздражительной, постоянно мерзли пальцы рук. Хронические заболевания отрицает. Прабабушка по материнской линии болела СД. В результате осмотра обнаружены гипергидроз, цианоз кончиков пальцев, умеренно выраженное ливедо, мелкие микрокровоизлияния с нарушением целостности микрососудов на пальцах ног. Наблюдаются признаки дисплазии – сглаженность поясничного лордоза, асимметрия лопаток. При оценке неврологического статуса установлены только умеренный дефанс лестничных мышц, незначительно выраженная пастозность лица, век. При исследовании глазного дна выявлены признаки нарушения венозного оттока и интракраниальной гипертензии. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга, патологических изменений в венозных синусах головного мозга нет, отмечаются очаги ишемии, микроангиопатия, начальные проявления хронической ишемии мозга (энцефалопатия), признаки гипоплазии левого поперечного и сигмовидного венозного синусов. По словам профессора М.В. Путиловой, на фоне высокого уровня гомоцистеина головная боль – ча-

стое явление. Поэтому при выраженной головной боли пациентам целесообразно проводить скрининг гипергомоцистеинемии. В данном клиническом случае показатели гомоцистеина, а также глюкозы, общего белка, мочевины, холестерина были в пределах нормы, за исключением несколько сниженного уровня фибриногена.

Данные об антифосфолипидном синдроме отсутствуют. Развернутый анализ уровня витаминов группы В показал дефицит витаминов В₂ и В₃. Через сутки после обращения за медицинской помощью у пациентки появились жалобы на выделения из молочных желез. Была направлена на консультацию эндокринолога. Назначены анализы, касающиеся эндокринной системы. По данным исследований, обнаружено повышение уровня пролактина.

Учитывая выявленные изменения со стороны эндокринной системы, пациентке назначили расширенные исследования для выявления нарушений углеводного обмена. Согласно результатам, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) – 7,5% (референсные значения – 4–6,2%), глюкозотолерантный тест – 8,3 ммоль/л, С-пептид – 0,77 нг/мл. Как известно, в норме величины концентрации С-пептида в сыворотке крови у взрослых составляют 0,78–1,89 нг/мл. Кроме того, у пациентки обнаружена мутация MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) 2-го типа.

В данном случае перед клиницистами стояла задача определить степень нарушений метаболизма глюкозы у пациентки и соответственно диагностировать СД 2-го типа или предиабет.

На сегодняшний день разработана классификация СД, в которую входит описание генетических дефектов, мутаций, возникающих у пациентов с СД 2-го типа. При возникновении СД 2-го типа в молодом возрасте может потребоваться дифференциальная диагностика с моно-

генными формами диабета (MODY). В таких ситуациях СД 2-го типа, как правило, длительно остается нераспознанным из-за отсутствия видимых проявлений. Пациенты могут предъявлять неспецифические жалобы на слабость, раздражительность, быструю утомляемость, снижение памяти, внимания. Причиной первого обращения к врачу могут быть кожные инфекции, зуд, плохое заживление ран, различные проявления микро- и макроангиопатий²⁴. В настоящее время термин «MODY-диабет» используется для определения диабета взрослого типа у молодых. Он представляет собой передаваемые по наследству дефекты секреции панкреатического гормона инсулина, которые проявляются в возрасте от 10 до 40 лет. MODY – неоднородная группа генетических заболеваний, характеризующаяся аутосомно-доминантным типом наследования и обусловленная мутациями генов, приводящими к дисфункции бета-клеток поджелудочной железы. На текущий момент известно 14 типов MODY, наиболее частыми из которых являются типы MODY1, MODY2 и MODY3. MODY-диабет диагностируется в 2–5% случаев от общего количества людей с разными типами СД²⁵.

При MODY1 у пациентов могут развиваться микро- и макрососудистые осложнения, метаболический синдром, повышаться уровни липидов в сыворотке крови. В свою очередь подтип MODY2 редко связан с сосудистыми осложнениями диабета. Высокий риск макро- и микрососудистых осложнений наблюдается у носителей MODY3. Таким образом, в ряде случаев пациентам с подозрением на предиабет или СД необходимо проводить дифференциальную диагностику, учитывая не только клинические симптомы, жалобы пациента, но и результаты генетических исследований. Следует помнить, что патология со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – одна из ведущих проблем,

²⁴ Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020; 23 (25): 4–102.

²⁵ Hoffman L.S., Fox T.J., Anastasopoulou C., Jialal I. Maturity onset diabetes in the young. 2022 / StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.



Жизнь продолжается!

Цитофлавин®

- Показал эффективность у пациентов с диабетической полинейропатией в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании¹
- Положительно влияет на нейропластичность (рост уровня BDNF) при гипергликемии и когнитивную функцию у пациентов с сахарным диабетом 2 типа²
- Улучшает качество жизни у пациентов с ДПН и СД2³



Инструкция
Цитофлавин таб.



Инструкция
Цитофлавин амп.

1. Kharitonova T, Shwarts YG, Verbovov AF, et al. Efficacy and safety of the combined metabolic medication, containing inosine, nicotinamide, riboflavin and succinic acid, for the treatment of diabetic neuropathy: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group clinical trial (CYLINDER). *BMJ Open Diab Res Care* 2022;10:e002785. doi:10.1136/bmjdr-2022-002785
2. Газиев В.В., Петрова М.М. с соавт. «Динамика когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом второго типа» // Журнал «Клиническая Медицина», 2016; 94(7)
3. Щеланович Л.А., Такашви М.М. с соавт. «Терапевтические возможности улучшения качества жизни у пациентов с полинейропатией» // Журнал «Эффективная фармакотерапия», 2018



способная манифестировать при начале предиабета.

К клиническим маскам СД относятся головная боль, нарушения микроциркуляции, венозные тромбозы, острые нарушения мозгового кровообращения, патология ЖКТ, кожные заболевания, эндокринопатии, гормональные нарушения. При этом важно помнить, что диагностика различных типов MODY на основании только клинической картины невозможна. Сегодня генетическое тестирование проводят с помощью секвенирования панели AS 468 «Сахарный диабет-гиперинсулинизм» на 27 генов.

Профессор М.В. Путилина перечислила основные показания к генетическому тестированию:

- выраженный семейный анамнез СД, появляющийся на 2–5-м десятилетии жизни;
- низкая масса тела;
- отрицательные аутоантитела;
- низкий почечный порог, значительное повышение уровня глюкозы в крови при проведении перорального глюкозотолерантного теста, более низкие, чем ожидалось, уровни С-реактивного белка, нормальные показатели С-пептида;
- высокая чувствительность к инсулину;
- диагноз СД 1-го типа у детей, у которых отсутствуют антитела и наблюдается повышенный уровень С-пептида²⁵.

При постановке диагноза «предиабет» и на первой стадии заболевания, когда уровни глюкозы в крови и HbA1C находятся в «недиабетическом» диапазоне, разумной стратегией является перевод пациентов на низкоуглеводную диету. Кроме того, целесообразно применение комбинированных препаратов с антиоксидантным и антигипоксическим действием, направленных на коррекцию метаболических нарушений.

Как уже отмечалось, в рассматриваемом клиническом случае у пациентки имел место дефицит витаминов В₂ и В₃. Активные формы рибофлавина (витамин В₂) необходимы для синтеза ниацина, фолиевой кислоты, витамина В₆ и всех белков гема. Он также необходим для метаболизма углеводов, белков и жиров в глюкозу. Его антиоксидантный эффект жизненно важен для клеточного дыхания и функции иммунной системы. Витамин В₃ (ниацинамид) оказывает гиполипидемическое действие через рецептор-независимые и рецептор-зависимые механизмы, снижает концентрацию общего холестерина, аполипопротеина А, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и повышает уровень липопротеинов высокой плотности, влияет на нейрогенез.

Инозин принимает непосредственное участие в обмене глюкозы и способствует активизации обмена при гипоксии и отсутствии аденозинтрифосфата, стимулирует окислительно-восстановительные процессы. Последние данные показали, что инозин не только проявляет гипогликемический эффект, но и эффективен в отношении вызванной гипергликемией ДПН.

Согласно современным рекомендациям, использование инозина следует рассматривать как потенциальную профилактическую терапию у лиц, предрасположенных к развитию СД²⁶.

Возвращаясь к рассмотрению клинического случая, докладчик представила схему лечения пациентки. Ей было рекомендовано отказаться от анальгетиков, принимать Цитофлавин® по две таблетки два раза в день в течение 25 дней, соблюдать диету и контролировать уровень глюкозы. На начальных стадиях MODY-диабета (MODY1, MODY2) можно не применять специфическую липидснижающую

терапию. Назначение препарата Цитофлавин® в этом случае патогенетически обосновано, поскольку в его состав входят необходимые метаболически активные компоненты (инозин, никотинамид, рибофлавин, сукцинат) в оптимальной дозе с взаимопотенцирующим действием. Данный клинический пример наглядно демонстрирует необходимость использования современных диагностических методов и персонализированного подхода к диагностике и лечению. Подводя итог, профессор М.В. Путилина отметила, что эффективность и безопасность препарата Цитофлавин® в составе комплексного лечения неврологических заболеваний различной этиологии подтверждены в большом количестве клинических исследований. Так, в отечественном рандомизированном проспективном исследовании ЦИТАДЕЛЬ доказана его эффективность при реабилитации больных с постковидным синдромом. Назначение препарата Цитофлавин® позволило добиться выраженного антиастенического эффекта и коррекции когнитивных нарушений. Применение препарата Цитофлавин® не требовало возрастной корректировки и хорошо сочеталось с базовой терапией²⁷. Имеющиеся на сегодняшний день данные о клинической эффективности четырехкомпонентного нейротектора Цитофлавин® позволяют рассматривать его применение при целом ряде заболеваний, в том числе у коморбидных пациентов, а также при СД 2-го типа как перспективный метод лечения ДПН. Проведение дальнейших исследований эффективности препарата Цитофлавин® у пациентов с СД, предиабетом или нарушением толерантности к глюкозе является актуальным и перспективным направлением клинической медицины. *

²⁶ Mabley J.G., Rabinovitch A., Suarez-Pinzon W., et al. Inosine protects against the development of diabetes in multiple-low-dose streptozotocin and nonobese diabetic mouse models of type 1 diabetes. *Mol. Med.* 2003; 9 (3-4): 96–104.

²⁷ Путилина М.В., Теплова Н.В., Баирова К.И. и др. Эффективность и безопасность Цитофлавина при реабилитации больных с постковидным синдромом: результаты проспективного рандомизированного исследования ЦИТАДЕЛЬ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021; 121 (10): 45–51.

DISCOVERYMED

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2023 ГОД

Первое полугодие

17 марта

III Научно-практическая конференция
с международным участием
«Поли- и коморбидный пациент на приеме у терапевта»

29 марта

онлайн-конференция
«Онкопревенция в урологии и гинекологии»

12 апреля

XV Международная научно-практическая конференция
«Актуальные вопросы неврологии»
с участием Евразийской ассоциации неврологов

26 апреля

V Междисциплинарная научно-практическая конференция
**«Репродуктивное здоровье населения:
реалии и перспективы»**

17 мая

III Научно-практическая конференция
«Кишечные инфекции: современная диагностика и терапия»
с симпозиумом «Нарушения микробиоты при кишечных
инфекциях: эффективные и безопасные методы коррекции»

2 июня

IV Научно-практическая конференция с международным участием
«Кардиопрвенция: настоящее и будущее»

22-23 июня

научно-практическая конференция
с международным участием
«Белые ночи Санкт-Петербурга»
«СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ»
(экология, образ жизни, эпидемиология, профилактика, диагностика
и лечение: стандарты и персонализированная медицина)



СМА у взрослого пациента. Меняя жизнь к лучшему

Спинальная мышечная атрофия (СМА) занимает одно из ведущих мест в структуре нервно-мышечных заболеваний и считается неизлечимой. Однако, как отметил председатель симпозиума Сергей Николаевич ИЛЛАРИОШКИН, академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, директор Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», разработанные за последнее десятилетие новые терапевтические подходы позволяют существенно улучшить качество жизни больных СМА. Доклады ведущих российских экспертов, прозвучавшие в рамках конференции, были посвящены актуальным диагностическим и лечебным алгоритмам ведения взрослых пациентов с СМА. Эксперты поделились собственным клиническим опытом оказания помощи таким больным, сделав акцент на эффективности и безопасности препарата Спинраза.

Дифференциальная диагностика СМА у взрослых пациентов и «красные флаги» СМА

В докладе Ольги Валерьевны ГИЛЬВАНОВОЙ, заведующей отделением функциональной диагностики Московского клинического научного центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова, был представлен подробный обзор симптоматики спинальной мышечной атрофии (СМА). Традиционно СМА подразделяют на пять типов. СМА нулевого типа – пренатальное развитие болезни. СМА 1-го типа манифестирует в первые недели после рождения, 2-го типа – в возрасте 7–18 месяцев, 3-го типа – после 18 месяцев жизни, 4-го типа – после 30-летнего возраста¹.

Основными клиническими признаками у пациентов с дебютом СМА после 18 месяцев являются мышечная гипотония с преимущественным поражением проксимальных отделов ног и тазового пояса, приемы Говерса при вставании, тремор пальцев вытянутых рук, фасцикуляции языка и/или других групп мышц, отсутствие сухожильных рефлексов, ночная гиповентиляция/апноэ во сне. Дополнительные клинические признаки – ретракция ахилловых сухожилий, сколиоз, псевдогипертрофия икроножных мышц и повышение уровня креатинфосфокиназы до 2000 ЕД/л. В распоряжении врачей имеется программа бесплатной генетической диагностики СМА – ПОИСКСМА.РФ. Программа реализуется с целью обеспечения врачей результатами до-

полнительной молекулярно-генетической диагностики пациентов, находящихся под их наблюдением, для подтверждения/исключения диагноза СМА.

К сожалению, зачастую диагноз СМА устанавливают уже на поздних стадиях заболевания. О.В. Гильванова привела пример из клинической практики.

Пациентка, 47 лет. Дебют заболевания состоялся в 25-летнем возрасте в виде хронического вялого тетрапареза. В 2009 г. был поставлен диагноз миастении и проведена тимэктомия – без эффекта. Назначенная пациентке терапия Калимином оказала незначительный положительный эффект.

Почему специалисты ошиблись в диагнозе? Дело в том, что проведенный пациентке стандартный декремент-тест выявил типичные для миастении изменения (исходно 12%, в пробе ПАИ – 24%).

В отделении функциональной диагностики МКНЦ им. А.С. Логинова у пациентки заподозрили миопатию – уровень креатинфосфокиназы составил 602 МЕ/л. Игольчатая электромиография показала резко сниженное рекрутирование потенциалов двигательных единиц, что указывало на малое количество мотонейронов. Уменьшение количества мотонейронов наблюдается при СМА и при боковом амиотрофическом склерозе.

Пациентке провели молекулярно-генетический анализ, с помощью которого была выявлена делеция в экзоне 7 гена SMN1. Диагноз: спинальная мышечная атрофия 4-го типа. Таким образом, от дебюта заболевания до постановки диагноза прошло 20 лет. Не все спинальные мышечные атрофии связаны с мутацией в 5-й хромосоме (5q). Так, не ассоциируются с мутацией в 5-й хромосоме дистальные формы СМА. Специфические неврологические симптомы дистальной СМА представлены врожденным множественным артрогрипозом, параличом голосовых связок, нейросенсорной потерей слуха, параличом диафрагмы с тяжелой острой дистальной невропатией с ранним началом и др.

Завершая выступление, О.В. Гильванова привела еще ряд примеров СМА, не связанных с мутацией в 5-й хромосоме. Помимо дистальной СМА были представлены два варианта не 5q СМА – болезнь Кеннеди и СМА с поздним началом, тип Финкеля. Болезнь Кеннеди клинически проявляется медленно прогрессирующей мышечной слабостью, гинекомастией, амиотрофией. Для СМА Финкеля (боковой амиотрофический склероз 8-го типа) характерны выпяченный живот, сколиоз, проксимальная мышечная слабость.

Почему важно вовремя диагностировать СМА? Сегодня существует патогенетическое лечение с использованием зарегистрированного в России препарата Спинраза, модифицирующего течение заболевания.

¹ Kolb S.J., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy. *Neurol. Clin.* 2015; 33 (4): 831–846.



СМА у взрослых пациентов: как лечить

Вэру доступности патогенетического лечения для взрослых пациентов с СМА особое значение приобретает практический опыт ведения таких больных. В своем докладе Дмитрий Игоревич РУДЕНКО, д.м.н., профессор, заместитель главного врача, руководитель нейроцентра ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (ГМПБ № 2), поделился опытом Санкт-Петербурга – на сегодняшний день именно здесь терапию получают наибольшее количество взрослых пациентов с СМА в РФ.

Всего в 2023 г. в Санкт-Петербурге зарегистрированы 32 взрослых пациента с СМА 2-го и 3-го типов, из которых 27 наблюдаются и получают лечение. В настоящее время пятеро новых больных СМА находятся на стадии оформления медицинской документации.

Маршрутизация больных СМА включает три этапа. В центре нервно-мышечных заболеваний проходят беседа врача с пациентом, сбор медицинской информации, осмотр и тестирование по шкалам, фиксация показаний к терапии, оформление и передача заключения врачебного консилиума в Комитет здравоохранения. В Комитете здравоохранения Санкт-Петербурга принимается решение о закупке лекарственного средства, после чего препарат поступает в одну из городских аптек. В поликлинике по месту регистрации пациенту выдают рецепт, предоставляющий ему право на бесплатное получение препарата нусинерсен или ридсиплам. Одновременно с выдачей рецепта пациент получает направление в центр нервно-мышечных заболеваний ГМПБ № 2, где осуществляются терапия и наблюдение.

Профессор Д.И. Руденко сделал акцент на фенотипическом разнообразии взрослых больных СМА и привел несколько примеров.

✓ Пациентка, 31 год, СМА 2-го типа, три копии гена SMN2. Диагноз генетически подтвержден лишь

в 2016 г. Долгое время наблюдалась с диагнозом «мышечная дистрофия». Заболевание клинически проявляется контрактурами мышц, кифосколиозом, фасцикуляциями мышц языка.

✓ Пациент Н., 39 лет, СМА 3-го типа, три копии гена SMN2. Клинические проявления: атрофия мышц плечевого пояса легкой степени, сохранность мышц лица, способность к самостоятельному передвижению, незначительная псевдогипертрофия икроножных мышц, фасцикуляции мышц языка и мышц плечевого пояса.

✓ Пациент, 33 года, три копии гена SMN2. Первые признаки заболевания отмечались в 2004 г. Однако диагноз генетически подтвержден только в 2013 г. Заболевание клинически проявляется тяжелой проксимальной мышечной слабостью в ногах. Схожая картина может наблюдаться при миопатиях.

✓ Пациент Р., 30 лет, СМА 3-го типа – пример псевдомиопатического фенотипа. Клинические проявления: увеличение межлопаточного пространства, выраженная псевдогипертрофия мышц голени, псевдогипертрофия extensor digitorum brevis (короткий разгибатель пальцев). Эти признаки позволяют отличить СМА от миопатии на уровне клинического бэкграунда.

✓ У пациента с СМА 3-го типа (три копии гена SMN2) клиническими признаками заболевания являются проксимальная мышечная слабость в ногах, тремор пальцев вытянутых рук, фасцикуляции мышц языка.

Нусинерсен (Спинраза) хорошо рекомендовал себя как препарат для лечения СМА всех типов и без ограничений по возрасту. Профессор Д.И. Руденко представил участникам симпозиума свою пациентку, которая в режиме онлайн-трансляции рассказала о положительном влиянии длительной терапии препаратом Спинраза на двигательный статус.

Пациентка В.З., 29 лет, СМА 3-го типа. Диагноз поставлен в 1995 г. С 2020 г. получает терапию препаратом Спинраза. Всего выполнено восемь интратекальных введений препарата. *Препарат Спинраза обеспечил значимое улучшение дыхательной и двигательных функций. По словам пациентки, у нее появилась возможность самостоятельно причешиваться, умываться, принимать душ, пищу. Если ей помогают встать из положения сидя, она способна некоторое время, опираясь на предмет, самостоятельно стоять.* Из нежелательных явлений пациентка отметила появление после восьмого введения препарата головной боли и шума в ушах, которые исчезли через десять дней.

Эффективность и безопасность применения препарата Спинраза при СМА подтверждены клинической практикой. Отработан стандартный протокол ведения больных СМА, который включает сбор данных на регулярных визитах: до начала терапии, на четвертом и шестом визитах. Кроме того, во время визита оцениваются двигательные функции по расширенной шкале оценки двигательных функций больницы Хаммерсмит (HFMSE), с помощью пересмотренного модуля оценки функции рук (RULM), теста с шестиминутной ходьбой (Т6МХ), а также анализируются нежелательные реакции.

Дмитрий Игоревич Руденко отметил, что Спинраза способствует улучшению двигательной функции в реальной когорте взрослых с СМА с каждым новым введением по шкалам HFMSE и RULM. Пациенты отмечают такие эффекты терапии препаратом Спинраза, как улучшение силы голоса и коммуникации, способности жевать и глотать, самостоятельно принимать пищу и пользоваться столовыми приборами, самостоятельно мыться, чистить зубы, расчесываться, пользоваться туалетом, ручкой, компьютером и т.д.

За период наблюдения (12 месяцев) ни у одного пациента не зафик-



сировано ухудшения состояния по тестируемым шкалам двигательных функций (HFMSE, RULM, T6MX). У амбулаторных пациентов отмечалось увеличение показателей по основным шкалам

в среднем на два балла уже к четвертому визиту (63-й день). У амбулаторных пациентов положительная динамика по основным шкалам имела место к шестому визиту (300-й день). Переноси-

мость препарата Спинраза была хорошей с минимальными нежелательными явлениями в виде легкой головной боли и боли в спине, которые не требовали специального лечения.

Реальная клиническая практика лечения пациентов с СМА в Брянской области

Как отметил Андрей Николаевич ЮРЧЕНКО, заведующий неврологическим отделением Брянской областной больницы № 1, главный внештатный специалист-невролог департамента здравоохранения Брянской области, СМА считается самым частым из редких заболеваний. В Российской Федерации частота заболеваемости СМА достигает 140–234 новых случая в год, распространенность носительства мутаций в гене SNN1 – 1 на 36 человек². Спинраза (нусинерсен) стала первым препаратом для патогенетической терапии СМА.

Практический опыт применения Спинразы в различных популяциях пациентов с СМА согласуется с результатами ряда международных исследований (США, Германия, Италия и др.). Особого внимания заслуживает первый систематический обзор и метаанализ G. Coratti и соавт. (2021) 400 публикаций, посвященных оценке эффективности терапии препаратом Спинраза в течение 10–14 месяцев у детей и взрослых с СМА 2-го и 3-го типов³.

Во всех анализируемых исследованиях приведены данные об эффективности лечения, полученные путем структурированной оценки двигательных функций (HFMSE, RULM, T6MX). Согласно метаанализу, у пациентов, получавших Спинразу, отмечалось значимое улучшение двигательной функции по сравнению с теми, кто не получал лечения: +1,1 против +0,67 балла соответственно в среднем по шкале RULM;

+2,27 против -1,0 балла в среднем по шкале HFMSE, +19,8 против -8,29 м в среднем по T6MX.

Таким образом, у пациентов, принимавших препарат Спинраза, двигательная функция значительно улучшилась, в то время как у пациентов, не получавших лечения, она снизилась. При этом улучшение двигательной функции наблюдалось в каждой группе пролеченных препаратом пациентов. Эффективность Спинразы подтверждена положительными изменениями всех показателей двигательной функции, использованных в разных исследованиях.

А.Н. Юрченко поделился с коллегами опытом лечения взрослых пациентов с СМА в Брянской области. В настоящее время из 11 взрослых больных девять получают терапию препаратом нусинерсен, один – ридсипламом. Один пациент ожидает поступления препарата в больницу.

В подтверждение эффективности терапии препаратом Спинраза у взрослых пациентов с СМА докладчик привел два клинических случая.

Клинический случай 1. Пациент Е., 2002 года рождения. Долгое время заболевание протекало бессимптомно. В 2014 г. появились первые клинические признаки в виде утомляемости, мышечной слабости, трудности при подъеме по лестнице. В 2016 г. пациенту стало трудно подниматься с пола, не мог приседать на корточки. В июне 2018 г. обратился за помощью к неврологу детской поликлиники,

затем в Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, где ему установили диагноз «мышечная дистрофия Эрба – Рота». В сентябре 2018 г. пациенту провели генетическое исследование в Медико-генетическом центре им. академика Н.П. Бочкова. Диагноз: СМА 3-го типа.

Лечение препаратом Спинраза пациенту проводят в Брянской областной больнице. Первое интратекальное введение препарата состоялось 1 февраля 2021 г., затем – еще три введения с интервалами на 14-й, 28-й и 63-й день, после чего пациент стал получать терапию Спинразой один раз в четыре месяца. Спинраза обеспечила улучшение двигательной функции: +7 баллов по шкале HFMSE. У пациента значительно уменьшилась утомляемость и мышечная слабость, без особого труда стал подниматься по лестнице. За весь период наблюдения нежелательных реакций не зафиксировано. Социальная адаптация и качество жизни существенно улучшились.

Клинический случай 2. Пациент Е., 1978 года рождения (43 года). В 1990 г. появилась слабость в ногах, в 1992 г. получил группу инвалидности. Диагноз СМА 3-го типа установили в 1997 г., когда пациенту было 19 лет. В октябре 2018 г. он прошел стационарное лечение в Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М. Сеченова, получил консультацию генетика, диагноз СМА 3-го типа был подтвержден. В мае 2020 г. врачебным консилиумом пациенту рекомендована патогенетическая терапия.

² Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Swarovskaya M., Zinchenko R. Spinal muscular atrophy carrier frequency in Russian Federation. ASHG, 2016.

³ Coratti G., Cutrona C., Pera M.C., et al. Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: a critical review and meta-analysis. Orphanet J. Rare Dis. 2021; 16 (1): 430.

СПИПРАЗА СПОСОБСТВУЕТ УЛУЧШЕНИЮ И СТАБИЛИЗАЦИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ СО СМА³

Лорен
возраст 20 лет

СМА III типа
Получает терапию препаратом СПИПРАЗА

КОМПАНИЯ
10000
ПАЦИЕНТОВ
ПО ВСЕМУ МИРУ

РАСКРОЙТЕ ИХ ВНУТРЕННИЙ ПОТЕНЦИАЛ СО СПИПРАЗОЙ

 **СПИПРАЗА** ▼
(Нусинерсен) раствор для интратекального введения 2,4 мг/мл (12 мг / 5 мл)

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ СПИПРАЗЫ.

Регистрационный номер: ЛП-005730. **Торговое наименование:** Спинраза. **МНН:** нусинерсен. **Лекарственная форма:** раствор для интратекального введения. **Фармакотерапевтическая группа:** Прочие препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы. **Показания к применению:** Препарат Спинраза показан для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА). **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующему или любому из вспомогательных веществ. **Меры предосторожности при применении:** Процедура люмбальной пункции сопровождается риском возникновения нежелательных реакций, таких как, головная боль, боль в спине, рвота. Могут быть использованы визуализационные техники для облегчения интратекального введения препарата Спинраза пациентам со сколиозом. При наличии клинических показаний, рекомендовано выполнять лабораторные тесты для определения количества тромбоцитов и показателей свертываемости крови перед введением препарата Спинраза. При наличии клинических показаний, рекомендовано выполнять количественное определение белка в моче (предпочтительно в первой утренней порции мочи). Преимущества и риски лечения нусинерсеном пациентов с вентрикулоперитонеальным шунтом в настоящее время неизвестны. **Способ применения и дозы:** Препарат Спинраза предназначен для интратекального введения. Рекомендованная доза составляет 12 мг (5 мл). Следует начинать терапию препаратом Спинраза как можно раньше после постановки диагноза. Режим введения: в первый день лечения (день 0), в день 14, 28, 63. Далее дозу следует вводить 1 раз в 4 месяца. В случае задержки или пропуска введения дозы препарат Спинраза следует ввести как можно ранее, при этом интервал между дозами должен быть не менее 14 дней; далее следует продолжить введение с назначенной частотой. Инструкции по приготовлению и введению дозы: 1. Необходимо визуально оценить состояние раствора до использования. Использовать можно только прозрачные и бесцветные растворы, не содержащие никаких частиц. Использовать внешние фильтры не требуется. 2. Приготовление и введение препарата Спинраза должны осуществляться в асептических условиях. 3. Перед введением флакон следует достать из холодильника и согреть до комнатной температуры, не прибегая к внешним источникам тепла. 4. Если флакон не был открыт и раствор не использовался, флакон может быть возвращен в холодильник. После извлечения из холодильника и картонной пачки флакон может храниться

при температуре не выше 25 °С в течение не более 30 ч. 5. Непосредственно перед введением, центр пробки флакона протыкают иглой шприца и извлекают требуемый объем раствора. Раствор не следует разводить. В случае, если раствор не использовался в течение 6 ч после его набора в шприц, раствор следует утилизировать. 6. Для введения препарата Спинраза может потребоваться седация, если это показано на основании клинического состояния пациента. 7. Можно рассмотреть вопрос о применении ультразвукового (или иного визуализационного) контроля при интратекальном введении препарата Спинраза, в особенности в более ранних возрастных группах и у пациентов со сколиозом. 8. Перед введением препарата Спинраза рекомендуется извлечь объем ЦСЖ, эквивалентный вводимому объему препарата Спинраза. 9. Препарат Спинраза вводится интратекально болюсно на протяжении 1-3 минут с помощью иглы для спинальной анестезии. Не допускается проводить инъекцию в тех участках кожи, где имеются признаки инфекционного или воспалительного процесса. 10. Любое неиспользованное содержимое флакона следует утилизировать. **Побочное действие.** Нежелательные реакции, связанные с люмбальной пункцией, зарегистрированные в исследовании CS4 (поздняя манифестация СМА), наблюдавшиеся с частотой как минимум на 5% выше у пациентов, получавших препарат Спинраза, по сравнению с пациентами из контрольной группы, получавшими плацебо: головная боль, рвота, боль в спине. В пострегистрационном периоде наблюдались серьезные инфекции, например, менингит. Имелись сообщения о случаях гидроцефалии. Частота возникновения подобных реакций неизвестна. **Условия хранения:** При температуре 2-8 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке) для защиты от света. Не замораживать. Допускается хранение в оригинальной упаковке (флакон в пачке) при температуре не выше 30 °С в течение не более 14 дней. В случае неиспользования в течение этих 14 дней повторное хранение при температуре 2-8 °С не допускается. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** Отпускают по рецепту. **Держатель (владелец) регистрационного удостоверения:** Биоген Айдек Лимитед, Великобритания. **Организация, уполномоченная держателем (владельцем) РУ принимать сведения о рекламациях, нежелательных лекарственных реакциях и предоставлять потребителям дополнительные данные о препарате:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17 корп. 2. Тел.: +7 (495) 755-83-57, факс: +7 (495) 755-83-58

▼ Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственный препарат через национальную систему отчетности. Чтобы сообщить о проблемах безопасности, обратиться в ООО «Джонсон & Джонсон» или обратиться к действующей инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Фотографии приведены исключительно в качестве иллюстраций и отражают результаты, достигнутые у конкретных пациентов. Индивидуальные результаты могут отличаться.

Инструкцию по применению препарата СПИПРАЗА Вы можете получить у представителя компании ООО «Джонсон & Джонсон».

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Спинраза (МНН: нусинерсен), раствор для интратекального введения, ЛП-005730 от 03.06.2021
2. Q4 & Full Year 2019 Biogen 2020, poster <https://investors.biogen.com/static-files/ce31eed8-8862-4bec-a63f-77c0fd6e15a1>
3. Hagenacker T, et al. Nusinersen in Adults With 5q Spinal Muscular Atrophy: A Non-Interventional, Multicentre, Observational Cohort Study. Lancet 2020; 4:317-25.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников
Дата выпуска: сентябрь 2021

CP-182937 Реклама

 **Biogen**  **Janssen**
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF  **Johnson & Johnson**

Организация, принимающая претензии потребителей:
ООО «Джонсон & Джонсон»,
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17 корп. 2.
Контактные телефоны: тел.: (495) 755-83-57, факс: (495) 755-83-58



Первое интратекальное введение препарата состоялось 17 декабря 2020 г. На фоне патогенетической

терапии значительно уменьшились утомляемость, мышечная слабость, появилась уверенность при

ходьбе. Пациент стабилен, нежелательных явлений на фоне лечения не зафиксировано.

Меняя жизнь: клинический случай применения препарата Спинраза у взрослого пациента с СМА

Заведующая неврологическим отделением городской больницы № 4 г. Сочи Алла Владимировна ТЕЛЬНИКОВА на клиническом примере продемонстрировала эффективность применения препарата Спинраза в качестве патогенетической терапии СМА.

Пациентка Б., 1990 года рождения. Из анамнеза: рождена от второй беременности, первый ребенок умер в первые сутки жизни от непроходимости кишечника. С рождения развитие соответствовало возрасту, начала ходить в возрасте девяти месяцев. С двух лет девочке стало трудно подниматься и спускаться по лестнице, она перестала бегать, часто падала, при ходьбе опиралась на пальчики ног. Со временем симптомы нарастали. В возрасте пяти лет впервые был выставлен диагноз «спинальная амиотрофия Кугельберга – Веландера».

Впоследствии пациентка наблюдалась у невролога детской поликлиники г. Сочи по месту жительства. С ее слов, могла ходить до 11 лет, затем до 16–17 лет по дому передвигалась ползком. Тем не менее занимала активную жизненную позицию, очно окончила школу и вуз, после чего дистанционно преподавала детям английский и русский язык.

В 2019 г. пациентке впервые был выполнен ДНК-анализ – выявлено четыре копии гена SMN2.

В 2020 г. в Научном центре неврологии состоялось заседание врачебной комиссии по назначению лекарственных препаратов, по решению которой пациентке назначили нусинерсен. В июле 2021 г. было выполнено первое интратекальное введение препарата Спинраза, в настоящее время выполнено восьмое введение Спинразы.

В качестве нежелательного явления дважды после очередного введения препарата развивалась постпункционная головная боль, поэтому перед люмбальной пункцией пациентка испытывает страх и тревогу.

Оценка неврологического статуса больной до лечения: гипотония, гипотрофия мышц конечностей, аксиальной мускулатуры, тремор. Сухожильные рефлексы рук и ног не вызываются, расстройств чувствительности не выявлено, функция тазовых органов не нарушена. Пациентка передвигается на кресле-каталке с посторонней помощью, в которой она также нуждается при выполнении гигиенических мероприятий и переодевании.

Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) 9 сентября 2020 г.: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) – 89%, функциональная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 77%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 98%. Заключение пульмонолога: легкие рестриктивные нарушения ФВД, снижение эффективности кашля, возможная гиповентиляция во сне. Оценка неврологического статуса в настоящее время демонстрирует увеличение мышечной силы в верхних конечностях, способность пациентки подтягивать ноги к животу. Гипотония, гипотрофия мышц в конечностях сохраняются. Пациентка передвигается на кресле-каталке, но уже самостоятельно принимает душ, расчесывается, переодевается.

Оценка ФВД 4 мая 2022 г.: ФВД соответствуют норме, нарушений нет.

Терапия способствовала улучшению двигательной функции. По результатам проведенного в июне 2022 г. тестирования,

оценка по шкале RULM – 32 балла, по шкале HFMSE – 27 баллов. Тестирование с помощью кистевого динамометра показало увеличение мышечной силы в кистях рук: справа – 3,4 кг, слева – 3,0 кг. Пациентка может проводить больше времени в положении сидя и дольше трудиться. Она устроилась на работу преподавателем Московского государственного университета на полный восьмичасовой рабочий день.

В заключение А.В. Тельникова представила аудитории видеоролик, записанный пациенткой. На момент начала терапии ее единственным желанием было остановить прогрессирование болезни, чтобы не утратить двигательные навыки. Прогрессирование заболевания приостановлено. Теперь пациентка мечтает максимально восстановить двигательные навыки, чтобы меньше нуждаться в посторонней помощи.

Заключение

Развернувшаяся после выступлений докладчиков дискуссия показала большую заинтересованность участников симпозиума в обсуждаемых вопросах. Подводя итог, академик С.Н. Иллариошкин отметил, что сегодня в арсенале специалистов имеются методы лечения СМА, способные изменить течение болезни. Многообещающим терапевтическим подходом к лечению СМА представляется применение препарата нусинерсен (Спинраза). Результаты исследований и накопленный клинический опыт применения препарата Спинраза при СМА демонстрируют положительный эффект в отношении не только изменения двигательного статуса у взрослых больных СМА, но и повышения качества жизни в целом. *

Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

Эндогенный антиоксидант
прямого и непрямого
действия¹

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

**Широкая линейка доз
и лекарственных форм¹**



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

Реклама



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

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

Литература:

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

* для в/в формы введения

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

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

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

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

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



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Акатинол. Если дальше не вяжется.

Проверено временем

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

Доказано исследованиями

Акатинол способствует улучшению состояния пациента при:

- когнитивных нарушениях¹
- снижении повседневной активности²
- поведенческих расстройствах³
- проблемах общения⁴



1. Pomara N et al. Journal of Alzheimer Disease and Associated Disorders 2007;21(1):60-64. 2. Winblad B et al. Journal of Nutrition, Health & Aging 2010;14(9):770-774. 3. Kishi T et al. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2017;13:1909-1928. 4. Saxton J et al. Journal of Alzheimer's Disease 2012;28(1):109-118

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

* Полная информация о препарате — в инструкции по медицинскому применению.



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

10.02.2023
РЕКЛАМА.

МАТЕРИАЛ ПРЕДОСТАВЛЕН В КАЧЕСТВЕ ИНФОРМАЦИОННОЙ ПОДДЕРЖКИ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.